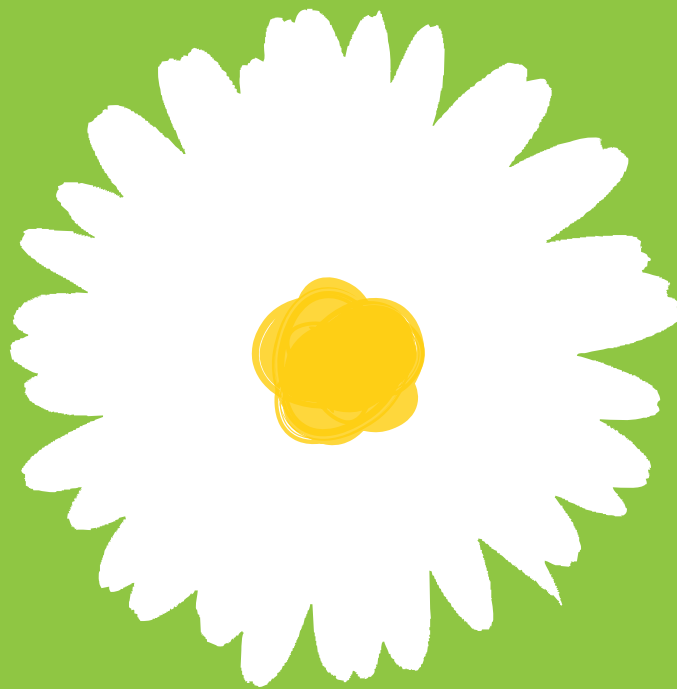




il bollettino

di ginecologia endocrinologica



Raccolta monografie
2019

Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Organo bimestrale di formazione ed informazione della AIGE

Presidente AIGE

Prof. Alessandro D. Genazzani

Editor-in-Chief e responsabile Scientifico del Bollettino di Ginecologia Endocrinologica

Prof. Alessandro D. Genazzani

Co-Editor

Prof. Tommaso Simoncini

Editorial Board

S. Angioni

N. Biglia

V. Bruni

A. Lanzone

S. LeIl

C. Nappi

R. E. Nappi

S. Palomba

M. Palumbo

M. Stomati

H. Valensise



Il presente libro è una raccolta delle Mini Reviews pubblicate on-line nell'anno 2019 nel "Bollettino di Ginecologia Endocrinologica", bollettino di aggiornamento e di informazione della ISGE Italia, diffuso gratuitamente tramite newsletters.

ISSN.2038-8489

Responsabile Scientifico

Prof. Alessandro Genazzani

Clinica Ostetrica Ginecologica

Università di Modena e Reggio Emilia

Via del Pozzo 71

41100 MODENA

FAX: (39) 059 42224394

Email: algen@unimo.it



INDICE

1

L'evoluzione della contraccezione di lunga durata con solo progestinico: l'impianto sottocutaneo con etonorgestrel (ENG)

Antonella Napolitano, Alessia Prati, Martina Caroli, Alba Manzo,
Christian Battipaglia, Federico Marchini, Melania Arnesano, Veronica Tomatis, Alessandro D. Genazzani

16

Patogenesi della PCOS: dalle implicazioni metaboliche e neuroendocrine alla scelta del trattamento

Alessia Prati, Alba Manzo, Martina Caroli, Veronica Tomatis, Melania Arnesano, Federico Marchini, Christian Battipaglia, Tabatha Petrillo, Antonella Napolitano, Alessandro D. Genazzani

30

Effetti dei contraccettivi ormonali
e della spirale medicata sul tono dell'umore e sulla libido

Alba Manzo, Alessia Prati, Martina Caroli, Veronica Tomatis, Melania Arnesano, Fedora Ambrosetti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani

30

La diagnostica del tumore dell'ovaio

Anjeza Xholli, Silvia Zermano, Angelo Cagnacci

L'evoluzione della contraccezione di lunga durata con solo progestinico: l'impianto sottocutaneo con etonorgestrel (ENG)

Antonella Napolitano, Alessia Prati, Martina Caroli, Alba Manzo,
Christian Battipaglia, Federico Marchini, Melania Arnesano, Veronica Tomatis,
Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} I preparati contraccettivi a base di solo progestinico possono offrire alcuni vantaggi rispetto a quelli contenenti anche estrogeni e rappresentano una valida alternativa per le pazienti che hanno controindicazioni all'uso dell'estro-progestinico. In particolare l'impianto contraccettivo contenente etonogestrel (ENG) attualmente in commercio, ha una lunga durata di azione, buona reversibilità ed efficacia, con meno dell'1% di gravidanze indesiderate durante il primo anno di utilizzo e si può considerare molto conveniente. Le controindicazioni all'impianto sono rare sia per l'assenza della componente estrogenica che per l'assenza dell'effetto del primo passaggio epatico.

Obiettivo di questa review è quello di dare maggiori dettagli e caratteristiche sull'impianto sottocutaneo contenente ENG, sulle sue proprietà farmacologiche e procedure d'inserimento, nonché sulle possibili strategie per il trattamento dei sanguinamenti irregolari impianto-correlati, che rappresentano una delle principali motivazioni di sospensione del trattamento.

{ENG} Progestogen-only contraceptives may provide several advantages in comparison to those containing estrogen-progestagen combinations and represent a valid alternative for patients who have contraindications to the use of estrogen-progestin. In particular, the contraceptive implant containing ethonogestrel (ENG) currently in use has a long duration of action, great reversibility and effectiveness, with less than 1% of unwanted pregnancies during the first year of use and can be considered very convenient. Contraindications to the implant are rare both for the absence of the estrogenic component and for the absence of the effect of the first hepatic passage.

The aim of the present review is give more insights and characteristics of the subcutaneous implant containing ENG, its pharmacological properties and insertion procedure, as well as the possible strategies for the treatment of implant-related irregular bleeding, which represent one of the main reasons for treatment discontinuation.

INTRODUZIONE

L'impianto sottocutaneo contenente solo progestinico, commercializzato in Italia con il nome di Nexplanon® [Schering-Plough Limited/Merck Sharp & Dohme Limited (MSD), US] è un dispositivo di rilascio sottocutaneo di etonogestrel (ENG), un contraccettivo a lunga durata d'azione nato nel Regno Unito e inserito nel mercato europeo da giugno 2010. Il nuovo dispositivo sostituisce un precedente dispositivo (Implanon®), che è il sistema di rilascio di ENG più utilizzato al mondo. Da un punto di vista farmacologico, il Nexplanon® è equivalente all'Implanon®, infatti, entrambi contengono 68 mg di ENG e, una volta posizionato a livello sottocutaneo, fornisce una copertura contraccettiva di almeno 3 anni.

Esistono tuttavia differenze significative tra i due dispositivi sia nella struttura dell'impianto che nelle procedure per il suo inserimento.

La necessità di introdurre un nuovo sistema è nata dalla preoccupazione sull'elevato tasso di inefficacia correlato a Implanon®. In particolare, un'analisi post-marketing [1] aveva mostrato che il 50% delle gravidanze indesiderate era stato determinato da un inserimento anomalo con alterazione del

rilascio di ENG, dovuto o ad una tecnica di inserimento non corretta [2] o per espulsione/rimozione dell'impianto [3]. Meno frequentemente si ha un posizionamento troppo profondo del dispositivo, una complicanza riportata approssimativamente in 1 su 1000 utenti di Implanon® [4]. Questi problemi sono completamente superati dal nuovo applicatore.

COS'È L'IMPIANTO CONTRACCETTIVO SOTTOCUTANEO

È un dispositivo in materiale biodegradabile con un singolo bastoncino che contiene ENG. Questo nuovo dispositivo ha la forma di un'asta cilindrica di 4 cm di lunghezza e 2 mm di spessore. Oltre all'ENG (68 mg), contiene un nucleo centrale costituito da etilene vinil acetato (EVA) al 37% ed il suo nucleo è arricchito con 15 mg di solfato di bario (3%), un materiale che rende l'impianto radioopaco senza cambiare le sue proprietà farmacologiche. La radio-opacità consente di localizzare, tramite raggi o ultrasuoni, il dispositivo anche quando è stato inserito profondamente ed è, quindi, non palpabile. In realtà, si raccomanda di identificare con ultrasuoni i sistemi non palpabili, prima di procedere alla loro rimozione. L'impianto contraccettivo contenente ENG, ha una lunga du-

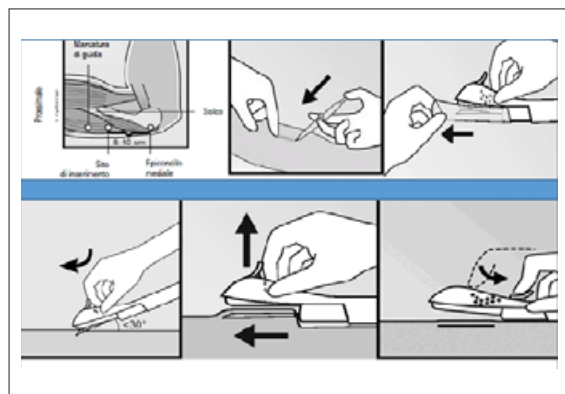


Fig. 1 inserimento del Dispositivo contraccettivo sottocutaneo

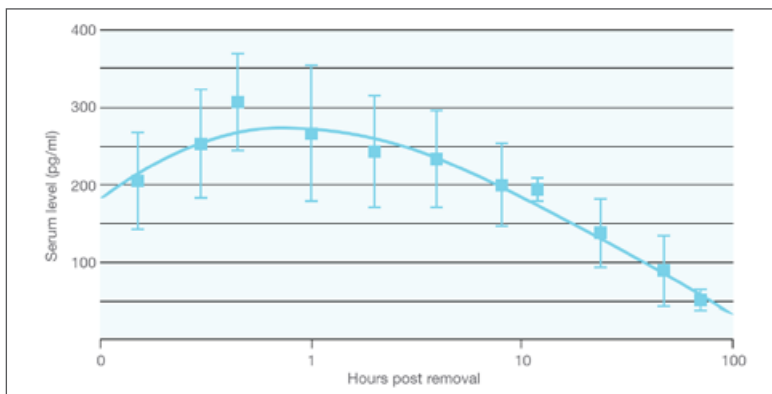


Fig. 2 - La caduta dei livelli di ENG è costante e si azzerza entro 7 gg dalla rimozione dell'impianto. L'efficacia contraccettiva è quindi non garantita già entro 1 giorno dopo la rimozione in quanto i livelli circolanti di ENG cadono prossimi o sotto i 90 pg/ml (modificata da ref 22).

rata di azione, reversibilità ed efficacia [4] [5] [6], con meno dell'1% di gravidanze indesiderate durante il primo anno di utilizzo [1] [2] [3] e si può considerare molto conveniente [7] [8]. Controindicazioni all'impianto sono rare sia per l'assenza della componente estrogenica [9] che per l'assenza dell'effetto del primo passaggio epatico.

L'impianto mostra alti tassi di continuazione [10] [11]. I tre probabili meccanismi d'azione sono: soppressione dell'ovulazione, ispessimento del muco cervicale e atrofia dell'endometrio [3]. Due impianti progestinici sono attualmente disponibili a livello globale e includono dispositivi di rilascio di etonogestrel (ENG) (dispositivi Implanon e Nexplanon (Merck, Kenilworth, NJ, USA) e impianti che rilasciano levonorgestrel (LNG) (il Sino-Implant II (Dahua Pharmaceutical, Shanghai, Cina) e Jadelle (Bayer, Berlino, Germania) [12] [13]. L'unica differenza tra i due impianti che rilasciano ENG è che il Nexplanon contiene, come già detto, un colorante radiopaco utilizzato per localizzare il dispositivo nel caso in cui non possa essere palpato [14] (fig.1).

FARMACOCINETICA E FARMACODINAMICA

Proprietà farmacocinetiche

Nexplanon® funziona rilasciando continuamente ENG sottocutaneo, una molecola progestinica sintetica, l'ENG, metabolita biologicamente attivo del desogestrel (DSG), progestinico di terza generazione derivato dal noretisterone 19-nortestosterone (NET), già ampiamente utilizzato allo scopo contraccettivo sia in contraccettivi orali che negli anelli vaginali [15,16]. L'efficacia e la sicurezza del DSG sono state ampiamente testate [16]. In questo senso, l'efficacia contraccettiva e i dati di sicurezza, sono stati considerati validi anche per il Nexplanon® [16,17], anche in considerazione della somministrazione del farmaco sottoforma di metabolita attivo per cui si evita il primo passaggio epatico. Il profarmaco e il suo metabolita attivo sono caratterizzati da un'intensa azione anti-gonadotropinica e progestinica [16,17]. Al contrario, hanno un'affinità piuttosto bassa per il recettore degli androgeni. Il metabolita circolante, parzialmente legato alla proteina legante gli ormoni sessuali (SHBG), non presenta effetti avversi significativi sulla funzione epatica e non modifica il profilo lipidico nelle donne che usano il farmaco [16,17]. Dopo l'impianto di Nexplanon®, i livelli sierici di ENG aumentano raggiungendo livelli medi di

265,9 ± 80,9 pg/mL dopo 8 ore [18]. I livelli sierici raggiungono i valori massimi dopo circa 4 giorni dall'inserimento del dispositivo e si arriva ad un livello costante (200 pg/mL) dopo 4-6 mesi.

Diaz et al. avevano dimostrato che l'ovulazione è soppressa ai livelli sierici di ENG superiori a 90 pg/mL [19]. McNicholas et al. [20] hanno rilevato che i livelli mediani di ENG alla fine di tre anni di utilizzo dell'impianto sono oltre questo valore a 207,7 pg/ml (intervallo 63,8-802,6 pg/mL).

I livelli mediani sierici di ENG rimangono alti a 166,1 pg/mL (intervallo 25-470,5 pg/mL) a quattro anni di utilizzo e 153,0 pg/mL (intervallo 72,1-538,8 pg/mL) a cinque anni di utilizzo [20].

Inoltre, questo studio non è riuscito a mostrare una differenza nei livelli medi di ENG tra i gruppi suddivisi per indice di massa corporea (BMI), comprese le donne obese, alla fine del quinto anno di utilizzo dell'impianto [20]. Tuttavia, le donne possono oscillare in un ampio range di ENG sierico, con alcuni valori inferiori a 90 pg/mL, come rilevato da McNicholas in 23 partecipanti (comunicazione scritta, luglio 2017).

Ulteriori analisi hanno dimostrato che il peso corporeo, il BMI e la durata d'uso sono le variabili più importanti che influenzano i livelli sierici di ENG [21]. È importante sottolineare che i dati di farmacocinetica su l'ENG, così come per il LNG, hanno rivelato che le concentrazioni sieriche variano ampiamente sia tra le partecipanti ma anche in tempi diversi nella singola paziente che fa uso di impianto [20] [21].

Wenzl et al. [18] hanno esaminato la biodisponibilità e l'accumulo del farmaco in 8 donne sane tra 18 e 40 anni e con un indice di massa corporea (BMI) di 19,6-27,5 kg/m² mostrando che il tasso di assorbimento dell'ENG è circa 60 mg/giorno dopo 3 mesi e scende a 30 mg/giorno dopo 2 anni [18]. Le concentrazioni di ENG, tuttavia, rimangono stabili durante i 3 anni di utilizzo, con livelli sufficienti ad inibire l'ovulazione [19]. I livelli di ENG calano e non risultano più rilevabili (<20 pg/mL) una settimana dopo la rimozione [19] (Fig. 2). L'emivita è di circa 25 ore [18]. Da un punto di vista clinico, l'efficacia contraccettiva è immediata poiché i livelli di ENG sopra il cut-off di 90 pg/ml inibiscono l'ovulazione [19,22].

Allo stesso modo, anche la ripresa della funzionalità ovarica è immediata perché già dopo 6 settimane dalla rimozione del dispositivo, può essere documentata l'ovulazione [17].

Le caratteristiche individuali delle donne sembrano influenzare poco la variabilità dei livelli sierici di ENG. A questo proposito, l'impianto con ENG ha mostrato una variabilità significativamente inferiore nei livelli di ENG circolante rispetto ai livelli di levonorgestrel (LNG) dopo l'impianto di Norplant® [22]. La differenza nella variabilità sierica è dovuta al fatto che il LNG circola prevalentemente legato all' SHBG, i cui livelli sono influenzati dalle variazioni cicliche di estradiolo (E2), l'ENG è invece legato all'albumina, i cui livelli sierici non sono influenzati da cambiamenti fisiologici nella concentrazione di E2 endogeno [18].

Meccanismo di azione

L'ENG esercita il suo effetto contraccettivo principalmente inibendo l'ovulazione e, inducendo un cambiamento morfologico e funzionale sia del muco cervicale che dell'endometrio [23]. Diversi autori hanno confermato il ruolo dell'ENG nella soppressione dell'ovulazione. In particolare, è stata dimostrata la presenza di cicli anovulatori durante la terapia, sia mediante dosaggi ormonali (progesterone) e mediante test strumentali (ultrasuoni) in donne in cui l'attività ciclica ovarica regolare era stata dimostrata prima dell'inserimento del dispositivo [17,24]. L'effetto contraccettivo dell' ENG sull'endometrio può essere espresso in modo indiretto, come conseguenza dell'inibizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, o diretto, secondario al suo legame con specifici recettori progestinici [23].

I dati sperimentali hanno mostrato come l'ENG determina i cambiamenti nel pattern vascolare dell'endometrio, nell'espressione di fattori angiogenici, nei recettori per gli ormoni sessuali e nei protooncogeni [25]. Anche se fino ad oggi il meccanismo d'azione di ENG sull'endometrio non è completamente noto contro il suo chiaro e convalidato effetto sull'ovulazione, le modifiche indotte sul tessuto endometriale nelle utilizzatrici di Nexplanon® sembra giocare un ruolo chiave nell'effetto contraccettivo [26,27].

USI CLINICI DELL'IMPIANTO CONTENENTE ENG

Uso contraccettivo

Una meta-analisi [28] condotta su 11 trials internazionali, per un totale di 942 donne e 24 100 cicli, ha confermato l'efficacia contraccettiva degli impianti che rilasciano ENG. L'analisi finale ha infatti stimato un Pearl Index (PI) cumulativo variabile da 0,24 al primo anno fino a 0,34 al terzo anno. Inoltre, quando si combinano i risultati di questi 11 studi e tutti i dati registrati sui file aziendali di Organon e SheringPlough, Graesslin e Korver [1] hanno stimato un PI totale pari a 0,031 per nove anni di utilizzo del dispositivo. Questo valore scende a 0,006 quando le gravidanze non direttamente correlate al fallimento del metodo contraccettivo stesso vengono escluse dall'analisi finale. Sono state considerate gravidanze indesiderate, quelle già presenti al momento del posizionamento dell'impianto o determinate da un fallimento nell'inserzione dell'impianto e indotte dall'uso di farmaci che interferiscono con il metabolismo epatico o per un tempismo errato della procedura di inserimento.

Una recente review [29] che ha considerato 6 studi condotti in totale su 1075 donne e valutato l'efficacia contraccettiva di impianti contraccettivi con progestinico, a base di ENG o LNG

con solo cinque gravidanze riportate e tutte tra le donne che usavano l'impianto con LNG. Tassi cumulativi di fallimento contraccettivo in questi studi sono molto al di sotto del tipico tasso di fallimento nelle utilizzatrici di pillole contraccettive orali [1].

Sulla base di queste considerazioni, l'impianto con ENG insieme agli altri dispositivi ormonali "a lunga durata d'azione", risulta molto efficace [30]. Sembra chiaro, quindi, lo sforzo delle società scientifiche, come l'American College of Obstetrics and Gynecologist (ACOG), di stimolare l'uso di questi metodi nuovi ed efficaci di contraccezione al fine di ridurre il tasso di gravidanze indesiderate [31].

Uso non contraccettivo

Sebbene la FDA [32] abbia approvato l'uso di ENG per lo scopo contraccettivo, il sistema sembra avere ulteriori vantaggi non contraccettivi. Ad oggi, alcuni studi clinici hanno dimostrato, infatti, che l'ENG gli impianti di rilascio sembrano avere un impatto positivo sulla dismenorrea e acne/irsutismo.

Dismenorrea, sindrome premestruale, endometriosi

Uno studio osservazionale condotto su 187 donne ha mostrato che l'81% di esse ha avuto un miglioramento della dismenorrea con l'uso dell'ENG [33]. In particolare, i dati meta-analitici hanno mostrato come la dismenorrea, presente nel 48,7% delle donne esaminate prima del posizionamento dell'impianto, ha avuto una risoluzione completa nel 77%, diminuita di intensità nel 6% e peggiorata nel 2,1% dei casi [34]. La comparsa di dismenorrea insorta dopo l'inserimento dell'impianto è stata segnalata solo nel 3% dei casi.

Uno studio pilota ha confrontato gli effetti dell' ENG e del medrossiprogesterone acetato depot (DMPA) sulla dismenorrea, ed è emerso che il 68% delle donne con l'impianto a base di ENG ha riferito una riduzione in dolore rispetto ad un 53% di quelli in trattamento con DPMA [35]. Un trial randomizzato controllato (RCT) eseguito con un campione di 23 donne ha anche confermato l'impatto positivo dell'impianto sulla dismenorrea. Un anno dopo l'impianto, le pazienti in trattamento hanno riportato una significativa riduzione della dismenorrea in termini di intensità e durata rispetto ai controlli [36].

Dati preliminari suggeriscono, inoltre, che l'ENG è efficace nel trattamento dell'endometriosi sintomatica [37]. Nello specifico, nel recente RCT 41 pazienti con dismenorrea, dolore pelvico non mestruale e dispareunia associata a endometriosi istologicamente provata, sono stati randomizzati per ricevere l'impianto con ENG o il trattamento con DMPA. Questo studio pilota ha valutato il miglioramento del dolore quantificato secondo il punteggio della scala analogica visiva, effetti collaterali, sanguinamento vaginale, tasso di sospensione e grado generale di soddisfazione.

Per quanto riguarda il dolore, l'efficacia terapeutica del contraccettivo l'impianto con ENG non era inferiore a quello osservato usando il DMPA nell'endometriosi sintomatica [37]. Dopo 6 mesi, la diminuzione media del dolore era del 68% nel gruppo trattato con impianto a base di ENG contro il 53% nel gruppo DMPA.

Il profilo degli effetti collaterali e il grado complessivo di soddisfazione dopo la fine dello studio erano paragonabili per en-

trambi i trattamenti [37]. Il tasso di abbandono dello studio era simile in entrambi i gruppi (4 su 21 e 7 su 20 donne per i gruppi ENG e DMPA, rispettivamente) [35]. Nello specifico, nel gruppo ENG sono state escluse due pazienti dallo studio, una per il sanguinamento persistente dopo trattamento e una per la comparsa di vampate. Nessuna paziente è stata costretta a rimozione dell'impianto per aumento di peso, depressione grave o perdita di capelli [37].

Un recente studio randomizzato ha messo a confronto l'impianto contraccettivo contenente etonogestrel (ENG) un sistema intrauterino rilasciante levonorgestrel da 52 mg (LNG-IUS) nel controllo del dolore pelvico associato all'endometriosi. Sono state arruolate 103 donne, con dolore pelvico cronico associato all'endometriosi, dismenorrea o entrambe per più di 6 mesi.

In caso di endometriosi profonda, sono stati utilizzati come strumenti diagnostici specifici oltre all'ecografia transvaginale e la risonanza magnetica. L'impianto ENG o il LNG-IUS sono stati inseriti entro i primi 5 giorni del ciclo mestruale. Entrambi i contraccettivi hanno migliorato significativamente il dolore pelvico e la dismenorrea associati all'endometriosi con utilizzo della scala VAS, senza differenze significative tra i gruppi di trattamento. La qualità della vita è migliorata in modo significativo, senza differenze tra i due gruppi di trattamento. I pattern di sanguinamento più comuni a 180 giorni di follow-up sono stati amenorrea e sanguinamento non frequente e sanguinamento e spotting non frequenti tra le utilizzatrici di impianti con ENG e LNG-IUS, rispettivamente.

Pertanto, in questo studio di non inferiorità entrambi i contraccettivi hanno migliorato significativamente, senza oggettiva differenza, il dolore pelvico, la dismenorrea e la qualità della vita correlata alla salute in pazienti con patologia endometriosa [38].

Ad oggi, non è stato determinato in modo definitivo e inequivocabile il ruolo dei progestinici nel trattamento della sindrome premestruale (PMS) [39]. In letteratura, studi diretti riguardanti gli effetti dell'impianto contenente ENG sui sintomi della sindrome premestruale non sono eseguiti; tuttavia, c'è prova che una terapia a lungo termine con agenti inibitori dell'ovulazione sia un approccio corretto ed efficace nel trattamento delle PMS [39,40]. Pertanto, gli impianti con ENG, che inibiscono l'ovulazione, potrebbero essere efficaci in pazienti con PMS.

Acne/irsutismo

Per quanto riguarda l'impatto dell'impianto con ENG sull'acne e l'irsutismo, i dati disponibili sembrano piuttosto controversi. Tutti i progestinici, in particolare quelli con un effetto androgenico più alto del LNG, hanno un effetto stimolante sulla secrezione di sebo e la crescita di peli [15].

I dati meta-analitici hanno mostrato un'incidenza di acne nelle donne utilizzatrici di ENG e LNG pari al 18,5% e 21,2%, rispettivamente [41], mentre uno studio multicentrico controllato non comparativo su 635 donne che hanno utilizzato l'impianto con ENG hanno mostrato dopo 16 mesi di follow-up comparsa di acne o peggioramento nel 12,6% dei casi, mentre è migliorata nel 12,8% dei casi rispetto al basale [33].

Benché l'acne e l'irsutismo rappresentino il secondo evento avverso correlato all'uso dell'impianto, alcuni studi clinici hanno

dimostrato che dopo l'impianto, più della metà delle donne che soffrivano di acne prima del trattamento ha raggiunto un miglioramento delle sue caratteristiche cliniche.

In particolare, Funk et al. [33] ha osservato che su 315 donne di cui il 26% presentava l'acne al basale dopo l'uso di ENG l'acne era comparso nel 24% delle donne, mentre il 26% ha riportato una riduzione dell'acne rispetto al basale, il 70% non ha riportato cambiamenti nella presentazione clinica e il 14% delle donne ha riferito un peggioramento [33].

Considerando solo le donne con l'acne prima del trattamento, il 61% ha riportato una riduzione, mentre solo il 7% ha riportato un aumento dopo il trattamento. D'altra parte considerando le donne senza acne prima del trattamento, l'84% non ha subito alcun cambiamento, mentre il 16% ha riportato un peggioramento [33]. Sulla base dei dati riportati, sembra che l'uso di questi gli impianti potrebbe migliorare o determinare l'insorgenza dell'acne probabilmente per una diversa soggettiva risposta al progestinico [33].

Date le ambiguità di questi dati e l'assenza di gruppo di controllo, è difficile fornire informazioni chiare alle pazienti sulla comparsa di acne, o cambiamenti della sua intensità durante l'uso di impianti di rilascio con ENG. Pertanto, le donne dovrebbero essere informate sull'assenza di dati affidabili circa l'esordio, il peggioramento o il miglioramento dell'acne durante il trattamento con ENG.

PROFILO DI SICUREZZA

Per valutare la sicurezza dell'impianto ENG è necessario fare riferimento a eventi clinici avversi, che inevitabilmente influenzano la tollerabilità del metodo contraccettivo. Gli eventi clinici avversi possono essere correlati al dispositivo stesso o associati al rilascio di ENG.

Inoltre, per definire la sicurezza dell'impianto con ENG a lungo termine, così come l'applicabilità clinica del dispositivo in popolazioni diverse, gli effetti dell'ENG dovrebbero essere valutati attraverso determinati parametri o endpoint intermedi che sono indicatori del rischio metabolico, cardiovascolare, deficit della libido, rischio di gravidanza ectopica e potenziali effetti teratogeni.

Eventi clinici avversi

Il pattern mestruale anomalo, che coinvolge circa 2/3 delle donne con l'impianto di rilascio di ENG, rappresenta il più frequente evento avverso segnalato [28]. Ulteriori eventi avversi come disturbi psichiatrici, ad esempio labilità emotiva e umore depresso, aumento di peso corporeo, acne e irsutismo sono associati all'uso di ENG (Tabella I).

Per quanto riguarda il pattern mestruale anormale, L'OMS ha definito il sanguinamento come la principale manifestazione clinica alterata che si è verificata durante l'uso dell'impianto con ENG [42,43].

La caratterizzazione delle tipologie di sanguinamento clinicamente importanti era basata sulle definizioni originali dell'OMS: l'amenorrea è stata definita come nessun giorno di sanguinamento o spotting durante i 90 giorni; sanguinamento infrequente come meno di tre episodi di perdite ematiche in un periodo di 90 giorni; la frequenza normale è stata definita da tre a cinque episodi di perdite ematiche vaginali in un periodo di 90 giorni; sanguinamento frequente eradefinito come più

di cinque episodi di perdite ematiche in un periodo di 90 giorni; sanguinamento prolungato è un episodio di spotting (ininterrotto) con durata superiore a 14 giorni in 90 giorni [42,43]. Dati meta-analitici derivati da una revisione sistematica di 11 studi clinici hanno dimostrato che nelle donne con impianti con ENG il pattern mestruale anormale, che causa interruzione del trattamento include amenorrea (22,2%) e sanguinamento, specificamente definito come "infrequente" (33,6%), "frequente" (6,7%) e "prolungato"(17,7%) [34].

Recentemente, è stato osservato che il pattern mestruale riscontrato nei primi tre mesi di impianto sembra predire il pattern mestruale dei mesi successivi. Le donne che hanno un pattern favorevole nei primi tre mesi continuerà probabilmente ad avere lo stesso schema mestruale favorevole per i successivi due anni di utilizzo dell'impianto. È stato anche notato che almeno il 50% delle donne con il pattern negativo iniziale avrà un miglioramento, nel tempo, dei disturbi mestruali [34].

Sebbene il modello mestruale anormale rappresenti l'evento avverso più frequente, se il pattern di sanguinamento delle donne con l'impianto ENG viene confrontato con quello delle utilizzatrici di dispositivi al LNG, i tassi di amenorrea sono più alti nelle pazienti trattate con ENG e i tassi cumulativi di cicli regolari e di amenorrea non è significativamente differente tra i due gruppi di trattamento.

Diversi studi randomizzati hanno confrontato specificamente i tassi di sanguinamento e schemi di sanguinamento ottenuti da gruppi di donne che usano l'ENG e LNG, rispettivamente. In particolare, il numero totale di giorni/episodi di sanguinamento o di spotting e sanguinamento era significativamente più basso nel gruppo di pazienti che hanno eseguito terapia con l'ENG [44]. L'incidenza di amenorrea era significativamente più alta nel gruppo di impianti con ENG rispetto al gruppo di impianti con LNG [44].

Pertanto, ad eccezione dell'indice di amenorrea, l'indice medio di sanguinamento era simile tra i gruppi. Specificamente, il tasso di cicli regolari era del 20,7% e del 51% mentre il tasso di cicli regolari e amenorrea era 50,2% e 56% per le donne con impianto con ENG e impianto con LNG, rispettivamente.

Pattern di sanguinamento e tassi di interruzione

Un'analisi integrata su un totale di 942 donne seguite per 5 anni ha mostrato che il tasso di drop out globale per l'impianto

Pattern mestruale anormale	- Sanguinamento - Spotting - Amenorrea
Disturbi psichiatrici	- Labilità emotiva - Umore depresso
Disturbi alla cute e annessi cutanei	- Acne / irsutismo
Disturbi metabolici	- Perdita di peso - Dislipidemia - Anomalie del metabolismo del glucosio
Disordini del sistema nervoso centrale e periferico	- Cefalea
Disturbi della riproduzione	- Riduzione della libido - Dismenorrea

Tabella 1. Eventi avversi nelle donne con impianto sottocutaneo all' ENG. Possibili effetti collaterali

con ENG è del 32,7% [45]. I motivi principali per l'interruzione sono i seguenti: 13,9% di eventi avversi, 10,4% di sanguinamento e 4,1% pianificazione della gravidanza [45]. Altri autori hanno mostrato che la sospensione per sanguinamento anomalo può raggiungere fino al 40% nel primo anno e 50% nel secondo anno [28].

In particolare, l'impatto sul tasso di interruzione per il sanguinamento mestruale anomalo è dato dall'irregolarità (più di 5 episodi di spotting in 90 giorni) e sanguinamento mestruale prolungato (più di 14 giorni ininterrotti in 90 giorni di osservazione). Il totale di questi eventi clinici corrisponde al 70% del tasso di interruzione per anomalie mestruali [28]. La probabilità di rimozione anticipata del dispositivo aumenta durante i primi due anni, raggiungendo un plateau di circa il 13% alla fine del secondo anno [34].

Il tasso di interruzione per eventi avversi e per un sanguinamento anomalo è significativamente ridotto dopo i primi due anni. In particolare, il tasso di richiesta di rimozione dell'impianto a causa dei sanguinamenti anomali era il 13,1% negli Stati Uniti e il 13,6% in Europa/Cile contro il 5,1% solo nel sud-est asiatico [34].

Funk ha dimostrato che il pattern di sanguinamento più comune osservato durante lo studio è stato il sanguinamento non frequente, definito come meno di tre episodi di sanguinamento in un periodo di riferimento di 3 mesi per un totale di 24 mesi (esclusa l'amenorrea) [33].

Il pattern meno frequente era il sanguinamento frequente; pattern di sanguinamento rari, prolungati e frequenti erano più comuni all'inizio dello studio e diminuivano successivamente. Durante i periodi di riferimento di 3 mesi 2-8 (Mesi 4-24), l'incidenza di amenorrea variava dal 14% al 20%. Quarantatre soggetti (13%) avevano abbandonato lo studio a causa di pattern di sanguinamento anomalo e 76 soggetti (23%)aveva interrotto a causa di altri eventi avversi. Tuttavia è da ribadire che nessuna caratteristica clinica predice il sanguinamento o la rimozione dell'impianto per il rischio di sanguinamento [35].

Approcci terapeutici per il sanguinamento

Riguardo al sanguinamento anomalo correlato all'uso di impianti che rilasciano progestinici, sono stati pubblicati diversi studi e provati vari approcci terapeutici [46]. Per quanto riguarda gli estrogeni [47,48], i contraccettivi orali [48], progestinici addizionali [49], modulatori dei recettori del progesterone (RU486) [50,51], modulatori selettivi dei recettori degli estrogeni (tamoxifen) [38] e vitamina E [39,40], farmaci anti-infiammatori(FANS), come l'acido mefenamico [41], inibitori della matrice delle proteinasi metalliche (MMP) [37] e somministrazione di acido tranexamico [52],sono stati riportati risultati eterogenei.

Alcuni di questi trattamenti sembrano essere efficaci nell'interrumpere il sanguinamento a breve termine, ma nessuno di essi sembra fornire benefici a medio o lungo termine. Infatti, nessun dato sufficiente è disponibile per raccomandare l'uso di routine di un terapia specifica per il sanguinamento uterino anomalo in aggiunta all'utilizzo dell'impianto con ENG [46]. La migliore gestione per un sanguinamento anormale durante l'uso di Nexplanon® deve considerare che, come mostrato in studi recenti, il sanguinamento può essere secondario all'alterazione dei pattern ormonali e della secrezione delle citochine

a livello dell'endometrio indotta direttamente dall'ENG o può anche essere correlata alla presenza di cisti ovariche funzionali (con relativo iperestrogenismo) o soppressione ovarica (con ipoestrogenismo relativo).

A questo proposito, è utile eseguire un'ecografia Transvaginale per chiarire l'eziologia del sanguinamento e per una corretta gestione della terapia in corso con ENG. Quando viene rilevata una cisti funzionale ovarica, è necessario il monitoraggio periodico della donna. Tuttavia, la somministrazione aggiuntiva di progestinico orale (LNG 0,03 mg x 2 per 20 giorni; noretisterone acetato 5-10 mg/giorno) potrebbe essere appropriato in caso di aumentato spessore endometriale [49]. In caso di presenza di un endometrio atrofico a causa della forte soppressione ovarica secondaria all'azione dell'ENG, potrebbe essere proposto un trattamento con contraccettivi orali (OC) [47,48] a una dose media (EE 30-50 mcg) per uno o due cicli che quindi fornirebbe il supporto ormonale necessario per evitare il sanguinamento legato all'atrofia. Infine, in assenza di un quadro fortemente suggestivo di una delle due condizioni, potrebbero essere utilizzati regimi combinati (doxiciclina /mifepristone, mifepristone/EE o doxycycline/EE) [51, 53].

ALTRI DATI DI SICUREZZA A LUNGO TERMINE

Rischio cardiovascolare

Peso corporeo e pressione sanguigna, profilo lipidico, sono marker indiretti del rischio cardiovascolare e sono stati studiati come endpoint secondari nelle utilizzatrici di impianti con ENG. Per quanto riguarda le modifiche del peso corporeo durante l'uso dell'impianto ENG sono presenti in letteratura dati contraddittori. L'aumento di peso è stato segnalato in circa il 10% delle donne, ed è responsabile del drop out nel 7% delle pazienti [54]. La pressione sanguigna rappresenta un altro marker indiretto di rischio cardiovascolare nelle utilizzatrici di impianti ENG. In letteratura sono presenti studi sull'effetto a breve termine dell'ENG sulla pressione arteriosa e sembra non sia stato rilevato nessun effetto significativo, mentre non sono disponibili dati a lungo termine. Inoltre, tutti i risultati disponibili riguardanti l'effetto a breve termine dell'impianto sono stati ottenuti su giovani pazienti sane [55]. In uno studio Caso caso-controllo prospettico [56] su piccoli campioni, dopo 3 mesi dall'inserimento dell'impianto ENG è stata dimostrata una riduzione non solo delle lipoproteine ad alta densità (HDL), ma anche del colesterolo totale e lipoproteine a bassa densità (LDL). Tuttavia, questi cambiamenti nel profilo lipidico non sembrano determinare una modifica del rischio aterosclerotico, che appare correlato linearmente a un rapporto invariato di colesterolo totale/HDL [56,57]. Merki-Feld ha dimostrato che l'Implanon non ha causato cambiamenti significativi nell'IL-6, adiponectina o lipoproteina (Lp) considerati marcatori di rischio per la malattia aterosclerotica, pertanto questi dati sono rassicuranti per la prescrizione di preparazioni a base di progestinico come contraccettivi di prima scelta nelle donne con fattori di rischio cardiovascolare [57].

Più recentemente, uno studio prospettico ha dimostrato un significativo aumento del rapporto HDL/colesterolo totale e HDL/LDL dopo 12 mesi dall'impianto di rilascio ENG [58]. Per quanto riguarda il metabolismo del glucosio, è sta-

to evidenziato un aumento della resistenza insulinica e dei livelli di glucosio a 6 mesi dopo OGTT durante l'uso di impianti con ENG [59]. Tuttavia, il cambiamento nel profilo glicemico non sembra clinicamente significativo in soggetti sani e tende a rimanere stabile o a migliorare nel tempo [59]. In un recente studio comparativo con durata di 12 mesi, è stata valutata la sicurezza dell'impianto sul metabolismo dei carboidrati [60]. Uno studio prospettico controllato su venti donne in buona salute ha dimostrato che il dispositivo con ENG induce piccoli ma significativi cambiamenti nel pattern fibrinolitico cioè riduce i livelli del fattore V, VII, X e XI [53]. Inoltre, è stata evidenziata una riduzione della proteina C-reattiva e dei livelli crescenti transitori dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI) [61]. Questi risultati sembrano suggerire che non ci sono effetti pro-trombotici almeno nei primi sei mesi di utilizzo di ENG.

Metabolismo osseo

Il ruolo dell'influenza della contracccezione ormonale sulla densità minerale ossea (BMD) negli ultimi anni è stato più approfondito. Beerthuizen et al. [54] hanno confrontato prospetticamente la BMD in utilizzatrici di impianti con ENG e del dispositivo intrauterino non ormonale (IUD) [62]. Quarantaquattro donne nel gruppo ENG e 29 nel gruppo IUD, dai 18 ai 40 anni, sono state seguite per 2 anni. La BMD è stata misurata con la DEXA a livello lombare del collo femorale e del radio distale. I livelli di E2 erano comparabili tra i gruppi al basale e non correlati alla BMD basale [62]. Nessuna differenza clinicamente significativa è stata osservata nella BMD tra le utilizzatrici degli impianti ENG e le utilizzatrici di IUD e nessuna relazione è stata notata tra i livelli di E2 e le variazioni di BMD [62]. Un RCT prospettico [55] è stato recentemente condotto su una popolazione di 111 donne di età compresa tra 19 e 43 anni, per valutare i cambiamenti della BMD nelle utilizzatrici di impianti con ENG e con LNG utilizzando la misurazione della BMD seriale all'ulna e al radio distale [63]. Dopo 18 mesi, entrambe le braccia hanno dimostrato una diminuzione della BMD all'altezza dell'ulna, ma nessuna differenza al radio distale [64]. Inoltre anche se la BMD era significativamente diminuita, questo valore non è mai andato oltre il limite di 1 deviazione standard (punteggio Z <1 SD). Inoltre, lo studio ha considerato solo la BMD dell'avambraccio, che non è il miglior sito utile per predire il rischio di frattura. In conclusione, considerando la mancanza di dati a lungo termine sugli effetti a lungo termine dell'ENG sulla densità ossea, sono indicati ulteriori studi che possano anche stratificare le pazienti per età e funzione ovarica per valutare gli effetti dell'ENG sulla BMD nelle donne che non hanno ancora raggiunto il picco di massa ossea (<30 anni).

Libido

In uno studio di Bitzer le utilizzatrici di impianti con ENG hanno riportato una diminuzione della libido solo nel 5% dei casi [54]. Questa percentuale sembra diminuire durante il trattamento, anche se questa riduzione potrebbe essere determinata da un adattamento all'effetto collaterale piuttosto che una reale riduzione dell'incidenza dello stesso.

Malattie trasmesse sessualmente

Sembra che l'uso dell'impianto con ENG sia correlato con un aumentato rischio di sviluppare infezioni come la clamidia, ma con un rischio ridotto per altre malattie infettive del tratto genitale inferiore (vagini batterica, tricomoniasi e malattia infiammatoria pelvica) [64]. Tuttavia, molte donne che scelgono la contraccezione con metodi a lungo termine sono già una popolazione ad alto rischio. Un attento counseling sulla prevenzione delle malattie sessualmente trasmissibili, pertanto, è considerato necessario [64].

Per quanto riguarda le malattie sessualmente trasmissibili, è importante valutare se l'uso del dispositivo determina o meno un aumento del rischio di infezione da virus dell'immunodeficienza umana (HIV). Infatti, sulla base dei dati disponibili, il rischio non appare essere aumentato nella popolazione generale [64]. Tuttavia, risultati non sono disponibili su popolazioni ad alto rischio. Recentemente, uno studio di coorte condotto in 13 Paesi su un totale di 4109 donne sieropositive africane e asiatiche, conferma che l'ENG (AHR 1,0, 95% CI 0,8-1,1), così come altri progestinici contraccettivi iniettabili e orali (AHR 0,8, 95% CI 0,6-1,1), non aumenta il rischio di progressione della malattia [65]. La progressione della malattia è stata registrata in 944 (29%) donne (tasso, 18,3/100 anni-donna) [65].

REVERSIBILITÀ DEL METODO

Diversi studi clinici hanno mostrato una rapida riduzione del livello sierico di ENG dopo la rimozione dell'impianto (da circa 220 pg/mL a non rilevabile livelli a 50 ore) dimostrando un rapido ritorno alla fertilità dopo la rimozione di Nexplanon® [22,66].

È necessario un adeguato counseling per il rischio di gravidanza dal momento della rimozione del dispositivo, infatti, un ciclo ovulatorio è stato ottenuto a 4 settimane dalla rimozione dell'impianto in oltre il 90% delle donne e l'ovulazione si è verificata dopo solo 2 settimane [22]. Bazin et al. [66] ha mostrato che il progestinico orale (nomegestrolo acetato) a bassa dose (1,25 mg/die) inibisce l'ovulazione pur permettendo la crescita follicolare mentre dosi di 2,5 o 5 mg al giorno sopprimono sia l'ovulazione che lo sviluppo del follicolo. Sulla base di queste considerazioni, nelle donne che richiedono ancora una copertura contraccettiva, dopo la rimozione dell'impianto, un nuovo metodo contraccettivo è immediatamente necessario.

Impianto con ENG e aborto medico e chirurgico

Le linee guida internazionali [67] raccomandano l'inserimento dell'impianto contraccettivo nello stesso giorno dell'esecuzione dell'aborto medico. Uno studio prospettico osservazionale recentemente pubblicato [60] ha messo a confronto pazienti che avevano inserito l'impianto lo stesso giorno dell'aborto e pazienti che avevano impiantato il metodo contraccettivo dopo la conclusione del percorso per l'aborto e ha dimostrato che non c'è una riduzione statisticamente significativa di efficacia e di sicurezza della terapia medica nel gruppo di trattamento con ENG.

Un altro studio invece ha dimostrato che l'efficacia della terapia medica utilizzata per l'interruzione volontaria della gravidanza era ridotta nel gruppo di pazienti in trattamento con impianto sottocutaneo inserito il primo giorno di somministrazione

della terapia medica (89,7%)rispetto al gruppo di controllo(97,4%) ($p = 0,3584$). Le pazienti trattate con dispositivo sottocutaneo tendevano a richiedere più dosi di misoprostolo per completare l'aborto medico rispetto ai controlli e nel gruppo con impianto all'ENG il rischio di fallimento sembrava essere almeno 3 volte più alto (10,3% contro il 2,6%) [68].

Un altro studio randomizzato condotto su 236 donne, ha valutato l'eventuale interferenza dell'inserimento di impianti con etonogestrel con il mifepristone e i rischi di fallimento dell'aborto medico ed eventuale nuova gravidanza nei successivi 6 mesi. Hanno dimostrato che l'inserimento di impianti con etonogestrel in aggiunta al mifepristone non ha aumentato in modo significativo il rischio di fallimento dell'aborto e ha aumentato la soddisfazione delle pazienti [69].

Un recente studio prospettico osservazionale ha confrontato le pazienti che hanno scelto di inserire l'impianto sottocutaneo per la contraccezione post-aborto, al momento della somministrazione di mifepristone con le pazienti che hanno scelto il posizionamento dopo la conclusione del trattamento medico. Dopo la consulenza contraccettiva, 119 donne hanno scelto l'impianto come metodo contraccettivo post-aborto. Nel gruppo di inserimento dell'impianto intra-aborto il tasso di continuazione delle pazienti dopo 6 mesi è stato del 73,7% (42/57). Nel gruppo di pazienti che aveva deciso di iniziare la contraccezione dopo la conclusione della terapia medica, il 59,7% (37/62) non ha eseguito la visita di follow-up dopo l'interruzione di gravidanza, il 24,2% (15/62) ha scelto un altro metodo e solo il 16,1% (10/62) ha inserito l'impianto. L'efficacia della interruzione di gravidanza medica era del 96,5% nel gruppo che aveva inserito l'impianto durante la terapia medica e del 98,4% nel gruppo di posizionamento dell'impianto post terapia medica. Pertanto, l'inserimento dell'impianto "intra-aborto" aumenta significativamente la probabilità di un efficace contraccettivo ad azione prolungata dopo l'aborto. L'efficacia della terapia medica non è stata significativamente modificata dall'inserimento dell'impianto intra-aborto[70].

Un recente studio randomizzato controllato condotto su 120 donne, è stato confrontato il tasso di utilizzo a 6 mesi dell'impianto con etonogestrel posto immediatamente dopo l'interruzione volontaria di gravidanza con tecnica chirurgica, con il posizionamento 2-4 settimane dopo la procedura. Settantatre partecipanti (49,3%) sono state randomizzate all'inserimento immediato dell'impianto dopo la tecnica chirurgica. Le restanti 75 (50,6%) sono state randomizzate per l'inserimento ritardato. Il tasso di inserimento era del 100% nel primo gruppo rispetto al 42,7% nel secondo gruppo ($P < .01$). A 6 mesi, 40 su 43 (93%) donne del primo gruppo hanno completato il follow-up e hanno continuato a utilizzare l'impianto, mentre 19 su 30 (63,3%) donne del secondo gruppo hanno completato il follow-up e stavano usando il dispositivo ($P = .002$) [71].

Questi dati sono stati confermati dal trial randomizzato controllato condotto da Hognert et al. L'efficacia dell'aborto medico era stata di 259/275 (94,2%) nel gruppo di pazienti in cui era stato inserito il dispositivo sottocutaneo il giorno stesso della prima somministrazione di mifepristone/misoprostolo e 239/249 (96%) nel gruppo di pazienti in cui veniva eseguito l'inserimento di routine dopo la conclusione dell'aborto, con una differenza di rischio dell'1,8% (95% CI -0,4-4,1%), che era entro il margine di equivalenza del $\pm 5\%$. A 6 mesi di fol-

low-up il tasso di nuove gravidanze era significativamente più basso nel gruppo di pazienti con inserimento immediato del dispositivo (2/277, 0,8%) rispetto al gruppo con inserimento di routine post aborto (10/261, 3,8%) $P = 0,018$. [72].

Effetti teratogeni

Per quanto riguarda gli effetti teratogeni degli impianti ENG, studi condotti su animali hanno mostrato che l'esposizione uterina a dosi di ENG 400-800 volte superiori al dosaggio utilizzato nelle donne non ha alcun effetto sullo sviluppo fetale [73]. Le segnalazioni di casi di gravidanze con inavvertita esposizione all'impianto contraccettivo di etonogestrel nel primo trimestre non hanno mostrato rischi teratogeni o esiti avversi della gravidanza. Un recente case report ha mostrato le osservazioni cliniche di una nulligravida di 15 anni che ha continuato il suo impianto contraccettivo con etonogestrel durante la gravidanza e il parto, senza esiti avversi materni o neonatali. La paziente ha poi continuato il suo impianto contraccettivo come metodo contraccettivo postparto affidabile. Sebbene i suoi risultati favorevoli siano coerenti con la letteratura farmacologica disponibile, sono necessari più dati a supporto della sicurezza in questa fase [74]. Tuttavia, le linee guida internazionali [67] suggeriscono di rimuovere l'impianto se la donna decide di continuare la gravidanza (livello di evidenza D).

SICUREZZA ED EFFICACIA DELL'IMPIANTO CON ENG IN SPECIFICI GRUPPI DI POPOLAZIONE (ADOLESCENTI, DONNE ANZIANE, OBESI, POST-PARTUM E ALLATTAMENTO AL SENO)

Adolescenti

L'impianto può essere un'opzione particolarmente indicata per le adolescenti, specialmente nel periodo postpartum [75]. Uno studio di coorte prospettico [76] stato condotto su 137 adolescenti dopo il parto (12-18 anni) per confrontare l'incidenza di gravidanze ricorrenti in un periodo di 24 mesi post parto tra le utilizzatrici dell'impianto con ENG, COC o DMPA e metodi di barriera o nulla [76].

Le adolescenti che scelgono il dispositivo all' ENG hanno meno probabilità di avere una gravidanza indesiderata ma a 24 mesi hanno un tasso di interruzione del metodo contraccettivo più alto rispetto a chi sceglie COC o DMPA e metodi di barriera o nulla [76]. Gli endpoint intermedi dello studio hanno mostrato che il pattern di sanguinamento nelle adolescenti è simile a quello della popolazione generale [76]. Sebbene l'impianto sia considerato efficace nelle adolescenti, come in precedenza notato, gli effetti dell'ENG sul metabolismo osseo nelle donne che non hanno ancora raggiunto il picco di massa ossea rimane incerto. La BMD è solo un marker ancora non specifico dei rischi reali di frattura; tuttavia, è rassicurante che un esame della BMD nelle utilizzatrici dell'impianto rispetto alle utilizzatrici di uno IUD in rame non abbia mostrato alcuna differenza nella BMD a livello della colonna lombare, del femore prossimale o del radio distale [73]. Inoltre, i livelli di E2 erano simili in entrambi i gruppi.

Donne sopra i 35 anni

È stato condotto uno studio prospettico in Thailandia al fine di valutare il pattern mestruale e gli effetti collaterali dell'impianto con ENG in 51 donne di età superiore ai 35 anni [76]. Non si sono evidenziate gravidanze indesiderate durante 6 mesi di utilizzo anche in questo studio. Il pattern mestruale più comune è il sanguinamento irregolare seguito da amenorrea. A 6 mesi di follow-up non sono stati segnalati cambiamenti significativi nel peso corporeo, BMI [76]. Pertanto, l'uso di impianti ENG può essere considerato sicuro ed efficace e dovrebbe diventare un'opzione di scelta contraccettiva nelle donne di età superiore ai 35 anni che hanno controindicazioni per uso contraccettivo orale.

Donne sovrappeso/obese

Sono disponibili pochi studi per guidare il processo decisionale sull'uso dell'impianto con ENG nelle donne obese perché la maggior parte degli studi ha escluso donne che pesano più del 130% del peso corporeo ideale [77]. Uno studio multicentrico condotto su 417 donne sane in età fertile senza distinzione per peso o BMI ha valutato i tassi di efficacia e di continuazione. Gli effetti collaterali sono stati riportati dal 44,4% degli utenti, ma la percentuale era scesa al 16,5% entro la fine dello studio. Il tasso di continuazione era del 61,4%. Il motivo più comune di interruzione precoce (nel 21,1% dei partecipanti) è stato il disturbo mestruale. Pertanto hanno dimostrato un'elevata efficacia e un tasso di continuazione accettabile. In un'analisi post-marketing, le gravidanze riportate sono state poche e ugualmente presenti in tutte le categorie di peso [78]. Anche se la percentuale di gravidanza indesiderata nelle donne obese era da due volte a tre volte superiore di quella nelle donne di peso normale, l'impianto con ENG è rimasto altamente efficace [78]. Riferendosi alle classi di peso corporeo, non c'era alcuna differenza significativa nel peso corporeo tra donne in cui il dispositivo risultava inefficace e il peso corporeo della popolazione generale [78, 79]. In conclusione, in attesa di nuovi dati il sistema può essere offerto alle donne obese come metodo contraccettivo associato al giusto counseling. Infatti, attualmente l'impianto di rilascio con ENG risulta nella Categoria 1 nelle raccomandazioni dell'OMS per le donne obese con un BMI ≥ 30 kg/m² [80].

Utilizzo nel Post-parto e allattamento

In letteratura sono presenti pochi dati di efficacia e sicurezza sul dispositivo sia dopo il parto che durante l'allattamento. Un recente RCT pilota condotto su 44 donne sane in allattamento e che hanno inserito l'impianto con rilascio di ENG 24-48 ore dopo il parto oppure l'uso di DMPA alla sesta settimana dopo il parto [80] non ha dimostrato nessun cambiamento nella pressione sanguigna, emocromo, profilo lipidico e infiammatorio [81]. Nessun effetto è stato notato, sulla quantità e qualità del latte materno e la crescita di bambini allattati al seno da madri che utilizzavano impianti all' ENG [82]. Questi dati sono stati anche recentemente confermati in un altro RCT [83].

Un altro studio retrospettivo si è proposto di analizzare l'associazione della depressione postpartum con i farmaci (compresi i dispositivi contraccettivi e gli impianti) con eventi avversi segnalati spontaneamente o riportati nel database del Sistema

di segnalazione degli eventi avversi della US Food and Drug Administration. Sono stati analizzati i rapporti della depressione postpartum con vari progestinici: levonorgestrel (dispositivo intrauterino con rilascio del progestinico), etonogestrel (impianto contraccettivo ormonale), sertralina e drospirenone (contenuto in un contraccettivo orale).

La correlazione risultava rispettivamente: 12,5 (8,7-18,0), 14,0 (8,5- 22,8), 12,2 (6,5-23,1) e 5,4 (2,7-10,9). Quindi tra i farmaci presenti nel database del Sistema di segnalazione degli eventi avversi della Food and Drug Administration degli Stati Uniti, l'uso di un dispositivo intrauterino con progestinico o di un impianto sottocutaneo con ENG sembrerebbe essere correlato ad un rischio di depressione postpartum maggiore rispetto all'utilizzo del contraccettivo orale contenente drospirenone [84].

Roberts et al. hanno eseguito un'analisi secondaria dei registri assicurativi di 75.528 donne post-partum arruolate nel sistema medico militare statunitense, valutando il rapporto tra l'uso di contraccettivi ormonali e il successivo uso di antidepressivi o la diagnosi di depressione nei primi 12 mesi dopo il parto. Nell'analisi multivariata che si adattava ai dati demografici, sia l'uso di antidepressivi sia la diagnosi con depressione erano associati a: età più giovane, stato socioeconomico inferiore e una storia di servizio militare.

Rispetto alle donne che non usavano contraccettivi ormonali, l'uso di contraccettivi contenenti etonogestrel era associato a un rischio più elevato di uso di antidepressivi (impianto: adjHR: 1,22 (IC 95%: 1,06-1,41), $p < 0,001$; Ring: 1,45 (1,16-1,80), $p = 0,001$). L'uso di pillole con noretisterone era associato a un minor rischio di uso di antidepressivi (0,58 (0,52-0,64), $p < 0,001$) e diagnosi di depressione (0,56 (0,49-0,64), $p < 0,001$). L'uso di un sistema intrauterino con levonorgestrel era associato a un minor rischio di diagnosi di depressione (0,65 (0,52-0,82), $p < 0,001$). Pertanto secondo questa analisi il rischio di diagnosi di depressione maggiore e l'uso di antidepressivi nel periodo postpartum varia a seconda del tipo di contraccettione ormonale utilizzata. Sicuramente sono necessarie ulteriori ricerche per descrivere i meccanismi di queste relazioni [85].

TEMPI E PROCEDURE PER IL CORRETTO POSIZIONAMENTO

Anche se Nexplanon® risulta equivalente a Implanon® da un punto di vista farmacologico, ci sono differenze significative nelle procedure di inserimento. In effetti, il nuovo dispositivo da impiantare Nexplanon® è associato al rischio quasi assente di fallimento del sistema stesso (www.nexplanon.co.uk/training). Tuttavia, l'inserimento del nuovo

Metodo contraccettivo precedente	Tempi di inserimento
Nessuna contraccettione	Giorni 1-5 del ciclo
COC, cerotto, anello (terapia combinata E/P)	Durante il periodo libero da terapia
POP	In qualsiasi momento
Nexplanon / IUS	Lo stesso giorno della rimozione
Aborto del primo trimestre	Lo stesso giorno
Aborto del secondo trimestre	21-28 giorno del ciclo

Tabella 2. Tempistiche appropriate per inserire Nexplanon®.

impianto radio-opaco deve rispettare alcuni passaggi procedurali essenziali che consentono di facilitare la procedura di inserimento stessa e ridurre le complicanze. (www.nexplanon.co.uk/training).

Tempi di inserimento

Nelle pazienti che non usano alcun metodo contraccettivo, l'impianto deve essere posizionato tra il giorno 1 e il giorno 5 del ciclo. Nelle donne che in precedenza ha utilizzato l'impianto come metodo contraccettivo, il nuovo dispositivo deve essere inserito al momento della rimozione del precedente impianto (www.nexplanon.co.uk/training). Se Nexplanon® è inserito dopo il ciclo mestruale, è possibile che l'ovulazione sia già avvenuta e che l'ovocita sia già fertilizzato. È anche possibile che la donna rimanga incinta se l'ovulazione si è verificata poco prima o durante l'inserimento del dispositivo. Per questi motivi, al fine di prevenire la gravidanza, si consiglia di utilizzare un metodo di barriera per almeno 7 giorni dopo l'inserimento dell'impianto. Il momento opportuno per inserire Nexplanon® in particolare dipende dal tipo di metodo contraccettivo precedentemente utilizzato da la donna (Tabella II).

Procedura di inserimento

Al fine di facilitare l'inserimento dell'impianto a livello sottocutaneo è stato progettato un nuovo applicatore per l'inserimento di Nexplanon® (www.nexplanon.co.uk). L'applicatore è dotato di un meccanismo di bloccaggio del cappuccio che garantisce il mantenimento dell'impianto nel suo contenitore prima dell'inserimento e consente il movimento di scorrimento con una mano

Il sito dell'impianto e la procedura iniziale per inserire Nexplanon® non differiscono da quelli indicati per Implanon® (www.nexplanon.co.uk/training). Durante la procedura di inserimento del dispositivo la donna sdraiata con il braccio (il non dominante) extra-ruotato e flesso sul gomito. Il sito ottimale per l'inserimento si trova sulla superficie del braccio mediale a 8-10 cm sopra l'epicondilo mediale dell'omero (passaggio 1, Figura 1). In effetti, in questa regione del braccio, la pelle è sottile e facilita la perforazione dell'ago e la palpazione del supporto del dispositivo. Il bastoncino è anche meglio conservato perché si trova sul braccio non dominante. In questa posizione il dispositivo è relativamente distante dai vasi e dalle strutture nervose. L'area identificata come il sito di inserimento viene disinfettato e quindi anestetizzato (passaggio 2, Figura 1). L'anestesia locale può essere eseguita utilizzando uno spray anestetico o una iniezione sottovutanea di lidocaina (2 ml all'1%); l'applicazione deve essere eseguita appena sotto la pelle lungo il canale per una lunghezza massima di circa 4 cm. Una volta rimosso il cappuccio dall'applicatore, l'impianto può essere praticato (passaggio 3, Figura 1). Durante l'inserimento del dispositivo è consigliato che l'operatore controlli il corretto avanzamento del dispositivo sotto la cute mediante visualizzazione diretta dell'ago.

In particolare, al fine di fornire un corretto inserimento di Nexplanon®, la pelle deve essere tesa e la punta dell'applicatore deve essere angolato a meno di 30 gradi per raggiungere pelle, tessuto sottocutaneo, derma e tessuto sub-dermico (Figura 1). Una volta che la punta raggiunge il tessuto sub-dermico, l'applicatore è posto orizzontalmente e portato verso l'alto per

sollevare la pelle e inserire l'ago lungo tutta la sua lunghezza sotto controllo visivo. L'ago deve essere mantenuto superficialmente per garantire che il dispositivo sia inserito sotto la pelle stessa (www.nexplanontraining.co.uk) (Figura 1). L'applicatore deve quindi essere stabilizzato contro il braccio e la leva di rilascio dell'impianto tirata indietro. A questo punto il sistema è posizionato e l'applicatore può essere rimosso (Figura 1). La localizzazione del dispositivo è un momento cruciale per una corretta procedura di inserimento e dovrebbe essere eseguita subito dopo l'impianto. Il primo tentativo di localizzazione dovrebbe sempre essere fatto dalla palpazione. Se la palpazione non consente la localizzazione dell'impianto, possono essere adottate strategie alternative (raggi X, ultrasuoni). Inoltre, se la posizione dell'impianto è dubbia, l'operatore deve sempre consigliare alle donne di usare il preservativo o un altro metodo contraccettivo fino a quando la presenza dell'impianto non è stata confermata. Alla fine della procedura, l'area di inserimento sarà coperta con una garza sterile e una benda. La benda sarà rimossa dopo 24 ore, mentre la garza dopo 4-5 giorni

Localizzazione prima della rimozione

Se non è possibile localizzare l'impianto, se la posizione del dispositivo è in dubbio o se il dispositivo è in profondità e l'operatore non è sufficientemente esperto, l'approccio più corretto è o contattare il produttore, che fornirà indicazioni in merito a centri con esperienza nella rimozione di impianti difficili da individuare (Organon Laboratories Limited, Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0FL, Regno Unito). In effetti, la rimozione di impianti inseriti troppo profondamente devono essere eseguiti con attenzione per prevenire i danni alle strutture nervose e vascolari e dovrebbe essere eseguita da operatori che hanno familiarità con l'anatomia del braccio. L'ecografia è il modo meno invasivo per cercare l'impianto ed è preferibile per una serie di motivi: evita l'esposizione a radiazioni ed è la procedura più accurata perché fornisce un'immagine tridimensionale. Nel tentativo di localizzare l'impianto, l'ecografia è il primo passo. La visualizzazione ecografica 3D è stata recentemente introdotta e, sulla base di queste considerazioni, la procedura di rimozione può essere eseguita sotto controllo a ultrasuoni. La radiografia può essere utilizzata per confermare la presenza dell'impianto e identificare l'area in cui si trova. Anche se la presenza dell'impianto è stata confermata dai raggi X è ancora consigliabile utilizzare gli ultrasuoni per rimuoverlo successivamente. In altri casi può essere suggerito l'uso della risonanza magnetica (MRI).

I movimenti e le migrazioni del sistema sono piuttosto rari e di solito di pochi millimetri. La difficoltà nel localizzare l'impianto è più comunemente causata da un inserimento troppo profondo o in un sito diverso rispetto a quello consigliato. In rari casi è possibile una reale migrazione del sistema. In questi eventi, un approccio razionale potrebbe essere quello di lasciare il sistema sul posto evitando un intervento chirurgico complesso e per dosare i livelli di ENG nel sangue. Il test ENG è un esame del sangue eseguito per identificare la presenza dell'impianto attraverso la rilevazione dei livelli circolanti dell'ormone rilasciato dall'impianto stesso. Ci sono pochi laboratori in grado di eseguire questo test. Il medico che ritiene opportuno utilizzare questo test, deve quindi contattare il produttore per maggiori informazioni. Inoltre, a causa di fenomeni di cross-

reattività, il test non può essere eseguito nelle donne che stanno assumendo qualsiasi altra terapia ormonale

Tecnica di rimozione

Una volta localizzato il dispositivo, è necessario premere l'estremità prossimale per provocare un sollevamento della parte distale. Identificata la parte distale, dopo anestesia locale, si pratica una piccola incisione cutanea in questa zona. La porzione distale quando esce, potrebbe essere coperta da una capsula fibrosa che, nel tempo, si è formata intorno al dispositivo. Liberato dal rivestimento fibroso circostante, l'impianto sarà agganciato con un ferretto chirurgico e completamente rimosso. A questo punto, se la donna richiede l'inserimento di un nuovo dispositivo, può essere inserito nello stesso braccio e attraverso la stessa incisione attraverso cui è stato rimosso il vecchio sistema. Se il nuovo Nexplanon® viene inserito attraverso l'incisione fatta per la rimozione, la piccola incisione fatta per la rimozione può essere usata come un ingresso per l'ago del nuovo applicatore. Inoltre, il "Canale per l'inserimento" deve essere anestetizzato appena sotto la pelle a partire dalla zona di incisione. È essenziale inserire l'ago lungo tutta la sua lunghezza. Nel caso in cui l'impianto sporga parzialmente, è opportuno farlo rimuovere e reinserire un nuovo dispositivo sterile.

Complicazioni

Complicazioni derivanti da un inserimento improprio nel caso in cui l'applicatore non sia tenuto fisso contro il braccio quando il cursore viene tirato indietro, o se viene rimosso precocemente (con l'ago), l'impianto può sporgere dal sito di inserimento. Questa complicazione è più frequente quando la procedura viene eseguita da un operatore "inesperto". L'impianto sporgente non dovrebbe essere "spinto dentro" perché non è più sterile. Un nuovo applicatore sterile che può essere inserito nello stesso sito. Se l'impianto esce completamente dal sito di inserimento dovrebbe essere rimosso come precauzione. Se durante l'inserimento l'angolo tra l'ago e la pelle la superficie non è corretta, potrebbe portare all'inserimento del dispositivo nel muscolo o nella fascia. Sebbene l'impianto possa essere efficace anche se situato nel muscolo o nella fascia, possono insorgere complicazioni. In primo luogo, potrebbero essere utilizzate tecniche di imaging come ultrasuoni o raggi X necessari per confermare la presenza dell'impianto impalpabile. Inoltre, l'impianto potrebbe migrare altrove. Se il dispositivo non è stato identificato mediante tecniche di imaging, potrebbe essere necessario un test che analizzi i livelli di ENG per confermare la presenza o l'assenza del impianto impalpabile [86]. Tuttavia, non esiste alcuna indicazione assoluta o necessaria per la rimozione anticipata del dispositivo in caso di dubbia localizzazione tramite palpazione o in caso di migrazione del sistema. In secondo luogo, la difficoltà nel localizzare l'impianto o danni causati dal dispositivo alle strutture anatomiche circostanti potrebbero rendere difficile la rimozione dell'impianto e indurre ad un aumentato rischio di complicazioni. Poiché la procedura per l'inserimento del nuovo dispositivo richiede una tecnica specifica che serve a ridurre le complicazioni derivanti da un inserimento improprio, si raccomanda che gli operatori che desiderino diventare "installatori" acquisiscano adeguate competenze tecniche attraverso la partecipazione a corsi di formazione. La Food and Drug Administration (FDA) e L'A-

genzia europea del farmaco (EMA) raccomandano che gli operatori facciano almeno 3 ore di allenamento prima di iniziare a impiantare i dispositivi. Ogni corso di formazione deve includere una sessione di simulazione per l'inserimento di un Nexplanon®-placebo su un braccio artificiale. La formazione dovrebbe essere coordinata da un rappresentante della società che distribuisce il dispositivo.

Complicazioni correlate al sito di impianto

La complicazione più frequente per quanto riguarda il sito di impianto è il dolore. Il dolore si verifica nel 2,9% di donne con impianto (27 su 923 soggetti) ad ogni visita. Alla fine del follow-up, prima della rimozione dell'impianto, il dolore è stato riportato nello 0,5% di donne (5 su 923 soggetti) [30].

Complicazioni determinate da una rimozione errata

Tra le complicazioni che si verificano durante la rimozione del dispositivo ci sono: la rottura dell'impianto, l'incapacità di palpare l'impianto prima della sua rimozione, difficoltà nella rimozione dell'impianto a causa del suo inserimento profondo, o perché l'impianto è strettamente fissato al tessuto fibroso o aderente al tessuto sottostante, e difficoltà nel trovare l'impianto. Di recente, sono stati segnalati due casi di lesione del nervo mediano in seguito a dissezione per rimuovere un dispositivo "impalpabile" [44] evidenziando la necessità, in caso di dispositivo impalpabile, di studiare il paziente con tecniche di imaging e programmare la rimozione con un chirurgo qualificato.

NEXPLANON: POSSIBILE SCELTA CONTRACCETTIVA

Considerando il numero di opzioni contraccettive disponibili, è essenziale che i medici concentrino i loro sforzi sia per aiutare le donne a scegliere il miglior metodo contraccettivo, ma anche per migliorare la continuazione di trattamento, e dovrebbe essere scelto in relazione ai bisogni, alle preferenze e le condizioni mediche generali della donna [87]. Questo approccio consente di ottenere una buona adesione al trattamento, infatti, i tassi di fallimento dei contraccettivi sono più alti nelle donne con scarsa compliance rispetto alle donne con buona compliance (7,5 vs 2,2%) [87].

L'operatore dovrebbe dare alle donne tutte le informazioni relative alle caratteristiche strutturali e funzionali del dispositivo e qualsiasi aspetto relativo al dispositivo che causa l'ansia dovrebbe essere discusso con la donna. Pertanto, è necessario un attento counseling anche sui benefici e rischi e potenziali eventi avversi (cambiamenti nei pattern di sanguinamento, aumento di peso, comparsa di acne e/o irsutismo, disturbi psichiatrici, ecc.) [31]. Questo approccio dovrebbe migliorare la compliance e il tasso di continuazione con particolare riguardo alle anomalie del pattern mestruale che rappresentano la causa principale di richiesta di rimozione anticipata del dispositivo [45]. Infine, durante la consulenza dovrebbe essere ricordato alle pazienti che non sono protette dalle malattie a trasmissione sessuale, durante la terapia con Nexplanon®.

INDICAZIONI E CONTROINDICAZIONI

Ad oggi, la contraccezione è l'unica indicazione per l'uso di Nexplanon® sebbene sia presente l'efficacia non contraccettiva dell'impianto con ENG [33]. Nel 2004

l'OMS ha individuato i criteri di ammissibilità medica per l'uso di contraccettivi ormonali secondo condizioni specifiche selezionando una categoria da 1 a 4 [80].

Categorie:

1. include le donne con una condizione per la quale non vi è alcuna restrizione per l'uso del metodo contraccettivo;
2. con una condizione dove i vantaggi dell'uso del metodo generalmente superano il rischi teorici o comprovati;
3. con una condizione in cui i rischi teorici o comprovati di solito superano i vantaggi dell'uso del metodo;
4. con una condizione che rappresenta un rischio sanitario inaccettabile se viene utilizzato il metodo contraccettivo.

Per quanto riguarda l'impianto ENG, solo le donne con un concomitante cancro al seno sono inclusi nella categoria 4. Rientrano nella categoria 3 gravi condizioni come la cirrosi non compensata/grave, benigna e maligna tumori del fegato, una storia di ictus o cardiopatia ischemica, sanguinamento vaginale anomalo precedente cancro al seno senza recidiva a 5 anni e lupus eritematoso sistemico (LES) con positività degli anticorpi anti-fosfolipidi. Sulla base dei dati attuali, l'efficacia contraccettiva e il rischio di eventi avversi correlati all'impianto di rilascio ENG non sarebbe influenzato dall'età. Inoltre, l'impianto è una opzione contraccettiva valida ed efficace per giovani donne in peri-menopausa [80]. L'efficacia dell'impianto è stato dimostrato nelle donne in sovrappeso o obese [80,88].

Appare sicuro ed efficace quando viene impiegato in donne che allattano al seno, anche se sono presenti dati contrastanti sulla correlazione del Nexplanon con la depressione postpartum [31]. Nelle donne di età compresa tra 18 e 40 anni, è stata dimostrata la sicurezza sul tessuto osseo [31]. Malattie metaboliche come il diabete mellito (DM) non sono considerate tra i criteri di non elegibilità [80].

Non è stata dimostrata nessuna evidenza di peggioramento delle malattie sessualmente trasmissibili o dell'infezione da HIV [64, 65]. Nexplanon® rappresenta un metodo di contraccezione sicuro ed efficace per le donne affette da malattie sessualmente trasmesse compreso l'HIV/AIDS, sebbene, in questo gruppo di pazienti, l'uso di metodi di barriera dovrebbe essere sempre incoraggiato. Inoltre, l'uso di farmaci antiretrovirali può portare a interazioni farmacologiche e modificare l'efficacia della contraccezione ormonale [89]. L'impianto sottocutaneo ENG può essere utilizzato nelle donne con emicrania con o senza aura. Nexplanon® può essere utilizzato in donne con condizioni mediche che controindicano l'uso di estrogeni [80].

CONCLUSIONI

L'impianto sottocutaneo contenente ENG rappresenta un efficace metodo contraccettivo reversibile a lungo termine. Ad oggi, la contraccezione è l'unica indicazione per l'impianto contenente ENG ma sono stati dimostrati altri effetti positivi; migliora la dismenorrea e il dolore pelvico cronico associato all'endometriosi. Può essere utilizzato dalle pazienti che presentano controindicazioni alla terapia contraccettiva estroprogestinica e da quelle che richiedono un contrac-

cettivo di lunga durata dopo interruzione volontaria di gravidanza con il vantaggio del posizionamento dello stesso durante la prima somministrazione della terapia medica o subito dopo la procedura chirurgica. La possibilità della reversibilità rapida del metodo e l'assenza del vincolo dell'assunzione quotidiana rappresentano punti di forza di questo metodo contraccettivo. Sicuramente il pattern mestruale anomalo che coinvolge i 2/3 delle donne che utilizzano l'impianto con ENG rappresenta l'evento avverso più frequente e spesso è la causa di sospensione del metodo contraccettivo. Disturbi psichici, umore depresso e labilità emotiva possono essere associati al suo utilizzo, e possono essere alcuni dei motivi di richiesta della rimozione

del dispositivo dopo qualche mese dall'inserimento. È fondamentale eseguire il counseling preimpianto per garantire una corretta gestione successiva e la compliance della paziente al metodo scelto.

Anche se sulla base dei dati disponibili in letteratura sembra che l'impianto contenente ENG sia sicuro in termini di rischio cardiovascolare, metabolico e osseo, al fine di chiarire l'efficacia e la sicurezza dello stesso in specifici gruppi di popolazione normalmente esclusi dalla maggior parte degli studi clinici (adolescenti, donne obese, donne in allattamento o puerpere) sono necessarie ulteriori ricerche.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Sundaram A, Vaughan B, Kost K, Bankole A, Finer L, Singh S, et al. Contraceptive Failure in the United States: Estimates from the 2006-2010 National Survey of Family Growth: contraceptive failure rates in the U.S. *Perspect Sex Reprod Health* 2017;49:7-16. doi:10.1363/psrh.12017.
2. Steiner MJ, Lopez LM, Grimes DA, Cheng L, Shelton J, Trussell J, et al. Sino implant (II) — a levonorgestrel-releasing two-rod implant: systematic review of the randomized controlled trials. *Contraception* 2010;81:197-201. doi:10.1016/j.contraception.2009.10.013.
3. Hatcher RA. *Contraceptive technology*. New York, N.Y.: Ardent Media; 2011
4. Bachorik A, Friedman J, Fox A, Nucci AT, Horowitz CR, Diaz A. Adolescent and Young Adult Women's Knowledge of and Attitudes Toward Etonogestrel Implants. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2015;28:229-33. doi:10.1016/j.jpjag.2014.08.002.
5. Burns B, Grindlay K, Dennis A. Women's Awareness of, Interest in, and Experiences with Long-acting Reversible and Permanent Contraception. *Womens Health Issues* 2015;25:224-31. doi:10.1016/j.whi.2014.12.006.
6. Spies EL, Askelson NM, Gelman E, Losch M. Young Women's Knowledge, Attitudes, and Behaviors Related to Long-Acting Reversible Contraceptives. *Womens Health Issues* 2010;20:394-9. doi:10.1016/j.whi.2010.07.005.
7. Foster DG, Biggs MA, Malvin J, Bradsberry M, Darney P, Brindis CD. Cost Savings from the Provision of Specific Contraceptive Methods in 2009. *Womens Health Issues* 2013;23:e265-71. doi:10.1016/j.whi.2013.05.004.
8. Trussell J, Lalla AM, Doan QV, Reyes E, Pinto L, Gricar J. Cost effectiveness of contraceptives in the United States. *Contraception* 2009;79:5-14. doi:10.1016/j.contraception.2008.08.003.
9. World Health Organization, Reproductive Health and Research, World Health Organization. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*. 2015.
10. Diedrich J, Zhao Q, Madden T, Secura G, Peipert J. Three-year Continuation of Reversible Contraception. *Am J Obstet Gynecol* 2015;213:662.e1-662.e8. doi:10.1016/j.ajog.2015.08.001.
11. Kavanaugh ML, Jerman J. Contraceptive method use in the United States: trends and characteristics between 2008, 2012 and 2014. *Contraception* 2018;97:14-21. doi:10.1016/j.contraception.2017.10.003.
12. Bahamondes L, Bahamondes MV. New and emerging contraceptives: a state-of-the-art review. *Int J Womens Health* 2014;221. doi:10.2147/IJWH.S46811.
13. Turok DK, Gawron LM, Lawson S. New developments in long-acting reversible contraception: the promise of intrauterine devices and implants to improve family planning services. *Fertil Steril* 2016;106:1273-81. doi:10.1016/j.fertnstert.2016.09.03
14. Mansour D. Nexplanon(®): what Implanon(®) did next. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;36:187-189.
15. Sitruk-Ware R. New progestagens for contraceptive use. *Hum Reprod Update* 2006;12:169-178. 7.
16. Sitruk-Ware R, Nath A. Metabolic effects of contraceptive steroids. *Rev Endocr Metab Disord* 2011;12:63-75.
17. Mäkäräinen L, van Beek A, Tuomivaara L, Asplund B, Coelingh Bennink H. Ovarian function during the use of a single contraceptive implant: Implanon compared with Norplant. *Fertil Steril* 1998;69:714-721.
18. Wenzl R, van Beek A, Schnabel P, Huber J. Pharmacokinetics of etonogestrel released from the contraceptive implant Implanon. *Contraception* 1998;58:283-288.
19. Diaz S, Pavez M, Moo-Young AJ, Bardin CW, Croxatto HB. Clinical trial with 3 keto-desogestrel subdermal implants. *Contraception* 1991;44:393-408.
20. McNicholas C, Swor E, Wan L, Peipert JF. Prolonged use of the etonogestrel implant and levonorgestrel intrauterine device: 2 years beyond Food and Drug Administration-approved duration. *Am J Obstet Gynecol* 2017. doi:10.1016/j.ajog.2017.01.036.
21. Sivin I, Wan L, Ranta S, Alvarez F, Brache V, Mishell DR, et al. Levonorgestrel concentrations during 7 years of continuous use of Jadelle contraceptive implants*. *Contraception* 2001;64:43-49.
22. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3 ketodesogestrel. *Contraception*. 1993 Mar;47(3):251-61.

23. Croxatto HB. Mechanisms that explain the contraceptive action of progestin implants for women. *Contraception* 2002;65:21–27.
24. Davies GC, Feng LX, Newton JR, Van Beek A, Coelingh-Bennink HJ. Release characteristics, ovarian activity and menstrual bleeding pattern with a single contraceptive implant releasing 3-ketodesogestrel. *Contraception* 1993;47:251–261
25. Van den Bosch T, Donders GG, Riphagen I, Debois P, Ameye L, De Brabanter J, Van Huffel S, et al. Ultrasonographic features of the endometrium and the ovaries in women on etonogestrel implant. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:377–380.
26. Varma R, Mascarenhas L. Endometrial effects of etonogestrel (Implanon) contraceptive implant. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001;13:335–341.
27. Lortlar N, Kilic S, Peker T, Zulfikaroglu E, Omeroglu S, Erbas D, Celik HH, et al. The long-term effects of progesterone-only contraceptives on endometrium and ovary in rats. *Arch Gynecol Obstet* 2010;281:1051–1059.
28. Darney P, Patel A, Rosen K, Shapiro LS, Kaunitz AM. Safety and efficacy of a single-rod etonogestrel implant (Implanon): results from 11 international clinical trials. *Fertil Steril* 2009;91:1646–1653.
29. Thaxton L, Lavelanet A. Systematic review of efficacy with extending contraceptive implant duration. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Oct 21. doi: 10.1002/ijgo.12696.
30. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: A review of the literature. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2010;15:4–16
31. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice; Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009;114:1434–1438.
32. Food and Drug Administration. Second report on intrauterine contraceptive devices. Washington (DC): Food and Drug Administration;1978.
33. Funk S, Miller MM, Mishell DR Jr, Archer DF, Poindexter A, Schmidt J, Zampaglione E; Implanon US Study Group. Safety and efficacy of Implanon, a single-rod implantable contraceptive containing etonogestrel. *Contraception* 2005;71:319–326
34. Mansour D, Korver T, Marintcheva-Petrova M, Fraser IS. The effects of Implanon on menstrual bleeding patterns. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 Suppl 1:13–28.
35. Casey PM, Long ME, Marnach ML, Bury JE. Bleeding related to etonogestrel subdermal implant in a US population. *Contraception* 2011;83:426–430.
36. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception* 2009;79:29–34.
37. Walch K, Unfried G, Huber J, Kurz C, van Trotsenburg M, Pernicka E, Wenzl R. Implanon versus medroxyprogesterone acetate: effects on pain scores in patients with symptomatic endometriosis—a pilot study. *Contraception*. 2009 Jan;79(1):29–34. doi: 10.1016/j.contraception.2008.07.017.
38. Carvalho N, Margatho D, Cursino K, Benetti-Pinto CL, Bahamondes L. Control of endometriosis-associated pain with etonogestrel-releasing contraceptive implant and 52-mg levonorgestrel-releasing intrauterine system: randomized clinical trial. *Fertil Steril*. 2018 Nov;110(6):1129–1136. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.07.003.
39. Yonkers KA, O'Brien PM, Eriksson E. Premenstrual syndrome. *Lancet* 2008;371:1200–1210.
40. Palomba S, Falbo A, Di Cello A, Materazzo C, Zullo F. Nexplanon: the new implant for long-term contraception. A comprehensive descriptive review. *Gynecol Endocrinol*. 2012 Sep;28(9):710–21. doi: 10.3109/09513590.2011.652247. Epub 2012 Feb 17.
41. Shokeir T, Amr M, Abdelshaheed M. The efficacy of Implanon for the treatment of chronic pelvic pain associated with pelvic congestion: 1-year randomized controlled pilot study. *Arch Gynecol Obstet* 2009;280:437–443.
42. Power J, French R, Cowan F. Subdermal implantable contraceptives versus other forms of reversible contraceptives or other implants as effective methods of preventing pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001326.
43. Belsey EM, Machin D, d'Arcangues C. The analysis of vaginal bleeding patterns induced by fertility regulating methods. World Health Organization Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Contraception* 1986;34: 253–260.
44. Gillies R, Scougall P, Nicklin S. Etonogestrel implants - case studies of median nerve injury following removal. *Aust Fam Physician* 2011;40:799–800
45. Belsey EM, Farley TM. The analysis of menstrual bleeding patterns: a review. *Contraception* 1988;38:129–156.
46. Abdel-Aleem H, d'Arcangues C, Vogelsong KM, Gülmezoglu AM. Treatment of vaginal bleeding irregularities induced by progestin only contraceptives. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003449.
47. Alvarez-Sanchez F, Brache V, Thevenin F, Cochon L, Faundes A. Hormonal treatment for bleeding irregularities in Norplant implant users. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:919–922.
48. Witjaksono J, Lau TM, Affandi B, Rogers PA. Oestrogen treatment for increased bleeding in Norplant users: preliminary results. *Hum Reprod* 1996;11 Suppl 2:109–114.
49. Díaz S, Croxatto HB, Pavez M, Belhadj H, Stern J, Sivin I. Clinical assessment of treatments for prolonged bleeding in users of Norplant implants. *Contraception* 1990;42:97–109
50. Cheng L, Zhu H, Wang A, Ren F, Chen J, Glasier A. Once a month administration of mifepristone improves bleeding patterns in women using subdermal contraceptive implants releasing levonorgestrel. *Hum Reprod* 2000;15:1969–1972.

51. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, Fraser IS. A pilot study to assess the effect of three short-term treatments on frequent and/or prolonged bleeding compared to placebo in women using Implanon. *Hum Reprod* 2006;21:295–302.
52. Lukes AS, Moore KA, Muse KN, Gersten JK, Hecht BR, Edlund M, Richter HE, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2010;116:865–875.
53. Weisberg E, Hickey M, Palmer D, O'Connor V, Salamonsen LA, Findlay JK, Fraser IS. A randomized controlled trial of treatment options for troublesome uterine bleeding in Implanon users. *Hum Reprod* 2009;24:1852–1861.
54. Bitzer J, Tschudin S, Alder J; Swiss Implanon Study Group. Acceptability and side-effects of Implanon in Switzerland: a retrospective study by the Implanon Swiss Study Group. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2004;9:278–284.
55. Dorflinger LJ. Metabolic effects of implantable steroid contraceptives for women. *Contraception* 2002;65:47–62.
56. Merki-Feld GS, Imthurn B, Seifert B. Effects of the progestagen-only contraceptive implant Implanon on cardiovascular risk factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68:355–360.
57. Merki-Feld GS, Rosselli M, Imthurn B, Spanaus K. No effect of Implanon® on inflammatory cardiovascular parameters. *Gynecol Endocrinol* 2011;27:951–955.
58. Guazzelli CA, de Queiroz FT, Barbieri M, Barreiros FA, Torloni MR, Araujo FF. Metabolic effects of contraceptive implants in adolescents. *Contraception* 2011;84:409–412.
59. Biswas A, Viegas OA, Coeling Bennink HJ, Korver T, Ratnam SS. Implanon contraceptive implants: effects on carbohydrate metabolism. *Contraception* 2001;63:137–141.
60. Oderich CL, Wender MC, Lubianca JN, Santos LM, de Mello GC. Impact of etonogestrel-releasing implant and copper intrauterine device on carbohydrate metabolism: a comparative study. *Contraception*. 2011 Sep 17.
61. Vieira CS, Ferriani RA, Garcia AA, Pintão MC, Azevedo GD, Gomes MK, Silva-de-Sá MF. Use of the etonogestrel-releasing implant is associated with hypoactivation of the coagulation cascade. *Hum Reprod* 2007;22:2196–2201.
62. Beerthuizen R, van Beek A, Massai R, Mäkäräinen L, Hout J, Bennink HC. Bone mineral density during long-term use of the progestagen contraceptive implant Implanon compared to a non-hormonal method of contraception. *Hum Reprod* 2000;15:118–122.
63. Bahamondes L, Monteiro-Dantas C, Espejo-Arce X, Dos Santos Fernandes AM, Lui-Filho JF, Perrotti M, Petta CA. A prospective study of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants. *Hum Reprod* 2006;21:466–470.
64. Morrison CS, Turner AN, Jones LB. Highly effective contraception and acquisition of HIV and other sexually transmitted infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2009;23:263–284.
65. Stringer EM, Giganti M, Carter RJ, El-Sadr W, Abrams EJ, Stringer JS; MTCT-Plus Initiative. Hormonal contraception and HIV disease progression: a multicountry cohort analysis of the MTCT-Plus Initiative. *AIDS* 2009;23 Suppl 1:S69–S77.
66. Bazin B, Thevenot R, Bursaux C, Paris J. Effect of nomegestrol acetate, a new 19-nor-progesterone derivative, on pituitary-ovarian function in women. *Br J Obstet Gynaecol* 1987;94:1199–1204.
67. National Institute for Health and Clinical Excellence. Long-acting reversible contraception: NICE guideline 2005. Available at: www.nice.org.uk/CG30.
68. Church E, Sengupta S, Chia KV. The contraceptive implant for long acting reversible contraception in patients undergoing first trimester medical termination of pregnancy. *Sex Reprod Healthc* 2010;1:105–109.
69. Raymond et al. Effect of Immediate Compared With Delayed Insertion of Etonogestrel Implants on Medical Abortion Efficacy and Repeat Pregnancy: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Feb;127(2):306–12. doi: 10.1097/AOG.0000000000001274.
70. Barros Pereira I, Carvalho RM, Graça LM. Intra-abortion contraception with etonogestrel subdermal implant. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015 Feb;185:33–5. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.025. Epub 2014 Nov 29.
71. Cowett AA1, Ali R, Cooper MA, Evans M, Conzuelo G, Cremer M. Timing of Etonogestrel Implant Insertion After Dilatation and Evacuation: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol*. 2018 May;131(5):856–862. doi: 10.1097/AOG.0000000000002590.
72. Hognert H, et al. Immediate versus delayed insertion of an etonogestrel releasing implant at medical abortion—a randomized controlled equivalence trial. *Hum Reprod*. 2016 Nov;31(11):2484–2490. Epub 2016 Sep 22.
73. IMPLANON [package insert]. Schering-Plough Corporation, 2006.
74. Lazorwitz A, Coleman-Minahan K, Teal SB, Guiahi M. Ongoing Etonogestrel Contraceptive Implant Use Throughout Pregnancy. *J Adolesc Health*. 2018 Sep;63(3):363–364. doi:10.1016/j.jadohealth.2018.03.021. Epub 2018 Jul 31.
75. Tocce K, Sheeder J, Python J, Teal SB. Long acting reversible contraception in postpartum adolescents: early initiation of etonogestrel implant is superior to IUDs in the outpatient setting. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012;25:59–63.
76. Booranabunyat S, Taneapanichskul S. Implanon use in Thai women above the age of 35 years. *Contraception* 2004;69:489–491.
77. Croxatto HB, Urbancsek J, Massai R, Coelingh Bennink H, van Beek A. A multicentre efficacy and safety study of the single contraceptive implant Implanon. Implanon Study Group. *Hum Reprod* 1999;14: 976–981.
78. Graesslin O, Korver T. The contraceptive efficacy of Implanon: a review of clinical trials and marketing experience. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2008;13 Suppl 1:4–12.

79. Lopez LM, Grimes DA, Chen-Mok M, Westhoff C, Edelman A, Helmerhorst FM. Hormonal contraceptives for contraception in overweight or obese women. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD008452.
80. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4rd ed. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data, World Health Organization; 2009.
81. Brito MB, Ferriani RA, Quintana SM, Yazlle ME, Silva de Sá MF, Vieira CS. Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. *Contraception* 2009;80:519–526.
82. Taneepanichskul S, Reinprayoon D, Thaithumyanon P, Praisuwanna P, Tosukhowong P, Dieben T. Effects of the etonogestrel-releasing implant Implanon and a nonmedicated intrauterine device on the growth of breast-fed infants. *Contraception* 2006;73:368–371.
83. Gurtcheff SE, Turok DK, Stoddard G, Murphy PA, Gibson M, Jones KP. Lactogenesis after early postpartum use of the contraceptive implant: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2011;117: 1114–1121.
84. Horibe M et al , Contraceptives as possible risk factors for postpartum depression: A retrospective study of the food and drug administration adverse event reporting system, 2004-2015. *Nurs Open*. 2018 Jan 17;5(2):131-138. doi: 10.1002/nop2.121. eCollection 2018 Apr.
85. Roberts TA, Hansen S Association of Hormonal Contraception with depression in the postpartum period. *Contraception*. 2017 Dec;96(6):446-452. doi: 10.1016/j.contraception.2017.08.010. Epub 2017 Sep 1.
86. Shulman LP, Gabriel H. Management and localization strategies for the nonpalpable Implanon rod. *Contraception* 2006;73:325–330
87. Rosenberg MJ, Waugh MS, Burnhill MS. Compliance, counseling and satisfaction with oral contraceptives: a prospective evaluation. *Fam Plann Perspect* 1998;30:89–92.
88. Flores JB, Balderas ML, Bonilla MC, Vázquez-Estrada L. Clinical experience and acceptability of the etonogestrel subdermal contraceptive implant. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:228–233.
89. Leticee N, Viard JP, Yamgnane A, Karmochkine M, Benachi A. Contraceptive failure of etonogestrel implant in patients treated with antiretrovirals including efavirenz. *Contraception* 2011 Oct 27.

Patogenesi della PCOS: dalle implicazioni metaboliche e neuroendocrine alla scelta del trattamento

Alessia Prati, Alba Manzo, Martina Caroli, Veronica Tomatis, Melania Arnesano,
Federico Marchini, Christian Battipaglia, Tabatha Petrillo, Antonella Napolitano,
Alessandro D. Genazzani

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA E GINECOLOGICA
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una condizione eterogenea che interessa il 5-20% delle donne in età riproduttiva. Le caratteristiche comuni di queste pazienti sono la ben nota presenza di un'inappropriata secrezione delle gonadotropine con un aumento della frequenza e dell'ampiezza dei pulse di LH, l'anovulazione e l'iperandrogenismo. Oltre ai ben noti sintomi clinici, la PCOS si caratterizza anche per una serie di problematiche metaboliche come l'obesità e l'iperinsulinemia. Il profilo endocrino di queste pazienti si caratterizza dunque per modificazioni profonde a livello centrale e periferico indotte dal peso, dall'iperandrogenismo e dall'insulino-resistenza.

Una review recente, ha ipotizzato un'origine primariamente neuroendocrina della PCOS: in particolare, dal momento che l'iperandrogenismo è presente nel 60% delle pazienti PCOS, sono stati valutati gli effetti di elevati livelli di androgeni sull'organismo. Ciò che emerge maggiormente è il ruolo che gli androgeni svolgono a livello centrale nello sviluppo e nella patogenesi delle caratteristiche tipiche della PCOS, anche se ovviamente rimane da determinare in che modo nell'uomo l'esposizione prenatale agli androgeni moduli e modifichi i circuiti che controllano l'ipotalamo. Sono scarsi invece i dati a nostra disposizione relativi a mutazioni genetiche direttamente collegati all'insorgenza di PCOS. Leziologia dell'iperandrogenismo ovarico disfunzionale resta certamente multifattoriale. Di fatto la PCOS sembra insorgere dall'interazione tra svariati fattori genetici ed ambientali: tra i fattori ereditari includiamo l'iperandrogenismo, l'insulino-resistenza e difetti di secrezione dell'insulina, mentre tra i fattori ambientali si annoverano l'esposizione in epoca prenatale ad un ambiente iperandrogenico, la ridotta crescita fetale (IUGR), l'obesità acquisita. Il management dell'infertilità nella paziente PCOS si avvale di numerose strategie terapeutiche tra cui la modificazione dello stile di vita, la chirurgia bariatrica, la Metformina, il Clomifene citrato, il Letrozolo, il drilling ovarico, gonadotropine ed IVF e numerosi prodotti integrativi tra cui inositoli e acido alfa-lipoico. In questa review analizzeremo le ultime novità in merito alla patogenesi della PCOS con la grande eterogeneità delle manifestazioni cliniche e delle implicazioni metaboliche.

{ENG} Polycystic ovary syndrome (PCOS) is an heterogeneous condition that involve between 5-20% of childbearing age women. Common characteristics of these patients are the presence of an inappropriate pulsatile secretion of LH, anovulation and hyperandrogenism. In addition to the clinical symptom, PCOS is characterized also for metabolic problems as obesity and hyperinsulinemia. Endocrine profile of these patients is marked for deep modifications at central and peripheral level induced by weight, hyperandrogenism and insulin-resistance.

A recent review focused on neuroendocrine origin of PCOS and on the role of hyperandrogenism since this is present in 60% of PCOS patients. The role of the androgens is central in the development and in the pathogenesis of the typical characteristics of PCOS, even if it remains to be determined in which way in human the prenatal exposure to androgens modulate and modify the circuits that control hypothalamus. Aetiology of the dysfunctional ovarian hyperandrogenism is multifactorial. It seems that PCOS could onset between the interaction of different genetic and environmental factors: among genetic factors we include hyperandrogenism, insulin-resistance, defects of insulin secretion, while between environmental factors we find the exposure during the prenatal life to hyperandrogenism, a reduced fetal growth (IUGR), an acquired obesity.

Management of the infertility in PCOS can be performed using various therapeutic strategies as the modification of lifestyle, bariatric surgery, Metformin, Clomiphene citrate, Letrozole, ovarian drilling, gonadotropins, IVF and many supplementary products as the inositol and alpha-lipoic acid.

The present review will try to disclose PCOS pathogenesis and its great heterogeneity of the clinic manifestations and of the metabolic implications.

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una condizione eterogenea che interessa il 5-20% delle donne in età riproduttiva (1). È la più comune causa di anovulatorietà e quindi di infertilità, caratterizzata da iperandrogenismo con arresto dello sviluppo follicolare, frequentemente associati ad alterazioni metaboliche come l'insulino-resistenza o a sovrappeso/obesità.

Nonostante nel tempo siano stati proposti numerosi criteri diagnostici (Rotterdam, Androgen Excess and PCOS Society, National Institutes of Health), la diagnosi di PCOS, come da linee guida basate su evidenze internazionali pubblicate a luglio 2018 (2), si basa tutt'ora sui criteri di Rotterdam (2003), che richiedono siano presenti due delle tre principali caratteristiche della sindrome: anovulazione cronica quindi oligo/amenorrea, iperandrogenismo (clinico e/o bioumorale) ed aspetto ecografico policistico delle ovaie (3).

Nel corso degli anni è stato evidenziato uno spettro molto variabile di quadri clinici, variamente combinati nelle diverse pazienti, fino a parlare di quattro diversi fenotipi possibili.

Criteri diagnostici nell'adulto (Rotterdam)

1. Fenotipo 1 (PCOS classica)
 - » a. Iperandrogenismo clinico e/o bioumorale
 - » b. Oligo-anovulazione
 - » c. Evidenza ecografica di ovaio policistico
2. Fenotipo 2 (Criteri NIH)
 - » a. Iperandrogenismo clinico e/o bioumorale
 - » b. Oligo-anovulazione
3. Fenotipo 3 (PCOS ovulatoria)
 - » a. Iperandrogenismo clinico e/o bioumorale
 - » b. Evidenza ecografica di ovaio policistico
4. Fenotipo 4 (PCOS senza iperandrogenismo)
 - » a. Oligo-anovulazione
 - » b. Evidenza ecografica di ovaio policistico

Le caratteristiche comuni di queste pazienti sono la ben nota presenza di un'inappropriata secrezione delle gonadotropine, spesso caratterizzata da elevati livelli di LH rispetto ai livelli di FSH inferiori del 30% ed un rapporto LH/FSH generalmente aumentato (>2,5), a causa dell'aumento della frequenza e dell'ampiezza dei pulse di LH, fenomeno alla base dell'iperandrogenismo ovarico. Oltre ai ben noti sintomi clinici, la PCOS si caratterizza anche per una serie di problematiche metaboliche come l'obesità, presente nel 25-50% delle donne affette, e l'iperinsulinemia, presente in oltre il 50% dei soggetti. Un'estesa letteratura ha dimostrato infatti come l'insulino-resistenza sia frequentemente associata alla PCOS, indipendentemente dal BMI delle pazienti. L'insulino-resistenza non è altro che un adattamento biologico, determinato da un'iperinsulinemia compensatoria allo scopo di mantenere i valori glicemici entro i range di normalità, presente nel 70-80% delle donne con PCOS ed obesità e nel 15-30% delle PCOS normopeso (4, 5, 6).

In caso di gravidanza, le donne affette da PCOS hanno un maggior rischio di incorrere in complicanze quali diabete gestazionale, disordini ipertensivi, pre-eclampsia, sindrome HELLP e parto pretermine (7).

PROFILO ENDOCRINO DELLA PAZIENTE PCOS

Peso e metabolismo

È ben noto quanto asse riproduttivo e peso corporeo siano strettamente correlati. A seconda della disposizione corporea del grasso, l'obesità viene classificata in obesità ginoide, in cui l'adipe si distribuisce nella parte inferiore del corpo, cioè glutei e cosce, e l'obesità androide, in cui il grasso si localizza centralmente a livello addominale, mesenterico e viscerale (8). La differenza sostanziale di questa diversa conformazione sta nel fatto che il tessuto adiposo accumulato a livello addominale risulta metabolicamente più attivo, è più sensibile alle catecolamine e meno all'insulina, pertanto tende a rilasciare alte quote di trigliceridi ed è un indice diretto di rischio cardiovascolare. Il rapporto circonferenza vita/fianchi (WHR, Waist Hip Ratio) è un ottimo mezzo per valutare il grado di obesità superiore rispetto a quella inferiore, quantificando la quantità di grasso intra-addominale. In un soggetto con BMI > 25 kg/m², un rapporto maggiore di 0,80 è indice di obesità androide, mentre un rapporto minore di 0,75 è indice di obesità ginoide. La circonferenza vita, più che il solo BMI, è direttamente correlata con il rischio di sviluppare la Sindrome Metabolica (SM); la troviamo infatti inclusa tra i criteri diagnostici per SM stilati dall'Adult Treatment Panel III (ATIII), che considera come fattore di rischio una circonferenza vita uguale o maggiore di 102 cm nell'uomo e di 88 cm nella donna (8).

Come risultato di questo eccesso di peso, nella donna in particolare, si osserva frequentemente un'alterazione della capacità riproduttiva. Il tessuto adiposo non è inerte ma è un vero e proprio organo endocrino a se stante, con effetti a livello periferico e centrale, che a differenza degli altri sistemi endocrini è scarsamente controllato e modulato nella sua azione dall'area ipotalamica o da altri sistemi endocrini: le cellule adipose infatti sono in grado non solo di aromatizzare gli androgeni in estrogeni, ma anche di rilasciare segnali ormonali (adiponectina, leptina), che agendo direttamente sul SNC, regolano l'introito alimentare, il dispendio energetico e la riproduzione. Un'alimentazione eccessiva influenza in modo più o meno diretto l'equilibrio del nostro sistema metabolico ed endocrino, fino a condizionare l'ipotalamo, la centralina che regola e coordina tutto il sistema metabolico-ormonale, con conseguente alterazione del rilascio delle tropine ipotalamiche e quindi del ciclo mestruale, dall'oligomenorrea all'anovulazione, fino all'amenorrea. A livello centrale convergono infatti tutti i segnali relativi allo stato nutrizionale, come l'eccesso al pari del difetto di peso, che sono negativamente registrati dal nostro organismo. I segnali metabolici che arrivano a livello ipotalamico sono trasmessi proprio da leptina e adiponectina (due ormoni prodotti a livello degli adipociti) e GHRlina e da tanti altri neurotrasmettitori, che condizionano in modo preciso il rilascio del GnRH ipotalamico, sia nell'eccesso di peso come nel difetto. Quando la funzione ipotalamica è negativamente influenzata, ne conseguono dei disordini funzionali (PCOS, amenorrea ipotalamica, etc). Come è noto il nucleo paraottico-sopraventricolare, deputato alla secrezione di GnRH, è circondato dai centri che controllano il ritmo sonno-veglia, la termoregolazione, la fame/sazietà e la glicemia: modificazioni delle funzioni di questi centri, indotte dai segnali della periferia, determinano un'alterazione nella produ-

zione e nel rilascio pulsatile di GnRH che va a condizionare la funzione riproduttiva, innescando oligomenorrea, anovulazione e/o amenorrea.

Iperandrogenismo

Pur essendo la PCOS una sindrome, bisogna sempre cercare di capire da dove l'iperandrogenismo sia indotto: alterazioni del metabolismo (diabete, malattie tiroidee), malfunzionamento a livello ovarico (cisti ovariche, follicoli atresici) o iperandrogenismo per diverse patologie endocrine dove sostanzialmente l'attrice principale è la ghiandola surrenale (adrenarca esagerata, sindrome di Cushing, iperplasia surrenalica). Tuttavia soltanto nel 3% delle PCOS l'iperandrogenismo è causato da una patologia surrenalica isolata (9).

Diagnosi differenziale di iperandrogenismo

- A. Anovulazione fisiologica dell'adolescente
- B. Iperandrogenismo ovarico funzionale
 - 1. Primario (tipico della PCOS)
 - 2. Secondario
 - a. Iperplasia surrenalica
 - b. Blocco della steroidogenesi ovarica
 - c. Insulino-resistenza
 - d. Acromegalia
 - e. Epilessia
 - 3. Disordini dello sviluppo sessuale
 - 4. Iperandrogenismo correlato alla gravidanza
- C. Iperandrogenismo surrenalico funzionale
 - 1. Primario (non comune nella PCOS)
 - 2. Iperplasia surrenalica congenital virilizzante
 - 3. Iperandrogenismo surrenalico funzionale responsivo ai glucocorticoidi
 - a. Iperprolattinemia
 - b. Cortisone RD deficiency (and apparent RD deficiency)
 - c. Deficit di DHEA-sulfotransferase
 - 4. Iperandrogenismo surrenalico funzionale non responsivo ai glucocorticoidi
 - a. Sindrome di Cushing
 - b. Resistenza ai glucocorticoidi
- D. Alterata produzione periferica di androgeni
 - 1. Obesità
 - 2. Iperandrogenismo idiopatico
 - 3. Shunt porto-epatico
- E. Tumori virilizzanti
- F. Iperandrogenismo iatrogeno

Gli androgeni e i suoi precursori normalmente vengono prodotti a livello ovarico e surrenalico in quantità circa uguale, rispettivamente sotto lo stimolo di LH e di ACTH. Gli androgeni però non hanno un meccanismo neuroendocrino di feedback negativo che ne regoli la produzione, infatti la produzione androgenica da parte dell'ovaio sembra essere regolata da meccanismi intra-ovarici, allo scopo di ottimizzare la sintesi di androgeni ed estrogeni, quindi la follicologenesi, in quanto è vero che gli androgeni sono il substrato per la produzione di estrogeni, ma se presenti in eccesso ostacolano l'ovulazione. La ipersecrezione androgenica ovarica tipica delle pazienti PCOS sembra essere causata da un lato da un meccanismo di desensibilizzazione delle cellule tecali all'LH, che tuttavia consente di

limitare la produzione androgenica eccessiva, dall'altro i livelli di androgeni prodotti vengono regolati da meccanismi paracrini, che agiscono essenzialmente mediante l'attività del citocromo p450c17, che limita la formazione di ormoni steroidei. Nella PCOS, comunque sia innescata, fondamentale viene alterata l'attività aromatasica dell'ovaio. È ben noto che la produzione di estradiolo a livello ovarico sia legata alla corretta aromattizzazione degli androgeni in estrogeni: ogni qualvolta qualche fattore di tipo metabolico, come ad esempio un quadro di iperinsulinemia compensatoria, secondaria ad insulino-resistenza periferica, vada ad alterare questo equilibrio, si inibiscono i meccanismi di down-regolazione sulla produzione androgenica o viene alterata l'attività aromatasica.

La mancata conversione degli androgeni verso l'estradiolo e l'iperandrogenismo che ne deriva induce una minore sintesi di SHBG epatiche, facilitando l'aumento di androgeni plasmatici liberi nel plasma e la conseguente insorgenza di alterazioni cliniche come l'irsutismo e l'acne (6). Inoltre l'eccesso di androgeni modula negativamente la funzione dell'insulina a livello epatico e a livello periferico: infatti è stato dimostrato che il testosterone interferisce negativamente nella trasmissione del segnale intracellulare dell'insulina, riducendo il numero e l'efficienza dei trasportatori del glucosio (GLUT-4), generando meccanismi di insulino-resistenza (10). Nella donna con PCOS si riscontra anche un eccesso di IGF-1 oltre che di insulina, con un incremento dei livelli di androgeni legato sia al deficit di aromatasi sia al calo di SHBG, con il conseguente aumento della quota androgenica libera e quindi metabolicamente attiva; tutto questo va a condizionare profondamente l'equilibrio dell'asse riproduttivo a livello ipotalamico ed ipofisario. Viene così ulteriormente sottolineata l'importanza dello stato nutrizionale per il buon funzionamento dell'asse riproduttivo.

Resistenza insulinica

L'insulina, come già citato, condiziona la sintesi degli androgeni modulando direttamente il citocromo P450-17alfa e i suoi livelli correlano con la glicemia: per questo quando si studia la risposta allo stimolo con carico orale di glucosio di una paziente che ha insulino-resistenza non dobbiamo focalizzarci sulla glicemia, in quanto l'organismo fa di tutto per contenere i livelli ematici di glucosio, ma per farlo spende anche fino a 5-10 volte la quota di insulina normalmente necessaria. La prevenzione è quindi l'arma più potente che abbiamo a disposizione, attraverso un corretto stile di vita e gli insulino-sensibilizzanti come la Metformina sono soltanto di aiuto nella gestione di queste condizioni.

Insulino-resistenza ed iperinsulinemia sono gli elementi che determinano la differenza clinica e biochimica tra la paziente PCOS con sovrappeso/obesità e quella normopeso. In presenza di obesità ed insulino-resistenza, con una distribuzione di tipo androide del tessuto adiposo, pur avendo valori assoluti di androgeni solo modicamente aumentati, ma con valori di SHBG ridotti, i segni clinici di iperandrogenismo diventano molto evidenti. Nella PCOS senza insulino-resistenza è minore la quota di androgeni liberi e quindi risulta più contenuta anche la manifestazione clinica legata all'iperandrogenismo. In questo contesto il dato del Test da Carico Orale di Glucosio (OGTT) diventa essenziale. Anche in altre patologie ormonali, come nelle bambine con quadro di ipo-GH, riscontria-

mo una risposta dell'insulina allo stimolo con glucosio simile a quella che si osserva nelle obese: infatti, il deficit di GH innesca dei meccanismi di compenso modificando la secrezione sia del cortisolo che dell'insulina nel tentativo di sopperire a questa mancanza di GH fino ad alterare l'insulino-sensibilità. Tutto questo determina una risposta dell'insulina al glucosio che nella bambina normopeso ma con deficit di GH risulta paradossalmente simile a quella della obesa e/o della PCOS.

Un altro aspetto essenziale che si è evidenziato negli ultimi anni è il coinvolgimento del fegato in questo assetto endo-metabolico. Sappiamo già che la NAFLD (Non Alcoholic Fatty Liver Disease) è il risultato dell'insulino-resistenza, che comporta un accumulo di grasso a livello epatico; inoltre è stato recentemente dimostrato che il fegato produce due ormoni, l'HGF (Hepatocyte Growth Factor) e la betatrofina, che sono coinvolti in un sistema che va a modulare la risposta compensatoria delle cellule beta-pancreatiche all'insulino-resistenza. La betatrofina modula in modo diretto la proliferazione delle cellule beta in caso di insulino-resistenza per poter aumentare la quota di insulina dismessa ed ottenere così un miglior controllo della glicemia e dell'uptake del glucosio in circolo (11); l'HGF è un fattore di crescita che gioca un ruolo chiave nella connessione, tramite la via oppioidergica e neuroaminergica, dell'asse cervello-fegato-pancreas, modulando tramite questa via la risposta adattativa del pancreas all'insulino-resistenza (11). Studi su modelli animali hanno ipotizzato che i recettori per l'insulina siano presenti anche a livello centrale, in particolare localizzati sui neuroni kisspeptina-secerenti, che a loro volta stimolano i neuroni GnRH secernenti: in corso di iperinsulinemia si ha un'eccessiva azione sui neuroni kisspeptina-secerenti, inducendo un aumentato rilascio di GnRH.

Lo studio della neuroendocrinologia nell'obeso, quindi, dimostra come ci sia un link diretto tra SNC e metabolismo, ed in particolare come ci sia una regolazione centrale dei meccanismi di difesa e di compenso metabolici.

È noto come l'insulino-resistenza possa essere dovuta a diversi condizionamenti indotti già in epoca prenatale, come nei casi di diabete gestazionale, obesità, o alla nascita nel caso di bambini IUGR (Intra-Uterin Growth Restriction), dove l'iperinsulinemia è un meccanismo compensatorio di difesa che permette al neonato di basso peso di accumulare riserve e raggiungere così più velocemente un peso appropriato. L'insulino-resistenza può anche essere legata a difetti recettoriali o di trasduzione del segnale, a fattori ereditari (diabete familiare), ma nell'obesità dell'adulto il meccanismo con cui si instaura è facilmente comprensibile.

NUOVE PROSPETTIVE NELLA PATOGENESI DELLA PCOS

Una review recente, che ha raccolto i risultati di numerosi studi condotti su modelli animali, ha ipotizzato un'origine primariamente neuroendocrina della PCOS (12): in particolare, dal momento che l'iperandrogenismo è presente nel 60% delle pazienti PCOS, sono stati valutati gli effetti di elevati livelli di androgeni sull'organismo. In questi modelli animali è stato osservato che l'esposizione ad elevati livelli di androgeni nella vita prenatale o nei primi mesi di vita induce l'insorgenza di caratteristiche tipiche della PCOS: manifestazioni cliniche di iperandrogenismo, ipersecrezione dell'ormo-

ne LH, aspetto PCO-like delle ovaie, disfunzioni ovulatorie, ma anche aumento della quantità di massa grassa, ipertrofia delle cellule adipose, insulino-resistenza. A giustificare questi cambiamenti sta il fatto che il recettore degli androgeni (AR) gioca un ruolo probabilmente essenziale nella patogenesi della PCOS: AR si trova espresso a livello dell'asse ipotalamo-ipo-fisi-ovaio, ma anche sugli adipociti e a livello epatico. Tuttavia probabilmente è preponderante il ruolo svolto dagli androgeni a livello centrale, infatti nel modello animale privato di AR a livello del cervello e sottoposto a stati di iperandrogenismo è stata osservata una riduzione molto più marcata delle manifestazioni tipiche della PCOS rispetto al modello knock-out per AR a livello ovarico (12).

Il tratto più caratteristico della paziente PCOS è l'aumentata frequenza dei picchi di LH, legata all'aumentata stimolazione da parte dei neuroni GnRH secernenti: sempre su modelli animali è stato osservato che questi neuroni non esprimono recettori per androgeni, progesterone ed alfa-estrogeni, pertanto il feedback negativo e positivo a livello centrale è esercitato in modo indiretto, quindi non a livello di questi neuroni, ma recentemente sono stati individuati due gruppi neuronali, quelli kisspeptina/neurochinina B/dinorfina (KNDy), che agiscono con un meccanismo di modulazione che dipende dai livelli di estrogeni circolanti, ed i neuroni GABAergici del nucleo arcuato, che garantiscono un effetto stimolatorio sui neuroni

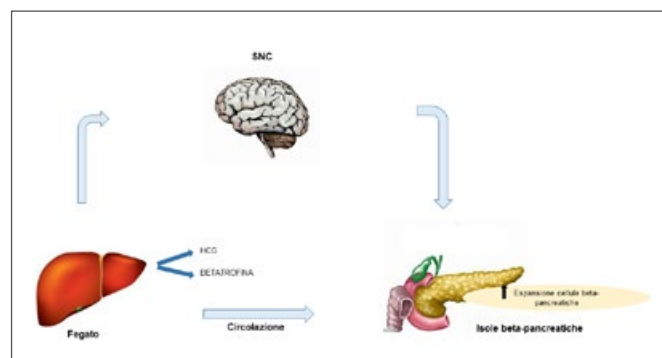


Fig.1 - Rappresentazione schematica degli effetti della betatrofina, dell'HGF e delle connessioni nervose sulle isole pancreatiche, dove queste inducono una risposta compensatoria all'insulino-resistenza (modificato da ref. 11).

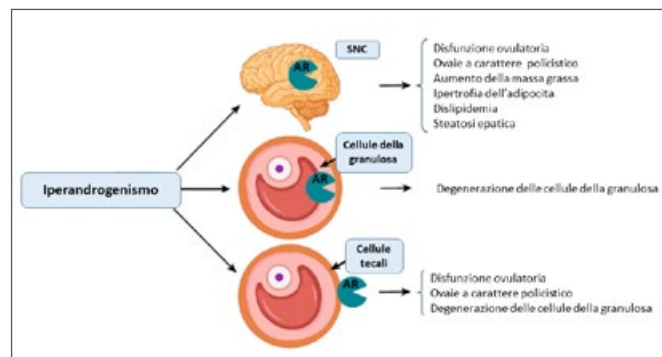


Fig.2 - Diversi siti di azione di AR nel generare i tratti caratteristici della PCOS. In particolare silenziando AR a livello del SNC e generando stati di iperandrogenismo nei ratti non venivano indotti i tratti riproduttivi e metabolici della PCOS, quindi la perdita della funzione di AR a livello centrale protegge dall'insorgenza di PCOS in misura maggiore rispetto alla perdita della funzione di AR nelle ovaie (modificato da ref. 12).

GnRH-secerenti (13). I neuroni Kisspeptina secerenti si dividono in due gruppi: quelli localizzati a livello del nucleo periventricolare antero-ventrale (AVPV) si attivano in presenza di bassi livelli di estrogeni circolanti, generando un feedback positivo sui neuroni GnRH secerenti, mentre quelli presenti a livello del nucleo arcuato si attivano con alti livelli di estrogeni, creando un feedback negativo sul pulse generator.

In particolare, di recente è stato attribuito un ruolo importante ai recettori degli androgeni nella regolazione del sistema KNDy (14): infatti è stato osservato che l'esposizione prenatale a stati di iperandrogenismo determina una ridotta innervazione da parte del sistema KNDy sui neuroni GnRH secerenti, inficiandone l'azione di feedback negativo. Pertanto è stato postulato che il sistema KNDy possa diventare un target terapeutico per modulare l'attività del pulse generator GnRH/LH, allo scopo di ridurre la frequenza dei pulse di LH, i livelli circolanti di LH e del testosterone. Al contrario l'iperandrogenismo in epoca prenatale genera un incremento del segnale GABAergico sui neuroni GnRH secerenti, aumentandone l'attività, in quanto aumenta l'innervazione stessa che si origina dai neuroni GABAergici del nucleo arcuato.

È stato proposto inoltre un modello legato alla disfunzione dell'adipocita come trigger della fisiopatologia della PCOS e certamente non si può escludere anche un ruolo da parte dei recettori degli androgeni a livello ovarico nello sviluppo dei tratti riproduttivi tipici della PCOS.

Ciò che emerge maggiormente però è il ruolo che gli androgeni svolgono a livello centrale nello sviluppo e nella patogenesi delle caratteristiche tipiche della PCOS, anche se ovviamente rimane da determinare in che modo nell'uomo l'esposizione prenatale agli androgeni moduli e modifichi i circuiti che controllano l'ipotalamo; ne consegue un ruolo potenziale anche di una molecola che blocchi i recettori degli androgeni, nel ricreare a livello centrale un equilibrio tra i vari sistemi neurotrasmettitoriali per la ripresa della corretta funzionalità dell'asse riproduttivo. Certamente l'esposizione a stati di iperandrogenismo nella vita prenatale è un cofattore epigenetico importante per lo sviluppo della PCOS.

GENETICA, METABOLISMO E PCOS

Particolarmente scarsi risultano i dati a nostra disposizione relativi a mutazioni genetiche direttamente collegati all'insorgenza di PCOS.

Uno studio del 2017 sempre condotto su modelli animali con una mutazione selettiva del gene PTEN (Phosphatase and TENsin homolog) nelle cellule della teca ovarica ha evidenziato la comparsa di numerose caratteristiche riproduttive tipiche della PCOS, tra cui alterazione della ciclicità mestruale, anovulatorietà, elevati livelli di androgeni circolanti, aspetto ovarico caratteristico PCO-like. Ricordiamo che in assenza della proteina PTEN, facente parte della cascata del meccanismo di trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina, viene alterato il corretto meccanismo di diffusione facilitata del glucosio all'interno delle cellule mediato dai trasportatori (15).

Un altro enzima sicuramente importante nel metabolismo glucidico, responsabile della trasformazione del Myo-inositolo in D-chiro-inositolo, è l'epimerasi, di cui è possibile supporre una ridotta funzionalità o espressione nelle pazienti con iperinsulinemia e PCOS. Infatti è fondamentale l'azione delle due

principali isoforme di inositoli nel controllo della trasduzione del segnale intracellulare di numerosi ormoni peptidici tra cui l'insulina: considerando che l'inositolo partecipa e favorisce meccanismi di diffusione facilitata del glucosio all'interno della cellula, di glicosidazione del glucosio e di glicogenosintesi bisogna considerare la possibilità di un suo uso integrativo nel diabete e nella PCOS. La quantità di MYO presente a livello intracellulare è in equilibrio con le altre isoforme di inositoli e quando richiesto viene trasformato in DCI dalla epimerasi che agisce in modo tessuto-specifico e quindi garantisce la conversione necessaria nei vari distretti (16). Nei pazienti diabetici o con insulino-resistenza è stata riscontrata una quantità inferiore di DCI nelle urine e nei tessuti insulino-sensibili rispetto alla popolazione generale, a dimostrazione che possa esistere un'anomala funzione/espressione dell'epimerasi che garantisce la produzione di questo prodotto, contribuendo al peggioramento dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia compensatoria (17).

Sin dall'inizio venne ipotizzato che il primum movens della PCOS fosse un iperandrogenismo ovarico disfunzionale, causato appunto da una mancata regolazione nella secrezione androgenica. Nel tempo è stato evidenziato che questa caratteristica è presente nei due terzi delle pazienti PCOS, che mostrano una eccessiva risposta nella produzione in particolare di 17OH-P alla stimolazione gonadotropinica. Il terzo rimanente è una popolazione di PCOS atipiche ed eterogeneo, in cui l'iperandrogenismo ha un'origine anche surrenalica, associato o meno ad obesità. Approssimativamente la metà delle donne con PCOM (polycystic ovarian morphology) presentano un iperandrogenismo ovarico disfunzionale correlato ad un difetto della steroidogenesi (18): infatti le cellule della teca ovarica di donne con PCOS messe in coltura mostrano un'intrinseca disregolazione della steroidogenesi, compatibile con quanto si osserva in vivo, con un'elevata espressione degli enzimi tipici della steroidogenesi ed in particolare del citocromo p450c17, enzima responsabile del blocco alla produzione di androgeni in caso di sintesi eccessive, presente a livello gonadico e surrenalico. Recentemente è stata identificata una proteina, DENND1A.V2, promuovente la steroidogenesi nelle cellule produttrici androgeni, diversamente espressa nelle cellule neoplastiche ed in quelle normali, che posta in coltura con cellule tecali ha riprodotto il fenotipo della PCOS (18).

Leziologia dell'iperandrogenismo ovarico disfunzionale resta certamente multifattoriale: come già detto sembra svilupparsi da una complessa interazione tra fattori congeniti predisponenti e fattori ambientali favorevoli, i più comuni dei quali sembrano essere l'insulino-resistenza e l'obesità, che hanno a loro volta una componente di ereditarietà: infatti l'obesità si associa all'aumentata produzione androgenica ovarica, primariamente a causa di condizioni sistemiche di iperinsulinemia, ma anche a causa di un'aumentata produzione di citochine infiammatorie. La sindrome metabolica correlata all'obesità e all'insulino-resistenza è presente in circa la metà delle donne affette da PCOS e l'iperinsulinemia compensatoria che si osserva caratteristicamente ha effetti tessuto-specifici, creando un aggravamento dell'iperandrogenismo.

Di fatto la PCOS sembra insorgere dall'interazione tra svariati fattori genetici ed ambientali: tra i fattori ereditari includiamo la PCOM, l'iperandrogenismo, l'insulino-resistenza e i difetti

ti di secrezione dell'insulina, mentre tra i fattori ambientali si annoverano l'esposizione in epoca prenatale ad un ambiente iperandrogenico, la ridotta crescita fetale (IUGR), l'obesità acquisita. La grande varietà di processi biologici coinvolti nel metabolismo glucidico e nella steroidogenesi, in associazione alla varietà dei quadri ambientali possibili, rende la patogenesi multifattoriale e la sindrome particolarmente eterogenea. Pertanto serviranno altri studi per comprendere le basi esatte della fisiopatologia della PCOS per correggere l'iperandrogenismo, l'anovulatorietà, l'iperinsulinemia (18).

Ciò che rende particolarmente difficile comprendere pienamente la patogenesi della PCOS è la grande eterogeneità delle manifestazioni cliniche e delle implicazioni metaboliche (19). Sin dal 1968 gli studi hanno suggerito un importante ruolo della genetica nell'eziologia della PCOS (20): infatti parenti di primo grado di pazienti affette dal PCOS hanno un rischio aumentato di essere esse stesse affette rispetto alla popolazione generale (21) ed è stata osservata una corrispondenza maggiore di patologia tra gemelle monozigoti rispetto alle eterozigoti (22), concludendo che la componente genetica contribuisca per oltre il 70% alla patogenesi. Nonostante ciò studi basati sui geni candidati alla patogenesi della PCOS non hanno portato a risultati concreti. Ad oggi sono stati identificati numerosi nuovi loci e geni candidati alla patogenesi della PCOS tramite il Genome Wide Association Studies (GWAS), che è un nuovo approccio allo studio del genoma per comprendere la base genetica di numerose patologie complesse, attraverso un'indagine delle variazioni geniche osservate negli individui affetti dalla stessa malattia. Tuttavia questi loci identificati tramite il GWAS hanno spiegato meno del 10% della componente genetica della PCOS, perché questo metodo consente di studiare soltanto le varianti più comuni, quindi alcuni loci più noti, e non le varianti meno frequenti e più rare, che tuttavia potrebbero avere un grosso impatto nel generare la sindrome e i vari fenotipi che la caratterizzano (23).

Certamente quindi questa malattia non può essere spiegata da un numero limitato di varianti (24): in questo contesto è iniziato un processo di sequenziamento massivo del genoma che può arrivare anche ad una analisi completa dello stesso per la ricerca di varianti genetiche rare che contribuiscono alla patogenesi della PCOS ed alla mappatura delle varianti genetiche che generano i differenti fenotipi della sindrome (24). Maggiori conoscenze genetiche, in associazione agli studi epigenetici sulla PCOS, potrebbero aiutarci a comprendere in modo più chiaro la patogenesi di questa sindrome, creando implicazioni pratiche come una diagnosi più semplice e precoce del fenotipo specifico della paziente, che permetterebbe di trattare e prevenire le possibili copatologie associate in maniera estremamente personalizzata.

IL MANAGEMENT DELL'INFERTILITÀ NELLA PAZIENTE PCOS

Poiché fino ad oggi l'eziologia della PCOS non è stata completamente definita, le opzioni terapeutiche non sono classificate in modo specifico e molti trattamenti restano tutt'ora off-label. Nel tempo numerosi sono stati gli approcci e i tentativi per indurre l'ovulazione nella paziente PCOS: analizziamo a seguire i principali e più comunemente utilizzati.

Modificazione del Lifestyle

L'obesità ha ovviamente un impatto negativo sulla fertilità delle donne con PCOS: riduce le possibilità di concepimento visto il numero ridotto o nullo di cicli ovulatori spontanei e aumenta la percentuale di aborti, del rischio di complicazioni durante la gravidanza e di outcome perinatale avverso. La modificazione dello stile di vita rappresenta quindi il primo e più basilare approccio terapeutico, che comprende la combinazione di una dieta ipocalorica, un incremento dell'attività fisica, se necessario un supporto psicologico, in quanto è stato evidenziato che determina un miglioramento significativo degli indici metabolici ed antropometrici (peso corporeo, WHR e rapporto massa grassa/massa magra) (25). Inoltre la riduzione dei livelli plasmatici di insulina e degli androgeni favorisce il ripristino della ciclicità mestruale e ovulatoria, migliorando la funzione e l'outcome riproduttivo delle donne con PCOS. La dieta ed il regolare esercizio fisico dovrebbero dunque essere raccomandati come prima linea di trattamento della paziente con PCOS con BMI > 25 kg/m², in particolare quindi nel sovrappeso/obesità (26), ma sembra portare benefici anche nelle pazienti PCOS normopeso, indipendentemente dal peso della paziente e anche se non si verifica una perdita di peso concreta, in quanto migliora semplicemente i fattori di rischio metabolici associati alla PCOS (27).

La modificazione dello stile di vita parte dunque da una dieta ipocalorica (500–1000 calorie in meno al giorno) in associazione all'esercizio fisico (20–60 minuti di attività fisica al giorno da 3 a 5 volte a settimana) per 6 mesi. Per il medico che intercetta questa paziente è un obbligo ed un dovere consigliare di modificare lo stile di vita con un counseling adeguato e approfondito, facendo capire alla paziente che la finalità ultima è la salute generale della persona oltre che il ripristino della funzione riproduttiva. Se la compliance della paziente è scadente sarà indicato valutare l'opportunità di un supporto psicologico.

Nell'eventualità persista una condizione di iperinsulinemia o di difficoltà estrema nella perdita di peso nonostante le opportune modifiche dello stile di vita, è possibile l'introduzione della Metformina per almeno 6 mesi, che ha mostrato favorire il calo del BMI, con un'importante riduzione del grasso sottocutaneo e miglioramento della ciclicità mestruale, paragonato al solo corretto stile di vita associato al placebo (28). È sostanziale indagare la risposta insulinica al carico di glucosio, almeno ai tempi 0 e 90', per capire il rapporto tra glicemia e insulina e valutare come questa si modifichi sotto carico. La perdita di peso è l'elemento trainante, anche se modesta, ma sufficiente per ridurre il rischio metabolico. Nelle donne con PCOS il cambiamento dello stile di vita migliora la composizione corporea, riduce l'iperandrogenismo e l'insulino-resistenza (26). A sottolineare l'importanza dello stile di vita a prescindere da qualsiasi terapia, uno studio ormai consolidato ha valutato l'effetto del trattamento con Metformina (850 mg/die) o del solo cambiamento dello stile di vita (perdita di peso del 7% e attività fisica per 150 minuti a settimana) in un gruppo di soggetti con alterata tolleranza al glucosio (27): per ogni soggetto è stata valutata la presenza di sindrome metabolica prima e dopo il periodo di osservazione. I risultati di questo studio mostrano come sia il cambiamento dello stile di vita a consentire effetti assai più positivi oltre che sui livel-

li di glicemia anche e soprattutto sull'incidenza di sindrome metabolica, sia in termini di prevenzione dello sviluppo della patologia, sia di miglioramento delle condizioni metaboliche di base. Il trattamento con Metformina si è dimostrato efficace nella prevenzione o posticipazione dell'insorgenza del diabete, ma con un'efficacia minore rispetto all'assunzione di un diverso stile di vita.

Questo consente di evidenziare ancora una volta come qualsiasi trattamento farmacologico mirato ad ottenere un miglioramento dell'assetto metabolico non possa prescindere da un intervento che punti alla correzione dello stile di vita, dove un migliore stile alimentare è abbinato ad attività fisica quotidiana. Donne con sovrappeso e PCOS presentano, oltre ad una maggior incidenza di alterazioni del ciclo mestruale (oligo/amenorrea, anovulazione, polimenorrea), varie alterazioni metaboliche (iperinsulinemia, diabete, obesità addominale) e sono più esposte anche al rischio di sviluppare patologie cardiovascolari in giovane età, o comunque entro i 50 anni. L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia svolgono un'azione negativa anche a livello vascolare dove interagiscono con i fattori vasoattivi, come endotelina e ossido nitrico, generando processi di alterazione della vasodilatazione, predisponendo all'ipertensione. In pratica, alimentazione e assetto metabolico sono strettamente legati con il mondo neuroendocrino, compromettendo la funzione riproduttiva della donna giovane con PCOS e predisponendo a patologie che emergono nella donna adulta o in pre-menopausa come il diabete e le patologie cardiovascolari fino alle neoplasie estrogeno-indotte.

È evidente come l'arma migliore che abbiamo a disposizione sia la prevenzione, adottando un corretto stile di vita.

Chirurgia bariatrica

Le attuali linee guida suggeriscono che la chirurgia bariatrica debba essere presa in considerazione soltanto nei casi di obesità di III grado, ovvero con BMI ≥ 40 kg/m², o ≥ 35 kg/m² in associazione a comorbidità, o comunque in tutti in quei casi in cui non vi sia stato un calo ponderale dopo un programma di modificazione dello stile di vita attuato per 6 mesi (29). Questo tipo di chirurgia rappresenta un trattamento efficace per il calo ponderale, inoltre migliora gli outcomes di fertilità nelle pazienti obese con PCOS, ripristina la ciclicità mestruale e l'ovulazione, riduce l'iperandrogenismo e l'insulino-resistenza (29). Ovviamente le pazienti devono essere informate che esistono rischi correlati a questo tipo di chirurgia, sia legati all'intervento in sé, sia correlati all'insorgenza di numerose possibili complicazioni durante una gravidanza insorta successivamente a tale intervento, che va considerata ad alto rischio per parto pretermine, nascita di bambini SGA, maggior frequenza di MEF e morte neonatale, mentre si riduce il rischio di diabete gestazionale e bambini LGA (30). Pertanto la chirurgia bariatrica va considerata come l'ultima opzione terapeutica possibile per ottenere un calo ponderale, esponendo l'organismo ad un dimagrimento repentino associato all'insorgenza di possibili malassorbimenti. È evidente in conclusione che la chirurgia bariatrica rappresenta soltanto un'estrema ratio della gestione della paziente con PCOS e l'auspicio è che non diventi mai necessaria.

Metformina

La Metformina, appartenete alla famiglia delle biguanidi, è un ipoglicemizzante orale, considerato trattamento di elezione nel diabete mellito di tipo 2. Agisce riducendo la produzione epatica di glucosio e l'uptake di glucosio a livello intestinale, mentre aumenta l'uptake del glucosio a livello periferico da parte del muscolo scheletrico e del fegato. Essendo quindi un agente insulino-sensibilizzante viene utilizzato nella PCOS per ridurre le concentrazioni sieriche di insulina e quindi migliorare l'assetto metabolico in queste pazienti, andando a favorire il ripristino di cicli ovulatori. Nella nostra pratica clinica la dose di partenza è 250 mg per due volte al giorno 15 minuti prima di pranzo e cena, aumentabile fino a 500-1000 mg dopo 15 giorni, con un incremento graduale del dosaggio per evitare gli effetti collaterali di tipo gastrointestinale molto comuni nei pazienti. Anche se la modificazione dello stile di vita rappresenta in assoluto la prima linea di trattamento nelle pazienti obese con PCOS ed infertilità, la Metformina può essere un valido coadiuvante nell'ottenimento del calo ponderale. Una recente meta-analisi (28) che include 12 studi con 608 partecipanti ha mostrato che la combinazione tra Metformina e modificazione dello stile di vita nelle pazienti con PCOS è più efficace per il calo ponderale rispetto alla sola dieta e attività fisica (28). Una recente review della Cochrane (31) che include 42 trials, che valutano gli effetti benefici della Metformina nelle donne con PCOS, ha evidenziato un incremento dei cicli ovulatori e della percentuale di gravidanza nel braccio trattato con Metformina rispetto al placebo.

Nonostante in questo tipo di pazienti la Metformina rispetto al placebo aumenti il tasso di cicli ovulatori (32), non è da considerarsi il farmaco per il trattamento dell'anovulatorietà cronica, in quanto esistono farmaci induttori dell'ovulazione specifici, come il Clomifene Citrato (CC) o il Letrozolo, che hanno mostrato risultati migliori in termini di percentuale di ovulazione, numero di gravidanze e nati vivi (33). È stata comunque valutata l'associazione tra Metformina e CC, che andrebbe considerata qualora la paziente non risponda al trattamento con il solo CC, anche se la review della Cochrane (31) fornisce solo scarse evidenze sull'efficacia dell'associazione di questi due prodotti. A conferma di questo dato sono state pubblicate anche due meta-analisi (34, 35) su pazienti con PCOS sottoposte a cicli di PMA, a cui veniva somministrata Metformina ed entrambe hanno dimostrato che questa non aumenta il tasso di gravidanze, ma riduce il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).

In conclusione la Metformina rappresenta un aiuto importante nella gestione della paziente obesa con PCOS, essendo un agente insulino-sensibilizzante che agisce migliorando il profilo metabolico e favorendo il calo ponderale; tuttavia esistono effetti solo relativi sull'incremento del tasso di gravidanze e di nati vivi. Rimane comunque una terapia a basso costo, con una buona tollerabilità, fatta eccezione per effetti collaterali gastrointestinali che restano tuttavia dose-dipendenti, ed un buon profilo di sicurezza. Non necessita di monitoraggi assidui e non induce gravidanze multiple. Bisogna considerare inoltre la sua prescrivibilità in associazione ad integratori, quali inositoli ed acido alfa-lipoico, in grado di migliorarne ulteriormente l'efficacia.

Clomifene citrato

Il Clomifene citrato è un “selective estrogen receptor modulator” (SERM), che compete con gli estrogeni endogeni sui loro siti recettoriali. Si caratterizza pertanto per un effetto anti-estrogenico, che modifica le caratteristiche del muco cervicale e la recettività endometriale, eventi che potrebbero ostacolare l’impianto o il concepimento dopo aver indotto correttamente l’ovulazione. Viene considerato il trattamento di scelta nelle pazienti PCOS con anovulatorietà. La dose di partenza è di 50 mg al giorno per 5 giorni (dal giorno 3°-4° al 7°-8° del ciclo mestruale a seconda dei protocolli) e può essere aumentato fino ad un massimo di 150 mg al giorno. Tuttavia la resistenza al Clomifene è un evento molto frequente, che si verifica nel 15-40% delle donne con PCOS (36). La percentuale di ovulazione nelle donne con PCOS dopo somministrazione di CC è approssimativamente del 75-80%, mentre il conseguimento della gravidanza si osserva nel 22% dei casi (37). Questa discrepanza di circa il 40% tra percentuale di ovulazione e gravidanza è stato attribuito all’effetto ipoestrogenizzante del CC sull’endometrio e sul muco cervicale.

Il trattamento con CC generalmente viene suggerito per un periodo non superiore ai 6 mesi, in questo modo la percentuale di successo cumulativa per tutto il ciclo di trattamento arriva al 65% (37).

In un’ampia meta-analisi (38), comprensiva di 57 trials e 8082 donne, sono stati confrontati i protocolli di induzione dell’ovulazione più comunemente utilizzati: tutti i trattamenti farmacologici quali CC, Metformina, CC in associazione alla Metformina, Letrozolo, Tamoxifene, drilling ovarico, follicle stimulating hormone (FSH) si sono dimostrati più efficaci del placebo in termini di percentuale di ovulazione o gravidanza, pertanto nelle pazienti PCOS con anovulatorietà l’atteggiamento di attesa al momento non è raccomandato. Paragonato al Letrozolo, il Clomifene da solo ha mostrato percentuali di ovulazione, gravidanza e nati vivi inferiori, probabilmente a causa del suo effetto antiproliferativo endometriale. Anche una recente review sistematica (39), dove venivano analizzati gli effetti del CC e di altri agenti induttori dell’ovulazione sullo spessore endometriale in donne con cicli anovulatori, ha confermato questi stessi risultati. Ovviamente il CC ha mostrato inferiore efficacia in termini di outcomes riproduttivi rispetto alle gonadotropine esogene (40), farmaco di elezione da utilizzare come seconda linea di intervento qualora i trattamenti di partenza siano risultati inefficaci, in quanto il loro utilizzo risulta costoso, richiede monitoraggi assidui e può associarsi ad effetti collaterali come gravidanze multiple e sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).

Il CC resta ad oggi il trattamento più utilizzato in tutto il mondo per l’induzione dell’ovulazione nelle pazienti PCOS (37, 41): si assume per os, è economico, efficace e sicuro, sostanzialmente privo di effetti collaterali, anche se in letteratura sono descritti casi di gravidanze multiple.

Letrozolo

Il Letrozolo è un inibitore dell’aromatasi e viene comunemente utilizzato per l’induzione dell’ovulazione, generalmente in alternativa al trattamento con Clomifene, specialmente nelle donne in cui questo non sia risultato efficace. Va precisato anzitutto che il suo utilizzo come induttore dell’ovulazione rimane

off-label o addirittura proibito in alcuni paesi del mondo: il suo utilizzo è stato associato in alcuni studi ad effetti teratogeni sul feto (42) ed è gravato da effetti collaterali importanti legati all’ipoestrogenismo, tipici della sintomatologia premenopausale. Il meccanismo d’azione consiste nell’inibizione dell’enzima aromatasi, che converte gli androgeni in estrogeni a livello ovarico, dei tessuti periferici e del cervello. Il suo effetto non si esplica a livello recettoriale, ma agisce attraverso un meccanismo di feedback negativo a livello centrale, che determina generalmente la crescita di un singolo follicolo dominante. La dose di partenza è di 2.5 mg al giorno per 5 giorni, dal 3° al 7° giorno del ciclo mestruale, aumentabile fino ad un massimo di 7.5 mg per 5 giorni.

Nonostante gli importanti effetti collaterali del Letrozolo, numerosi trials clinici hanno dimostrato la superiorità dell’efficacia di questo prodotto rispetto al Clomifene, in termini di percentuale di ovulazione, di conseguimento della gravidanza e di nati vivi (43). In un ampio studio multicentrico condotto su 750 donne affette da PCOS con infertilità (44), a cui veniva somministrato Letrozolo o CC, è stata dimostrata la maggiore efficacia del Letrozolo in termini di induzione dell’ovulazione (61.7 vs 48.35%; $p < 0.001$) e percentuale di nati vivi (27.5 vs 19.1%; $p = 0.007$) rispetto alle donne che assumevano CC, fatta eccezione per un sottogruppo di donne con BMI < 30 kg/m², in cui entrambi i trattamenti mostravano la stessa efficacia in termini di percentuale di nati vivi. La maggior efficacia del Letrozolo potrebbe essere spiegata dal fatto che non ha effetti antiestrogenici diretti sul muco cervicale e sull’endometrio e dalla sua breve emivita (44).

In conclusione, si può considerare il Letrozolo come una potenziale opzione terapeutica per l’induzione dell’ovulazione, anche più efficace del Clomifene soprattutto nelle pazienti PCOS obese, ma sicuramente gravata da maggiori effetti collaterali.

Drilling ovarico:

Il drilling ovarico laparoscopico può essere considerato una seconda linea di trattamento per le pazienti PCOS con infertilità resistenti al CC (37). Consiste sostanzialmente nel praticare piccole perforazioni con una profondità ed un diametro di circa 1-2 mm sulla superficie delle ovaie mediante elettrocauterizzazione monopolare o bipolare oppure mediante un laser con accesso chirurgico laparoscopico (45). Dopo questa procedura si osserva la parziale distruzione della corteccia ovarica ed un brusco calo dei livelli di androgeni da questa prodotti, una caduta dei livelli di LH ed un incremento di quelli dell’FSH, favorendo di conseguenza un corretto reclutamento follicolare fino all’ovulazione (46).

In una recente meta-analisi condotta su 484 partecipanti, che paragonava gli effetti del drilling ovarico unilaterale vs bilaterale, non si evidenziavano differenze in termini di percentuale di ovulazione, conseguimento della gravidanza, numero di nati vivi o aborti con le due tecniche, ma nemmeno differenze tra le concentrazioni sieriche di AMH dopo 6 mesi da trattamento chirurgico, che sembra pertanto non avere un impatto negativo sulla riserva ovarica.

Nell’ultima Cochrane riguardante questo argomento (47) non si evidenziavano differenze in termini di percentuale di nati vivi confrontando la tecnica chirurgica, l’utilizzo di gonado-

tropine esogene o di inibitori dell'aromatasi. Questa tecnica chirurgica risulta pertanto indicata qualora un paziente si dimostri resistente al CC o al Letrozolo e specialmente se necessita di una laparoscopia diagnostica anche per altre indicazioni, ad esempio la valutazione della pervietà tubarica; tuttavia come ogni procedura chirurgica può associarsi a numerose complicanze post-operatorie, tra cui la formazione di aderenze intra-addominali e la riduzione della riserva ovarica se la procedura non viene eseguita correttamente, di conseguenza prima di sottoporre la paziente a tale procedura è necessario valutare attentamente il rapporto rischi-benefici.

Gonadotropine e IVF

Le gonadotropine (Follicle Stimulating Hormone (FSH) o Human Menopausal Gonadotropin (HMG)) rappresentano la seconda linea di trattamento per le pazienti con PCOS ed anovulatorietà, in cui terapie come il Clomifene o il Letrozolo non si siano dimostrate efficaci.

Le gonadotropine esogene agiscono incrementando i livelli di FSH e stimolando la crescita follicolare. La dose di partenza raccomandata nelle pazienti con PCOS per evitare fenomeni di iperstimolo sono di 37.5-75 IU/die (37), in particolare l'identificazione della dose ottimale si ottiene generalmente dopo alcuni cicli di stimolazione a seguito di diversi tentativi. Successivamente nel momento in cui i follicoli arrivano a 18 mm di diametro medio si utilizza una singola dose di hCG-r 250 µg o hCG-u 5000 IU come trigger all'ovulazione. Nel caso in cui i follicoli reclutati siano troppo numerosi (3 o più follicoli maggiori di 14 mm di diametro medio) l'hCG non viene somministrato per evitare il rischio di iperstimolazione ovarica o di gravidanze multiple. Il trattamento dovrebbe essere ripetuto fino ad un massimo di 6 cicli. Utilizzando protocolli low-dose step-up la percentuale di ovulazione di un singolo follicolo è del 70% circa, mentre quella di gravidanza del 20% per ciclo di trattamento (37).

Una recente review della Cochrane (48), che confronta l'efficacia delle varie preparazioni di gonadotropine nelle donne con PCOS resistenti al Clomifene, non ha evidenziato differenze in termini di percentuali di nati vivi o incidenza di OHSS (FSH urinario, FSH ricombinante o HMG), a dimostrazione che l'outcome è legato non tanto al preparato in sé quanto al dosaggio somministrato. La terapia combinata con Metformina si è dimostrata efficace nel migliorare gli effetti delle gonadotropine, aumentando la percentuale dei nati vivi rispetto all'utilizzo delle gonadotropine da sole (OR 2.46, 95% CI 1.36 to 4.46) (49).

Le gonadotropine esogene risultano chiaramente più efficaci nel favorire il conseguimento della gravidanza rispetto al trattamento con Clomifene, tuttavia sono farmaci particolarmente costosi e con possibili effetti collaterali (OHSS, gravidanze multiple), pertanto vanno somministrate sotto stretto monitoraggio ecografico.

La stimolazione ovarica associata a tecniche di IVF è considerata la terza linea di trattamento delle pazienti con PCOS ed anovulatorietà cronica, raccomandata in particolare se sono associate altre condizioni correlate ad infertilità come patologie tubariche, fattore maschile, età avanzata della donna, endometriosi severa (37).

Il transfer di un singolo embrione è fondamentale per ridurre il

rischio di gravidanze multiple, che rappresenta una delle complicanze più frequenti con l'utilizzo di gonadotropine.

Nonostante l'elevato numero di cicli sospesi nelle pazienti con PCOS, il tasso di gravidanze e nati vivi è paragonabile a quello delle donne non-PCOS (50). L'utilizzo di antagonisti del GnRH riduce inoltre il rischio di sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS), la cui incidenza è significativamente più alta nelle pazienti con PCOS (15% vs 3%) (51).

Inositolo

Recentemente il primo approccio alla PCOS si è rivolto al trattamento dell'insulino-resistenza, in quanto il problema dell'anovulatorietà o delle irregolarità mestruali si correla ad una compromissione del metabolismo, che ha effetti profondi sulla salute presente ma soprattutto futura di queste pazienti. In questa prospettiva hanno preso largo uso in pochi anni gli inositoli, in particolare il Myo-inositolo (MI) ed il D-chiro-inositolo (DCI), le due isoforme clinicamente attive.

L'inositolo è un composto strutturalmente del tutto simile al glucosio, coinvolto in numerosi processi biologici tra cui quello di trasmissione del segnale post-recettoriale dell'insulina e di altri ormoni peptidici (52). Può essere assunto sia con la dieta che sintetizzato dall'organismo. Sia il Myo-inositolo che il D-chiro-inositolo hanno la stessa struttura chimica e differiscono tra di loro solo per la posizione del gruppo idrossilico: in vivo, DCI viene sintetizzato a partire dal MI da un'epimerasi, di cui è possibile supporre una ridotta funzionalità o espressione nelle pazienti con iperinsulinemia e PCOS, infatti la supplementazione con MI o DCI o la combinazione di questi prodotti migliora significativamente il profilo metabolico nelle pazienti con PCOS, specialmente in quelle con familiarità per DM di tipo II e che assumono DCI (52, 53). Di conseguenza desumiamo che in alcuni soggetti l'inositolo, in particolare in alcune sue isoforme, possa essere carente, ad esempio nei soggetti con familiarità per diabete, nei casi di dieta povera di verdura o acidi grassi vegetali in cui esso è contenuto o di restrizioni alimentari estreme in cui si ha poco zucchero a disposizione per la trasformazione dello stesso in inositolo. Infatti il Myo-inositolo può essere sintetizzato a partire dal glucosio-6-fosfato, che viene isomerizzato e poi defosforilato (54), ma la maggior quota proviene dalla dieta.

A livello intracellulare il Myo-inositolo viene trasformato in fosfatidil-myo-inositolo, precursore dell'inositolo 3-fosfato, che agisce come secondo messaggero nella cascata intracellulare innescata da vari ormoni peptidici (55, 56, 57): infatti gli inositoli sono secondi messaggeri non solo della via del segnale intracellulare dell'insulina, di cui sono in grado di ridurre i livelli plasmatici, ma anche di altri ormoni proteici tra cui TSH ed FSH (52, 58), di conseguenza la loro somministrazione migliora anche il profilo ormonale in termini di capacità riproduttiva, grazie ad una migliore trasduzione del segnale dell'FSH. Dunque l'inositolo è in grado di migliorare la funzione riproduttiva, non soltanto per sua capacità di ridurre i livelli circolanti di insulina, grazie al miglioramento della trasduzione del suo stesso segnale a livello intracellulare, in particolare a livello epatico e del muscolo scheletrico (ormone che, come visto in precedenza, ha un effetto inibitorio sul sistema riproduttivo sia a livello centrale, che a livello ovarico), ma soprattutto in quanto l'inositolo è un secondo messaggero anche nella trasdu-

zione del segnale intracellulare dell'FSH, il principale ormone che regola il reclutamento follicolare.

I due inositoli intervengono in modi diversi nella trasmissione del segnale intracellulare dell'insulina. Due sono le principali vie di trasduzione del segnale intracellulare, che scattano nel momento in cui l'insulina lega il suo recettore: una è la via del fosfatidil-inositolo 3-fosfato, che attraverso vari passaggi attiva una protein-chinasi PKB/Akt, la quale a sua volta consente la traslocazione delle vescicole GLUT-4 sulla membrana cellulare, che consentono il trasporto del glucosio all'interno della cellula attraverso un meccanismo di diffusione facilitata e si trovano essenzialmente nel muscolo scheletrico e cardiaco e nel tessuto adiposo (59); l'altra via è mediata dalla proteina G, che scatena una serie di passaggi che portano alla liberazione di una molecola di DCI, che favorisce lo stoccaggio del glucosio in glicogeno nel citoplasma e la glicossidazione nel mitocondrio. A livello intracellulare è dunque fondamentale l'azione delle due principali isoforme di inositoli nel controllo della trasduzione del segnale intracellulare di numerosi ormoni peptidici: perciò è importante una dieta che ne garantisca un intake adeguato e che vi sia un buon meccanismo di conversione da MYO a DCI attraverso l'enzima epimerasi (59).

Considerando che l'inositolo partecipa e favorisce meccanismi di diffusione facilitata del glucosio all'interno della cellula, di glicossidazione del glucosio e di glicogenosintesi bisogna considerare la possibilità di un suo uso integrativo nel diabete e nella PCOS.

La quantità di MYO presente a livello intracellulare è in equilibrio con le altre isoforme di inositoli e quando richiesto viene trasformato in DCI da un'epimerasi che agisce in modo tessuto-specifico e quindi ne garantisce la conversione necessaria nei diversi distretti (16). Nei pazienti diabetici o con insulino-resistenza è stata riscontrata una quantità inferiore di DCI nelle urine e nei tessuti insulino-sensibili rispetto alla popolazione generale, a dimostrazione che possa esistere un'anomala funzione/espressione dell'epimerasi, contribuendo al peggioramento dell'insulino-resistenza e dell'iperinsulinemia compensatoria (17). Nel 1999 Nestler ha dimostrato che somministrando 1200 mg/die di DCI alle pazienti PCOS obese per 8 settimane migliorava l'insulino-sensibilità e si riducevano i livelli circolanti di androgeni; successivamente è stato dimostrato che il DCI aumentava la probabilità di avere cicli ovulatori e si è rivelato efficace anche nelle PCOS normopeso (60). Altri autori in seguito hanno dimostrato che per lo svi-

luppo e la maturazione ovcitaria a livello ovarico aveva un ruolo predominante il MYO, correlando positivamente con la qualità ovcitaria e la concentrazione di estradiolo nel liquido follicolare (61); nei cicli di PMA il MYO migliora infatti la qualità degli ovociti e degli embrioni più che il DCI (62), pertanto certamente il pattern metabolico ed endocrino ovarico non richiede alte concentrazioni di DCI (63). L'isoforma di cui tuttavia necessitano la maggior parte degli organi come fegato, muscolo scheletrico e reni è il DCI, ove svolge un ruolo di correzione dell'insulino-resistenza, fondamentale per il buon funzionamento del sistema riproduttivo.

Nel 2012 Unfer (62) ha sintetizzato gli outcomes di 21 studi ed ha osservato che la somministrazione di MYO nelle pazienti PCOS migliorava i parametri metabolici ed ormonali, riduceva il BMI, favoriva la ciclicità mestruale e la fertilità (62). Tuttavia nel 2012 è stato dimostrato che il MYO, quando somministrato a pazienti PCOS obese con valori di insulinemia a digiuno regolari (< 12 microU/ml), non induceva miglioramenti sul profilo metabolico in termini di risposta dell'insulina al carico orale di glucosio, a dimostrazione del fatto che l'obesità non è sufficiente a giustificare da sola l'iperinsulinemia, che si genera in parte probabilmente anche per un deficit di sintesi/rilascio del DCI-IPG (64) ed ecco perché il MYO, dal punto di vista metabolico, potrebbe non essere efficace in tutte le pazienti. Il fatto che l'attività/espressione dell'enzima epimerasi sia alterata nei pazienti diabetici e alterata/ridotta nelle pazienti PCOS con familiarità per diabete mellito di tipo 2 (65) suggerisce che in questi soggetti possa essere più efficace il DCI: è stato dimostrato che la sua somministrazione al dosaggio di 500 mg/die migliora l'insulino-sensibilità in tutte le pazienti con insulino-resistenza (66, 67).

Pertanto sia il MYO che il DCI sembrano essere potenzialmente efficaci, ma occorre discriminare nella scelta del loro utilizzo la familiarità della paziente per diabete mellito di tipo 2, in quanto in questi soggetti la conversione del MYO in DCI potrebbe non essere ottimale (66, 67). Dal momento che dal punto di vista metabolico è più rilevante l'effetto del DCI, mentre a livello ovarico quello del MYO, è opportuna in certi casi la supplementazione di una combinazione dei due. Una recente Consensus Conference raccomanda l'utilizzo di una combinazione delle due isoforme in una proporzione di 40 (MYO) a 1 (DCI), corrispondente alle loro concentrazioni plasmatiche fisiologiche, garantendo benefici a livello sistemico e ovarico (68), sulla prevenzione della sindrome metabolica e del rischio di diabete gestazionale.

Una recente metanalisi, che include 10 RCTs comprendenti 601 donne partecipanti (69) ha dimostrato che la supplementazione con inositolo migliora il tasso ovulatorio e la frequenza della ciclicità mestruale rispetto al placebo. Tuttavia una recente review smentisce questi dati in termini di outcomes riproduttivi (70): l'inositolo, somministrato a pazienti PCOS che si sottopongono a cicli di ICSI, non migliora la qualità ovcitaria e la percentuale di gravidanze, mentre il DCI ha un ruolo controverso.

In generale possiamo concludere che esistono numerose evidenze che dimostrano l'efficacia di questi prodotti integrativi, capaci di modulare la funzione riproduttiva e metabolica nelle pazienti PCOS: fondamentale per la scelta della terapia corretta è l'indagine sull'anamnesi familiare per indagare la pre-

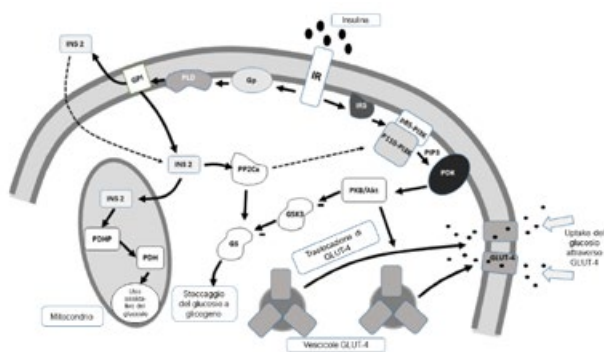


Fig.3 - Principali vie di trasduzione del segnale intracellulare dell'insulina (modificato da ref. 52).

disposizione al diabete. È opportuno valutare questa opzione terapeutica soprattutto considerando che è scevra da effetti collaterali, associandola alla modificazione dello stile di vita, ricordando che gli inositoli sono prescrivibili anche in associazione a Metformina o a terapie per l'induzione dell'ovulazione.

Acido alfa-lipoico

Recentemente un altro prodotto che sta prendendo largo impiego nella gestione dell'insulino-resistenza nelle pazienti PCOS è l'acido alfa-lipoico (ALA). Sull'animale è stato dimostrato che modula e aumenta l'utilizzo del glucosio attivando AMPK (adenosine monophosphate-activated protein Kinase) nel muscolo scheletrico e favorendo l'attivazione delle GLUT-4 (71, 72). Recentemente è stato inoltre proposto come terapia adiuvante in numerose patologie endocrinologiche tra cui il diabete (73, 74).

In un nostro studio abbiamo dimostrato che la somministrazione di ALA al dosaggio di 400 mg/die è in grado di migliorare la sensibilità insulinica nelle pazienti PCOS obese, indipendentemente dalla presenza o meno di familiarità al diabete (75), infatti ALA ha determinato una riduzione significativa dei livelli di insulina prodotti in risposta al carico orale di glucosio in entrambi i gruppi di pazienti, con o senza familiarità. Studi recenti hanno dimostrato che nel diabete di tipo II viene espresso scarsamente l'enzima acido lipoico sintetasi (LASY), che è responsabile della sintesi dell'acido lipoico a livello mitocondriale nei mammiferi (76, 77). L'acido lipoico endogeno modula l'utilizzo del glucosio, attivando l'enzima AMPK nel muscolo scheletrico (52), che a sua volta attiva la GLUT-4, il principale trasportatore di glucosio mediante meccanismi di diffusione facilitata dall'esterno all'interno della cellula (72), riducendo la quantità di insulina necessaria a livello periferico per mantenere valori corretti di glicemia. Pertanto abbiamo dimostrato che la somministrazione anche esogena di ALA, probabilmente attraverso il meccanismo sopra descritto, ha una funzione di correzione dell'insulino-resistenza nelle pazienti PCOS. I nostri dati hanno evidenziato che l'insulino-sensibilità migliora dopo trattamento con ALA in particolare nelle pazienti con familiarità al diabete: probabilmente perché in queste pazienti esiste un difetto di sintesi endogena di questo

prodotto a causa del deficit dell'enzima preposto alla sua produzione, come precedentemente anticipato (76, 77), ma anche nelle pazienti senza familiarità. Invece soltanto nelle pazienti con familiarità per DM tipo II è stata osservata una significativa riduzione dei livelli plasmatici di trigliceridi e transaminasi, che sono in genere più elevate anche se entro i limiti di norma, a supporto dell'ipotesi che ALA abbia una sua specifica efficacia a livello epatico, in particolare di protezione riducendo il rischio di steatosi spesso associata a NAFLD (non-alcoholic fat liver disease). Occorre precisare che con l'utilizzo di ALA non abbiamo osservato differenze riguardo ai parametri ormonali, quindi nessun cambiamento in termini di livelli plasmatici di gonadotropine o androgeni, di conseguenza nessun miglioramento sul profilo ormonale riproduttivo.

Tuttavia resta un prodotto di grande rilevanza per la correzione dell'assetto metabolico globale della paziente con PCOS, capace di migliorare l'insulino-sensibilità e proteggere la funzionalità epatica, quindi di prevenire l'insorgenza di NAFLD e diabete. È pertanto una strategia utile l'abbinamento di ALA con MYO, come recentemente riportato in un nostro studio, che ha dimostrato l'alta efficienza sia metabolica che endocrino/riproduttiva dell'associazione (78). Infatti considerando che innumerevoli studi hanno ormai dimostrato l'efficacia degli inositoli nella correzione dell'assetto metabolico, dei valori ormonali e quindi della fertilità, è opportuno valutare l'opzione terapeutica dell'associazione tra questi e l'acido alfa-lipoico, valutando l'anamnesi familiare della paziente, in particolare la familiarità per DM tipo II, considerando l'opportunità di associare a questi prodotti nutraceutici anche la Metformina.

CONCLUSIONE

Le opzioni a nostra disposizione per indurre l'ovulazione nelle pazienti PCOS sono dunque molto numerose: nella scelta del trattamento da consigliare bisogna tener presente effetti collaterali, costi e compliance della paziente in questione, quindi la scelta deve essere personalizzata di volta in volta, in base al trascorso della paziente e ai tentativi già effettuati in precedenza, ma anche valutando attentamente anamnesi familiare, BMI e fenotipo di PCOS.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS. Polycystic ovary syndrome. *Lancet*. 2007; 370(9588): p. 685-97.
2. Teede, H.J. (2018) Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* Published online July 19, 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/humrep/dey256>
3. 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(1): p. 19-25.
4. Ciampelli, M., Fulghesu, A.M., Cucinelli, F., Pavone, V., Ronsisvalle, E., Guido M., Caruso A., Lanzone A., 1999. Impact of insulin and body mass index on metabolic and endocrine variables in polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 48, 167-172.
5. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S., Boivin J., Petraglia F., Wijeyeratne C.N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K., 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28-38.
6. Genazzani, A.D., Ricchieri, F., Lanzoni, C., 2010. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)* 6, 577-593.
7. Joham, A.E. et al. (2016) Polycystic ovary syndrome, obesity, and pregnancy. *Semin. Reprod. Med.* 34, 93-101.

8. Genazzani AD, Vito G, Lanzoni C, Strucchi C, Mehmeti H, Ricchieri F, Mbusnum MN. La Sindrome metabolica Menopausale. *Giorn. It. Ost. Gin.* 2005;11/12:487-93.
9. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Robert L. Rosenfield and David A. Ehrmann. *Endocrine Reviews*, October 2016, 37(5):467-520.
10. Ciaraldi, T.P., el Roeiy, A., Madar, Z., Reichart D., Olefsky J.M., Yen S.S., 2002. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 75, 577-583.
11. Araújo TG, Oliveira AG, Saad MJ. Insulin-resistance-associated compensatory mechanisms of pancreatic Beta cells: a current opinion. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013;4:146.
12. Walters KA, Gilchrist RB, Ledger WL, Teede HJ, Handelsman DJ, Campbell RE. New perspectives on the Pathogenesis of PCOS: Neuroendocrine Origins. *Trend in Endocrinology and metabolism*, in press.
13. Navarro, V.M. (2012) New insights into the control of pulsatile GnRH release: the role of Kiss1/neurokinin B neurons. *Front. Endocrinol. (Lausanne)* 3, 48.
14. Walters, K.A. et al. (2018). The role of central androgen receptor actions in regulating the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Neuroendocrinology* 106, 389-400.
15. Lan ZJ, Krause MS, Redding SD, Li X, Wu GZ, Zhou HX, Bohler HC, Ko C, Cooney AJ, Zhou J, Lei ZM. Selective deletion of Pten in theca-interstitial cells leads to androgen excess and ovarian dysfunction in mice. *Mol Cell Endocrinol.* 2017 Mar 15;444:26-37. doi: 10.1016/j.mce.2017.01.043. Epub 2017 Jan 28.
16. Larner, J., 2002. D-Chiro-Inositol: its functional role in insulin action and its deficit in insulin resistance. *Int. J. Exp. Diabetes Res.* 3, 47-60.
17. Baillargeon, J.P., Nestler, J.E., 2006. Commentary: polycystic ovary syndrome: a syndrome of ovarian hypersensitivity to insulin? *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 91, 22-24.
18. The Pathogenesis of Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): The Hypothesis of PCOS as Functional Ovarian Hyperandrogenism Revisited. Robert L. Rosenfield and David A. Ehrmann. *Endocrine Reviews*, October 2016, 37(5):467-520.
19. An update of genetic basis of PCOS pathogenesis . Raiane P. Crespo¹, Tania A. S. S. Bacheга¹, Berenice B. Mendonça¹, Larissa G. Gomes¹. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62/3.
20. Cooper HE, Spellacy WN, Prem KA, Cohen WD. Hereditary factors in the Stein-Leventhal syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 1968;100(3):371-87.
21. Kahsar-Miller MD, Nixon C, Boots LR, Go RC, Azziz R. Prevalence of polycystic ovary syndrome (PCOS) in first-degree relatives of patients with PCOS. *Fertil Steril.* 2001;75(1):53-8.
22. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI. Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2100-4.
23. Manolio TA, Collins FS, Cox NJ, Goldstein DB, Hindorff LA, Hunter DJ, et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature.* 2009;461(7265):747-53.
24. de Bruin C, Dauber A. Insights from exome sequencing for endocrine disorders. *Nat Rev Endocrinol.* 2015;11(8):455-64.
25. Moran LJ, Hutchison SK, Norman RJ, Teede HJ. Lifestyle changes in women with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2011; 7: CD007506.
26. Balen AH, Morley LC, Misso M, Franks S, Legro RS, Wijeyaratne CN, et al. The management of anovulatory infertility in women with polycystic ovary syndrome: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance. *Hum. Repr. Update.* 2016; 22: p. 687-708.
27. Poehlman ET, Dvorak RV, DeNino WF, Brochu M, Ades PA. Effects of resistance training and endurance training on insulin sensitivity in nonobese, young women: a controlled randomized trial. *The Journal of Clinical Endocrinol. and Metab.* 2000; 85: p. 2463-8.
28. Naderpoor N, Shorakae S, de Courten B, Misso ML, Moran LJ, Teede HJ. Metformin and lifestyle modification in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *Hum. Reprod. Update.* 2015; 21: p. 560-574.
29. Malik SM, Traub ML. Defining the role of bariatric surgery in polycystic ovarian syndrome patients. *World J. Diabetes.* 2012; 3: p. 71-9.
30. Johansson K, Cnattingius S, Näslund I, Roos N, Trolle-Lagerros Y, Granath F, et al. Outcomes of pregnancy after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: p. 814-24.
31. Morley LC, Tang T, Yasmin E, Norman RJ, Balen AH. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 11: CD003053.
32. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Role of metformin for ovulation induction in infertile patients with polycystic ovary syndrome (PCOS): a guideline. *Fertil. Steril.* 2017; 108(3).
33. Siebert TI, Viola MI, Steyn DW, Kruger TF. Is metformin indicated as primary ovulation induction agent in women with PCOS? A systematic review and metaanalysis. *Gynecol. Obstet. Invest.* 2012; 73: p. 304-13.
34. Palomba S, Falbo A, La Sala GB. Effects of metformin in women with polycystic ovary syndrome treated with gonadotrophins for in vitro fertilisation and intracytoplasmic sperm injection cycles: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG.* 2013; 120(3): p. 267-76.

35. Huang X, Wang P, Tal R, Lv F, Li Y, Zhang X. A systematic review and metaanalysis of metformin among patients with polycystic ovary syndrome undergoing assisted reproductive technology procedures. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2015; 131: p. 111-6.
36. Abu Hashim H, Foda O, Ghayaty E. Combined metformin clomiphene in clomiphene-resistant polycystic ovary syndrome: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2015; 94: p. 921-30.
37. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.* 2008; 23: p. 462-77.
38. Wang R, Kim BV, van Wely M, Johnson NP, Costello MF, Zhang H, et al. Treatment strategies for women with WHO group II anovulation: systematic review and networkmeta-analysis. *BMJ.* 2017; 356: p. j138.
39. Gadalla MA, Huang S, Wang R, Norman RJ, Abdullah SA, El Saman AM, et al. Effect of clomiphene citrate on endometrial thickness, ovulation, pregnancy and live birth in anovulatory women: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound. Obstet. Gynecol.* 2018; 51(1): p. 64-76.
40. Brown J, Farquhar C. Clomiphene and other antioestrogens for ovulation induction in polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016; 12: CD002249.
41. Fields E, Chard J, James D, Treasure T. Guideline Development Group. Fertility (update): summary of NICE guidance. *BMJ.* 2013; 346: p. 650.
42. Tulandi T, Martin J, Al-Fadhli R, Kabli N, Forman R, Hitkari J, Librach C, Greenblatt E, Casper RF. Congenital malformations among 911 newborns conceived after infertility treatment with letrozole or clomiphene citrate *Fertil Steril.* 2006 Jun;85(6):1761-5. Epub 2006 May 2.
43. Hu S, Yu Q, Wang Y, Wang M, Xia W, Zhu C. Letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2018; 297(5): p. 1081-8.
44. Legro RS, Brzyski RG, Diamond MP, Coutifaris C, Schlaff WD, Casson P, et al. NICHD Reproductive Medicine Network. Letrozole versus clomiphene for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2014; 371(2): p. 119-29.
45. Hueb CK, Dias-Junior JA, Abrão MS, Filho EK. Drilling: medical indications and surgical technique. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2015; 61: p. 530-5.
46. Seow KM, Juan CC, Hwang JL, Ho LT. Laparoscopic surgery in polycystic ovary syndrome: reproductive and metabolic effects. *Semin. Reprod. Med.* 2008; 26(1): p. 101-10.
47. Farquhar C, Brown J, Marjoribanks J. Laparoscopic drilling by diathermy or laser for ovulation induction in anovulatory polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2012; 6: CD001122.
48. Weiss NS, Nahuis M, Bayram N, Mol BW, Van der Veen F, van Wely M. Gonadotropins for ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015; 9: CD010290.
49. Bordewijk EM, Nahuis M, Costello MF, Van der Veen F, Tso LO, Mol BW, et al. Metformin during ovulation induction with gonadotrophins followed by timed intercourse or intrauterine insemination for subfertility associated with polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 24(1): CD009090.
50. Li HW, Lee VC, Lau EY, Yeung WS, Ho PC, Ng EH. Cumulative live-birth rate in women with polycystic ovary syndrome or isolated polycystic ovaries undergoing in-vitro fertilisation treatment. *J. Assist. Reprod. Genet.* 2014; 31: p. 205-11.
51. Soave I, Marci R. Ovarian stimulation in patients in risk of OHSS. *Minerva Ginecol.* 2014; 66(2): p. 165-78.
52. Genazzani AD (2016). Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod BioMed Online* 33:770-780.
53. Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, Apridonidze T, Iuorno MJ et al (2006) Altered d-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 29:300-305.
54. Loewus, M.W., Wright, R.W., Jr., Bondioli, K.R., Bedgar, D.L., Karl, A., 1983. Activity of myo-inositol-1-phosphate synthase in the epididymal spermatozoa of rams. *J. Reprod. Fertil.* 69, 215-220.
55. Buttner, J., 1978. Johann Joseph von Scherer (1814-69). The early history of clinical chemistry. *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* 16, 478-483.
56. Thomas, R.M., Nechamen, C.A., Mazurkiewicz, J.E., Ulloa-Aguirre, A., Dias, J.A., 2011. The adapter protein APPL1 links FSH receptor to inositol 1,4,5-trisphosphate production and is implicated in intracellular Ca₂₊ mobilization. *Endocrinology* 152, 1691-1701.
57. Unfer, V., Proietti, S., Gullo, G., Porcare, G., Carlomagno, G., Bizzarri, M., 2014. Polycystic ovary syndrome: features, diagnostic criteria and treatments. *Endocrinol. Metab. Syndr.* 3, 2. <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000136>.
58. Thomas RM, Nechamen CA, Mazurkiewicz JE, Ulloa-Aguirre A, Dias JA (2011) The adapter protein APPL1 links FSH receptor to inositol 1,4,5-trisphosphate production and is implicated in intracellular Ca(2+) mobilization. *Endocrinology* 152:1691-1701.
59. Croze, M.L., Soulage, C.O., 2013. Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie* 95, 1811-1827.
60. Iuorno, M.J., Jakubowicz, D.J., Baillargeon, J.P., Dillon, P., Gunn, R.D., Allan, G., Nestler, J.E., 2002. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 8, 417-423.
61. Chiu, T.T., Rogers, M.S., Law, E.L., Briton-Jones, C.M., Cheung, L.P., Haines, C.J., 2002. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum. Reprod.* 17, 1591-1596.

62. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., Facchinetti, F., 2012. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 509–515.
63. Rosalbino, I., Raffone, E., 2012. Does ovary need D-chiroinositol? *J. Ovarian Res.* 5, 14.
64. Cheang, K.I., Baillargeon, J.P., Essah, P.A., Ostlund, R.E., Jr., Apridonize, T., Islam, L., Nestler, J.E., 2008. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metab. Clin. Exp.* 57, 1390–1397.
65. Larner, J., Brautigam, D.L., Thorner, M.O., 2010. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol. Med.* 16, 543–552.
66. Genazzani, A.D., Santagni, S., Rattighieri, E., Chierchia, E., Despini, G., Marini, G., Prati, A., Simoncini, T., 2014b. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 30, 438–443.
67. La Marca, A., Grisendi, V., Dondi, G., Sighinolfi, G., Cianci, A., 2015. The menstrual cycle regularization following D-chiro-inositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecol. Endocrinol.* 31, 52–56.
68. Facchinetti F, Bizzarri M, Benvenga S, D'Anna R, Lanzone A, Soulage C, et al. Results from the international consensus conference to on myo-inositol and dchiroinositol in obstetrics and gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS. *European Journal of Obstet., Gynecol., Reprod. Biol.* 2015; 195: p. 72e6.
69. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, Bhide P, Sabatini L, Teede H, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG.* 2018; 125(3): p. 299-308.
70. Mendoza N, Pérez L, Simoncini T, Genazzani A. Inositol supplementation in women with polycystic ovary syndrome undergoing intracytoplasmic sperm injection: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Reprod. Biomed. Online.* 2017; 35(5): p. 529-35.
71. Lee WJ, Song KH, Koh EH, Won JC, Kim HS et al (2005) Alpha-lipoic acid increases insulin sensitivity by activating AMPK in skeletal muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 332:885–891.
72. Shen QW, Zhu MJ, Tong J, Ren J, Du M (2007) Ca²⁺/calmodulin-dependent protein kinase is involved in AMP-activated protein kinase activation by alpha-lipoic acid in C2C12 myotubes. *Am J Physiol Cell Physiol* 293:C1395–C1403.
73. Gomes MB, Negrato CA (2014) Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr* 6(1):80. doi:10.1186/1758-5996-6-80.
74. Scaramuzza A, Giani E, Radaelli F, Ungheri S, Macedoni M, Giudici V, Bosetti A, Ferrari M, Zuccotti GV (2015) Alpha-Lipoic acid and antioxidant diet help to improve endothelial dysfunction in adolescents with type 1 diabetes: a pilot study. *J Diabetes Res.* <https://doi.org/10.1155/2015/474561> (Article ID 474561).
75. A. D. Genazzani · K. Shefer · D. Della Casa · A. Prati · A. Napolitano · A. Manzo · G. Despini · T. Simoncini. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. *J Endocrinol Invest* DOI 10.1007/s40618-017-0782-z.
76. Morikawa T, Yasuno R, Wada H (2001) Do mammalian cells synthesize lipoic acid? Identification of a mouse cDNA encoding a lipoic acid synthase located in mitochondria. *FEBS Lett* 498:16–21.
77. Padmalayam I, Hasham S, Saxena U, Pillarisetti S (2009) Lipoic acid synthase (LASY): a novel role in inflammation, mitochondrial function, and insulin resistance. *Diabetes* 58:600–608.
78. Genazzani AD, Prati A, Santagni S, Ricchieri F, Chierchia E, Rattighieri E, Campedelli A, Simoncini T, Artini PG. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Dec;28(12):969-73.

Effetti dei contraccettivi ormonali e della spirale medicata sul tono dell'umore e sulla libido

Alba Manzo, Alessia Prati, Martina Caroli, Veronica Tomatis, Melania Arnesano, Fedora Ambrosetti, Christian Battipaglia, Alessandro D. Genazzani
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA, CLINICA OSTETRICA GINECOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} La contraccezione ormonale rappresenta da molti anni uno degli strumenti più utilizzati per il controllo delle nascite, e grazie alle proprietà intrinseche soprattutto del progestinico utilizzato, è diventata anche una vera e propria terapia per molte problematiche ginecologiche. Gli ormoni sessuali steroidei oltre che sull'utero e le ovaie agiscono anche su altri organi ed apparati, tra cui il sistema nervoso centrale (SNC): ciò rende ipotizzabile un'interazione dei contraccettivi ormonali su alcune funzioni cerebrali come la regolazione del tono dell'umore e della funzione sessuale. Alcune donne sperimentano infatti un peggioramento del tono dell'umore e della libido sotto utilizzo del contraccettivo, e questo determina significativi risvolti sull'accettabilità a lungo termine. Per il Ginecologo diventa quindi importante considerare la possibilità di questi eventi avversi ed eseguire un corretto counseling con la paziente per una scelta contraccettiva adeguata e tollerabile.

{ENG} Hormonal contraception represents of the most widely used tools for birth control, and thanks to the intrinsic properties for great part due to the progestin, it represents also a treatment for many gynecological problems. Steroid sex hormones act on several organs and systems, including the CNS, as well as on the uterus and ovaries: this makes it possible to hypothesize an interaction of hormonal contraceptives on certain brain functions such as the regulation of mood and sexual function. In fact, some women experience a worsening of mood and libido under contraceptive use, and this leads to significant implications for long-term acceptability. It is therefore important for the Gynecologist to consider the occurrence of these side effects and to perform proper counseling with the patient for an adequate and tolerable contraceptive choice.

INTRODUZIONE

Sin dalla sua introduzione nel 1960, la contraccezione ormonale orale ha rivoluzionato la vita di milioni di donne in tutto il mondo, permettendo una pianificazione delle tappe critiche della vita femminile, e ponendo la maternità sul piano di una scelta consapevole e non di un destino biologico [1]. La contraccezione ormonale orale è ancora oggi la metodica più utilizzata nel mondo per il controllo delle nascite, ma con il passare degli anni la terapia estroprogestinica, in virtù delle molteplici proprietà delle molecole contenute al suo interno, è stata ampiamente utilizzata anche per il trattamento di altre problematiche ginecologiche, come ad esempio le irregolarità mestruali, la dismenorrea, l'iperandrogenismo, la sindrome dell'ovaio policistico, l'endometriosi [2].

Proprio per queste molteplici opportunità terapeutiche il mondo della contraccezione ormonale si è ampliato costantemente con nuove molecole, diversi dosaggi e diverse vie di somministrazione, anche per una migliore personalizzazione della scelta contraccettiva sulla donna e sulle sue specifiche problematiche. La scelta contraccettiva va infatti fatta "su misura" della paziente per favorire i benefici extra-contraccettivi e per limitare al massimo gli effetti collaterali del farmaco. La scelta della componente estrogenica e progestinica, il tipo di regime (esteso, flessibile, con una pausa di 4 o di 7 giorni), e la via di somministrazione (orale, vaginale, transdermica, intrauterina, sottocu-

tanea) hanno permesso ancora di più di adattare la scelta sulle esigenze della singola donna [3,4].

La contraccezione ormonale determina nell'organismo dei cambiamenti a livello biologico e psicologico, e gli eventuali effetti avversi giocano un ruolo importante nel determinarne l'accettabilità e l'utilizzo continuo [5]. La ricerca si è diretta verso lo sviluppo di contraccettivi con dosaggi più bassi di estrogeni e con progestinici più selettivi in modo da minimizzare gli effetti sfavorevoli indotti dagli ormoni steroidei [6,7]. Gli effetti avversi più comuni sono la nausea, la tensione mammaria, la ritenzione idrica e l'aumento di peso, la cefalea, le alterazioni del tono dell'umore e della sessualità: questo perché i recettori per gli estrogeni e i progestinici sono presenti su moltissimi organi ed apparati influenzandone la funzione e la risposta a particolari condizioni. In particolar modo gli estrogeni e i progestinici possiedono molti recettori a livello del sistema nervoso centrale. Le fluttuazioni ormonali proprie della donna possono influenzarne molto lo stato psico-fisico. Alcune donne sono particolarmente suscettibili nello sviluppare alterazioni del tono dell'umore durante la "finestra di vulnerabilità" rappresentata dalle ampie fluttuazioni ormonali, e ciò contribuisce all'instaurarsi di condizioni fisiopatologiche quali la sindrome premestruale, il disturbo disforico premestruale, la depressione post-partum e della transizione menopausale [8, 9]. Gli ormoni sessuali agiscono sulle strutture ipotalamiche,

limbiche e sulla corteccia prefrontale, modulando circuiti cerebrali coinvolti nel benessere psicoemotivo e sessuale che includono il sistema GABAergico, serotoninergico e oppioidergico [10]. Ciò è particolarmente importante per il Progesterone, il cui suo metabolita principale, l'Allopregnanolone, agisce come agonista dei recettori GABA-A, esercitando quindi un ruolo modulatorio sul tono dell'umore, sullo stress, e sul comportamento agendo come ansiolitico e sedativo [11]. Inoltre il Progesterone è un importante regolatore degli oppioidi endogeni, agendo sulla sintesi e secrezione di beta-Endorfina, che svolge un ruolo fondamentale nella regolazione del sistema autonomo, endocrino e somatico, regolando molti processi emotivi, di eccitamento sessuale e di piacere [12, 13]. Gli ormoni sessuali infatti controllano le componenti emotive, fisiche e cognitive della funzione sessuale, influenzando il desiderio, l'eccitazione mentale e genitale, l'orgasmo e l'appagamento¹. Inoltre, grazie ad una serie di effetti a livello delle componenti vascolari e neuromuscolari degli organi genitali, gli ormoni sessuali esercitano un ruolo critico emodinamico che governa il fenomeno della vasodilatazione e lubrificazione vulvare e vaginale, oltre che nella risposta orgasmica [14].

Appare quindi evidente come le componenti ormonali dei contraccettivi possano avere un'influenza sia sul tono dell'umore che sulla sessualità. Molti studi sono stati eseguiti per indagare sugli effetti dell'uso dei contraccettivi orali sul tono dell'umore e sulla libido. Tuttavia molti di essi sono stati condotti in un periodo in cui i dosaggi di estroprogestinici erano considerevolmente più alti, causando degli effetti collaterali maggiori che impattavano anche sul tono dell'umore in maniera rilevante. Da allora numerose formulazioni di COC con dosaggi più bassi hanno permesso di ridurre gli effetti avversi mantenendo la stessa efficacia contraccettiva.

Sanders et al. Hanno riportato come gli effetti collaterali sul versante sessuale ed emotivo rappresentino tra i fattori predittivi più importanti di discontinuità/cambiamento del contraccettivo [15]. Tuttavia gli studi che hanno cercato di indagare sul rapporto tra tono dell'umore, sessualità e uso di CO non hanno fornito risultati univoci: una piccola percentuale di donne ne risulta coinvolta positivamente o negativamente, mentre la maggior parte non ne risulta influenzata. Ciò è probabilmente dovuto alla presenza di numerose limitazioni metodologiche, di eterogeneità delle popolazioni studiate, di differenze tra le varie formulazioni contraccettive, ma soprattutto della soggettività dei sintomi correlabili all'uso della CO difficilmente quantificabili univocamente. È stato anche rilevato che in donne sane che non presentano disturbi latenti del tono dell'umore la CO a basso dosaggio non induce sintomi psicologici di tipo avverso, nonostante la significativa riduzione dei livelli di neurosteroidi [16].

Il principale meccanismo d'azione dei contraccettivi ormonali è la soppressione dell'ovulazione. La componente estrogenica causa un aumento della produzione di SHBG (sex hormone binding globulin), che porta ad una diminuzione di Androstenedione e Testosterone circolante libero [17, 18]. Inoltre, principalmente attraverso l'azione dei progestinici, i COC sopprimono direttamente la produzione di androgeni nelle ovaie e, in misura minore, nelle ghiandole surrenali. I progestinici antiandrogenici inibiscono l'enzima 5 α -reduttasi, che converte il Testosterone in Diidrotestosterone, il quale rappresenta la forma

attiva che si lega ai recettori cellulari [19]. I cambiamenti nei livelli di androgeni variano a seconda dell'individuo [17]. Anche se i livelli di Androstenedione/Testosterone e Testosterone libero sono ridotti nelle utilizzatrici COC, la funzione sessuale non ne risulta sempre inficiata. Non c'è una chiara associazione tra livello di androgeni e diminuzione del desiderio sessuale [18]. A lungo è stata riconosciuta l'influenza del Testosterone nella modulazione del desiderio sessuale, dell'orgasmo e nella frequenza dei rapporti sessuali [20]. Al contrario, due studi condotti recentemente non hanno trovato nessuna correlazione tra funzione sessuale e livelli androgenici, suggerendo che gli androgeni non abbiano un effetto diretto sui meccanismi dell'eccitazione, ma possano influenzare altri aspetti del desiderio sessuale, come i pensieri e le fantasie [21].

CONTRACCETTIVO ORALE

Il tipo di progestinico e il rapporto estrogeno/progestinico possono giocare un ruolo fondamentale nel modulare la funzione sessuale ed il comportamento in generale, sia per il differente impatto esercitato sugli androgeni circolanti, sia per la specifica modulazione di circuiti cerebrali coinvolti nella regolazione del benessere psicoemotivo [22].

In uno studio randomizzato controllato condotto da Graham et al, 150 pazienti con desiderio di iniziare la contraccezione sono state inserite in 3 gruppi: estroprogestinico orale a base di Levonogestrel, pillola a base di solo Levonogestrel, o placebo. La minima incidenza di depressione è stata rilevata nel gruppo con pillola a base di solo Progestinico, tuttavia al terzo mese di trattamento non sono state rilevate differenze tra i 3 gruppi [23]. Molti studi sono stati eseguiti nell'ipotesi che i cambiamenti nella funzione sessuale nelle donne che utilizzano un COC con un progestinico antiandrogenico possano differire in maniera significativa da quelli osservati in pazienti che non fanno uso di questo tipo di contraccezione [24]. Ciaplinskiene et al. hanno ad esempio condotto uno studio per investigare gli effetti di un COC contenente 30 μ g di EE e 3 mg di Drospirenone sulla funzione sessuale delle pazienti arruolate, utilizzando come strumento di misura il Female Sexual Function Index (FSFI) al tempo 0 e dopo 3 mesi di trattamento. L'FSFI, creato da Rosen et al [25], è un questionario che misura la funzione sessuale (desiderio, eccitazione, lubrificazione, orgasmo, soddisfazione, dolore) basato su 19 domande a cui va assegnato uno score da 1 a 5. Il punteggio va da un minimo di 2 a un massimo di 36, e un valore al di sotto di 26.55 punti rappresenta uno stato di disfunzione sessuale. Dopo 3 mesi di trattamento è stato osservato un declino significativo della funzionalità sessuale nelle pazienti arruolate, soprattutto per quanto riguarda il desiderio e l'arousal, ipotizzando che ciò sia dovuto ad un decremento dei livelli circolanti di Testosterone biodisponibile, coinvolto nella stimolazione del desiderio sessuale e nella regolazione del flusso sanguigno genitale.

Nel trial multicentrico randomizzato in doppio-cieco di Yonkers et al del 2005, sono state trattate 161 donne con Drospirenone 3 mg e Etinilestradiolo 20 μ g (24 giorni di pillola attiva e 4 giorni di intervallo) per tre cicli consecutivi, confrontate con 161 donne che assumevano placebo. Sono state incluse nello studio donne con diagnosi di PMDD, in accordo con i criteri diagnostici del DSM-IV, con sintomi da moderati a severi in due cicli consecutivi precedenti (registrati tramite il Daily Re-

cord of Severity of Problems, DRSP), assenza di disturbi psichiatrici, non in terapia per PMDD e che non avevano assunto contraccettivi ormonali nei tre mesi precedenti. Sono state considerate Responder donne che, alla fine del trattamento, hanno registrato una riduzione del 50% o più della DRSP: il 47% delle donne trattate con contraccettivo ormonale ha registrato un miglioramento della sintomatologia, rispetto al 36% delle donne che assumevano placebo. Il miglioramento dei sintomi è risultato significativamente maggiore per tutti gli 11 item della DRSP. Sono stati anche confrontati gli score della DRSP tra il 21° e il 24° giorno del ciclo con quelli tra il 25° e il 28° giorno (pillola senza principio attivo) per valutare la ripresa della sintomatologia durante i giorni liberi da terapia: non vi erano differenze significative tra i due intervalli di tempo. Il contraccettivo ormonale a base di Drospirenone e Etinilestradiolo somministrato per 24 giorni del ciclo risulterebbe, quindi, efficace nel ridurre sia i sintomi fisici, sia i sintomi psichici e comportamentali rispetto al placebo [26].

Un altro studio condotto da Strufaldi compara gli effetti di due pillole contraccettive con differenti dosaggi degli stessi componenti estroprogestinici (EE30/LNG150 versus EE20/LNG100), sui livelli di androgeni plasmatici e sulla libido in pazienti con storia di disfunzione sessuale: si è visto che la pillola con 150 µg di LNG ha diminuito i livelli di androgeni circolanti in maniera significativa, ma non c'è stato un peggioramento della funzione sessuale, laddove invece questa risulta migliorata nelle utilizzatrici della formulazione EE20/LNG 100, ove i livelli di androgeni decrescono ma in maniera non significativa [27].

In un altro trial randomizzato in cui le donne ricevevano una pillola e/p contenente 20 µg o 30 µg di Etinil-Estradiolo, le pazienti con la dose più bassa di estrogeno andavano incontro più frequentemente a peggioramento del tono dell'umore [28]. Un altro studio randomizzato ha risultati diversi: in 2 gruppi di donne che ricevevano un e/p con dosaggi di EE differente (25 vs 35 µg), le pazienti con il dosaggio più basso avevano un miglioramento dell'umore durante la fase premenstruale [29]. Altri studi che comparano diverse formulazioni (trifasiche, monofasiche), hanno rilevato un peggioramento del tono dell'umore per le pillole a formulazione trifasica [30], mentre è stato riscontrato un minor grado di variazione di tono dell'umore per le utilizzatrici di pillola monofasica [31, 32].

Per quanto riguarda la ciclicità dell'assunzione del coc sono emerse differenze: in uno studio prospettivo in cui le pazienti assumevano il contraccettivo dapprima in maniera ciclica, e poi in maniera continua senza interruzione per 6 mesi, le variazioni del tono dell'umore erano significativamente minori quando la pillola veniva presa in maniera continua [33].

Altri studi si sono focalizzati sugli effetti sulla sessualità della pillola a base di estradiolo naturale (E2). L'E2 ha un'azione biologica inferiore rispetto all'EE per quanto concerne l'induzione di proteine a livello epatico, tra cui l'SHBG, perchè, al contrario dell'EE non ha il gruppo etinilico in posizione 17 che ne previene l'idrossilazione e la glicuroconiugazione epatica. Lo scarso effetto del E2 sulla SHBG, e l'effetto del E2 a livello centrale e periferico giustificano i risultati ottimali ottenuti in corso di trattamento con Estradiolo Valerato/Dienogest sui parametri della sessualità (desiderio, soddisfazione) in diversi studi.

Di Carlo et al. hanno condotto uno studio osservazionale sugli effetti della pillola quadrifasica a base di Estradiolo Valerato e Dienogest utilizzando 2 questionari: lo SF-36 per valutare la qualità della vita, e l'FSFI per valutare la funzione sessuale. Dopo sei mesi di trattamento, le pazienti hanno riportato un miglioramento globale della qualità della vita e della funzione sessuale in termini di desiderio, soddisfazione e dolore. Al contrario è stata rilevata una significativa riduzione del parametro lubrificazione. Gli autori concludono osservando che il miglioramento in soddisfazione sia probabilmente dovuto all'effetto contraccettivo che garantisce una vita sessuale più rilassata e alla riduzione del dolore. Ipoteticamente, il minor impatto di E2V sui livelli di SHBG, determinando concentrazioni più elevate di Testosterone libero a confronto al COC contenente Etinilestradiolo, previene la perdita del desiderio sessuale spesso osservato nelle donne utilizzatrici di contraccettivi orali [34]. Risultati analoghi sono stati riportati da Caruso et al, mostrando nelle utilizzatrici della pillola E2V/DNG un miglioramento della sessualità in termini di desiderio, eccitazione, orgasmo, dispareunia, in 6 mesi di trattamento [35].

ANELLO VAGINALE CONTRACCETTIVO

Come per i contraccettivi orali, anche l'anello vaginale è stato studiato per quanto riguarda gli effetti sul tono dell'umore e sulla libido. L'anello vaginale è un dispositivo che rilascia circa 15 µg di EE e 120 µg di Etonogestrel al giorno per un ciclo di 3 settimane al mese. La via transvaginale ha permesso di superare molti degli svantaggi dei contraccettivi orali, inoltre l'Etonogestrel sembra non possedere attività androgenica. La sua efficacia, tollerabilità e accettabilità è stata ampiamente documentata in numerosi studi su larga scala [2], ma per ciò che riguarda i cambiamenti del tono dell'umore e della funzione sessuale, anche in questo caso i risultati sono contrastanti: un recente trial condotto da Veres ha dimostrato che le utilizzatrici dell'anello vaginale hanno meno dispareunia e un incremento della lubrificazione vaginale rispetto alle pazienti che utilizzano i COC [36]. Ancora, due piccoli studi randomizzati rilevano un miglioramento nel desiderio e nella soddisfazione sessuale nelle utilizzatrici di anello vaginale [37, 38]. In contrasto, Gracia et al in un recente studio hanno riscontrato un lieve peggioramento nella funzione sessuale.

Battaglia et al hanno condotto un trial prospettico randomizzato che mette in confronto un contraccettivo orale a base di EE e Drospirenone con l'anello vaginale, valutando la differenza tra i due in termini di variazioni della libido (misurato tramite il McCoy Female Sexuality Questionnaire) e di vascolarizzazione clitoridea (misurata tramite ecodoppler). Uno dei segni più precoci dell'eccitazione sessuale femminile è infatti un incremento del flusso vascolare vulvare, vaginale e clitorideo. In entrambi i gruppi è stata evidenziata una riduzione del punteggio del MFSQ, e un aumento dei livelli plasmatici di SHBG. Le donne trattate con la pillola contenente 30 µg di EE e 3 mg di DRSP hanno mostrato un'evidente riduzione dei livelli di testosterone e del FAI (free androgen index), una riduzione del numero di rapporti settimanali, della frequenza degli orgasmi, e del volume e vascolarizzazione clitoridea. Le utilizzatrici dell'anello vaginale invece non hanno mostrato un cambiamento significativo della vascolarizzazione clitoridea, del numero di rapporti/settimana, della frequenza degli orga-

smi e del dolore durante il rapporto (riportando una moderata lubrificazione vaginale). Gli autori ipotizzano che le utilizzatrici dell'anello vaginale abbiano dei livelli circolanti di ormoni esogeni più stabili rispetto alle pazienti che usano il coc, e che le più alte concentrazioni di EE nella vagina possano risultare in un aumento locale di glicogeno/glicoproteine e quindi di acqua, necessari per la formazione del muco vaginale [2].

Un altro studio condotto da Sabatini ha messo a confronto 3 tipi di estroprogestinico: pillola con EE20/LNG100, pillola con EE15/GSD60, anello vaginale. Le utilizzatrici di COC hanno riportato un maggior impatto negativo sul tono dell'umore rispetto alle utilizzatrici di anello vaginale. Inoltre, il gruppo di trattamento con LNG ha riportato più secchezza vaginale rispetto al gruppo GSD, e solo il 2,1 % delle pazienti utilizzatrici di anello vaginale ha riportato secchezza. Per quanto riguarda la funzione sessuale, le pazienti in trattamento con COC hanno mostrato un decremento del desiderio e della soddisfazione sessuale, più marcato nel gruppo della pillola con 15 µg di EE rispetto al gruppo della pillola con 20 µg di EE, mentre le utilizzatrici di anello hanno riportato un incremento progressivo del desiderio durante i 12 cicli di trattamento [5].

SPIRALE MEDICATA (IUD) AL PROGESTERONE

L'efficacia della spirale medicata al Progesterone è dovuta principalmente agli effetti locali, ma piccole quantità di Levonogestrel rilasciate dal dispositivo vengono assorbite ed entrano nel circolo sanguigno determinando effetti sistemici [38, 39]. La concentrazione sierica dipende dalla spirale utilizzata: Apter e al. riportano che la media delle concentrazioni plasmatiche di LNG sia 74.3 ng/L nelle 24 ore per la spirale a minor contenuto di LNG (13.5mg), 114 ng/l per la spirale 19.5 mg, e 218 ng/L per quella con 52 mg di LNG [40], con notevoli differenze individuali di assorbimento. Queste concentrazioni comunque sono molto più basse in relazione ai livelli plasmatici di progestinico nelle utilizzatrici di POP (progestin-only pill). Molti studi sono stati condotti sugli effetti sistemici delle LNG-IUS, includendo anche gli effetti su tono dell'umore. Ciò soprattutto in seguito ad uno studio condotto da Aleknavicuite in cui veniva riportato un aumento dei livelli di cortisolo nelle utilizzatrici di LNG IUS 52 mg, connettendolo ad un rischio aumentato di sviluppare depressione, ansietà ed insonnia [41]. In contrasto, molti studi riportano che il numero di donne che sviluppano severe alterazioni del tono dell'umore in seguito all'utilizzo dell'LNG-IUS sia molto basso. Gli effetti sul tono dell'umore sono riconosciuti e riportati sul foglio illustrativo dei suddetti devices. Uno studio del 2012 che confrontava le due spirali LNG 20 µg/die e LNG 12 µg/die, riportava un'incidenza di alterazioni del tono dell'umore rispettivamente del 9.8% e 14% [42]. Toffol et al, tramite l'utilizzo del questionario BDI (Beck Depression Inventory), non hanno rilevato un'associazione significativa tra

l'insorgenza di alterazioni del tono dell'umore e l'utilizzo di LNG-IUS, anche comparandoli con i dati delle utilizzatrici e non utilizzatrici di contraccezione ormonale.

Le alterazioni del tono dell'umore con l'utilizzo delle spirali al Progesterone sono effetti poco comuni, e la variabilità della risposta individuale all'esposizione agli ormoni esogeni è considerevole. Alcune donne che presentano alterazioni del tono dell'umore associate a cambiamenti ormonali fisiologici come ad esempio la fase premenstruale, il postpartum o la transizione menopausale, possono essere a maggior rischio di sviluppare una sindrome depressiva, e ciò è probabilmente dovuto ad un'aumentata sensibilità alle intense fluttuazioni ormonali [4]. La ESC (European Society of Contraception) ha redatto nel 2017 un Expert Statement in cui riporta che nelle donne che hanno un'anamnesi positiva per sindrome depressiva, la LNG-IUS e gli altri contraccettivi a base di solo Progesterone non andrebbero considerati come prima scelta. Inoltre affermano che eseguire un corretto counseling con la paziente aiuta ad identificare quelle donne che sono più vulnerabili alle fluttuazioni ormonali e quindi più a rischio di un peggioramento del tono dell'umore con l'utilizzo di ormoni esogeni [43].

CONCLUSIONI

Il mondo della contraccezione ormonale ha rivoluzionato il mondo della donna permettendo di vivere la sua sessualità in maniera più libera e consapevole, allo stesso tempo offrendo un metodo maneggevole, sicuro ed efficace nel controllo delle nascite. Le formulazioni più recenti con dosaggi minori di estrogeni e progestinici più selettivi hanno minimizzato gli effetti avversi dei contraccettivi ormonali; tuttavia è importante tenere a mente che, essendo gli estrogeni e i progestinici ormoni che agiscono a livello del SNC, sono possibili delle interferenze con il tono dell'umore e la libido. Molti studi hanno cercato di indagare questo rapporto, non arrivando tuttavia a conclusioni univoche. Ciò è dovuto innanzitutto all'estrema difficoltà nello scindere i fattori biologici dagli aspetti psicosociali e relazionali che possono interferire nella sessualità e nel tono dell'umore femminile, e dall'altro dalla mancanza di strumenti metodologici che permettano di quantificare ed uniformare dei sintomi così soggettivi.

Sebbene la maggior parte delle utilizzatrici di CO non riporti un effetto negativo importante sul tono dell'umore e sulla libido, vi è una piccola percentuale che invece ne risulta fortemente interessata, tanto da indurre la sospensione del contraccettivo. È importante eseguire quindi un corretto counseling con le pazienti desiderose di contraccezione, in modo che esse possano meglio considerare e capire i potenziali effetti avversi sul versante psichico e sessuale. È altresì fondamentale raccogliere una corretta anamnesi per identificare le pazienti che possano essere a maggior rischio di sviluppare questi sintomi, indirizzandole quindi verso un tipo di contraccezione più adeguato e tollerabile.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Nappi R.E, Tonia S, Santamaria V, Terrenoa E, Martinia E, Albani F, Polatti F. Sessualità e benessere premenstruale: la scelta del contraccettivo e del progestinico. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* Vol 4:62 -67, 2010
2. Battaglia C, Morotti E, Persico N., Battaglia B., Busacchi P, Casadio P., Paradisi R., Venturoli S. Clitoral Vascularization and Sexual Behavior in Young Patients Treated with Drospirenone–Ethinyl Estradiol or Contraceptive Vaginal Ring: A Prospective, Randomized, Pilot Study. *J Sex Med* 2014;11:471–480
3. Blumenthal PD, Edelman A. Hormonal contraception. *Obstet Gynecol* 2008;112:670–684
4. Sulak PJ. Continuous oral contraception: changing times. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2008;22:355–374
5. Sabatini R., Cagiano R. Comparison profiles of cycle control, side effects and sexual satisfaction of three hormonal contraceptives. *Contraception* 74 (2006) 220– 223.
6. Piccinino LJ, Mosher WD. Trends in contraceptive use in the United States: 1982–1995. *Fam Plann Perspect* 1998;30:4–10.
7. Rosenberg MJ, Meyers A, Roy V. Efficacy, cycle control and side effects of low and lower dose oral contraceptives: a randomized trial of 20 Ag and 35 Ag estrogen preparations. *Contraception* 2000;60:321– 9.
8. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci.* 2008;33:331–343.
9. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, et al. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63: 385–390.
10. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, et al. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry.* 2016; 73:1154–1162.
11. Manzo A, Napolitano A, Prati A, Despini G, Caroli G, Tomatis V, Genazzani AD. La terapia ormonale sostitutiva e il ruolo del progesterone e dei progestinici. *Bollettino di Ginecologia Endocrinologica* Vol 12:14–21, 2018
12. K.A. Miczek, E.W. Fish, J.F. De Bold, Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior, *Horm. Behav.* 44 (2003) 242–257.
13. M.H. Beauchamp, B.K. Ormerod, K. Jhamandas, R.J. Boegman, R.J. Beninger, Neurosteroids and reward: allopregnanolone produces a conditioned place aversion in rats, *Pharmacol. Biochem. Behav.* 67 (2000) 29–35.
14. Nappi RE, Polatti F. The use of estrogen therapy in women's sexual functioning (CME). *J Sex Med* 2009;6:603–616
15. Sanders SA, Graham CA, Bass JL, et al. A prospective study of the effects of oral contraceptives on sexuality and well-being and their relationship to discontinuation. *Contraception.* 2001;64:51–58.
16. Rapkin AJ, Morgan M, Sogliano C, Biggio G, Concas A. Decreased neuroactive steroids induced by combined oral contraceptive pills are not associated with mood changes. *Fertil Steril* 2006;85:1371–1378
17. Davis AR, Castaño PM. Oral contraceptives and sexuality. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, et al. editors. *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment.* London: Taylor and Francis; 2006. p. 290–296.
18. Pastor Z, Holla K, Chmel R. The influence of combined oral contraceptives on female sexual desire: a systematic review. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2013;18:27–43.
19. Guay AT, Spark R. Pathophysiology of sex steroids in women. In: Goldstein I, Meston CM, Davis S, et al. editors. *Women's sexual function and dysfunction. Study, diagnosis and treatment.* London: Taylor and Francis; 2006. p. 218–228.
20. Alexander GM, Sherwin BB. Sex steroids, sexual behavior and selection attention for erotic stimuli in women using oral contraceptives. *Psychoneuroendocrinology* 1993;18:91–102.
21. Martin-Loeches M, Ortíz RM, Monfort M, et al. A comparative analysis of the modification of sexual desire of users of oral hormonal contraceptives and intrauterine contraceptive devices. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2003;8:129–134.
22. Oinonen KA, Mazmanian D. To what extent do oral contraceptives influence mood and affect? *J Affect Disord* 2002;70:229–240
23. Graham CA, Ramos R, Bancroft J, et al. The effects of steroidal contraceptives on the well-being and sexuality of women: a double blind, placebo-controlled, two-centre study of combined and progestogen-only methods. *Contraception.* 1995;52:363–369.
24. Čiaplinskienė L., Žilaitienė, Verkauskienė, Žalinkevičius, Bumbulienė, Vanagienė & Bitzer J. The effect of a drospirenone-containing combined oral contraceptive on female sexual function: a prospective randomised study. 2016 The European Society of Contraception and Reproductive Health.
25. Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The Female Sexual Function Index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function. *J Sex Marital Ther.* 2000;26:191–208.
26. Yonkers K, Brown C, Pearlstein T, Foegh M, Sampson-Landers C, Rapkin A. Efficacy of a new low-dose oral contraceptive with drospirenone in premenstrual dysphoric disorder. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 492–501.
27. Strufaldi R, Pompei LM, Steiner ML, Cunha EP, Ferreira J., Peixoto S, Fernandes CE. Effects of two combined hormonal contraceptives with the same composition and different doses on female sexual function and plasma androgen levels. *Contraception* 82 (2010) 147–154
28. Akerlund M, Rode A, Westergaard J. Comparative profiles of reliability, cycle control and side effects of two oral contraceptive formulations containing 150 micrograms desogestrel and either 30 micrograms or 20 micrograms ethinyl oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol.* 1993;100:832–838.
29. Greco T, Graham CA, Bancroft J, et al. The effects of oral contraceptives on androgen levels and their relevance to premenstrual

- mood and sexual interest: a comparison of two triphasic formulations containing norgestimate and either 35 or 25 microg of ethinyl estradiol. *Contraception*. 2007;76:8–17.
30. Warner P, Bancroft J. Mood, sexuality, oral contraceptives and the menstrual cycle. *J Psychosom Res*. 1988;32:417–427.
 31. Bancroft J, Rennie D. The impact of oral contraceptives on the experience of perimenstrual mood, clumsiness, food craving and other symptoms. *J Psychosom Res*. 1993;37:195–202.
 32. Walker A, Bancroft J. Relationship between premenstrual symptoms and oral contraceptive use: a controlled study. *Psychosom Med*. 1990;52:86–96.
 33. Coffee AL, Kuehl TJ, Willis S, et al. Oral contraceptives and premenstrual symptoms: comparison of a 21/7 and extended regimen. *Am J Obstet Gynecol*. 2006;195:1311–1319.
 34. Di Carlo C, Gargano V, De Rosa N, Tommaselli G.A, Sparice S, Nappi C. Effects of estradiol valerate and dienogest on quality of life and sexual function according to age. *Gynecol Endocrinol*, Early Online: 1–4
 35. Caruso S, Agnello C, Romano M, Cianci S, Lo Presti L, Malandrino C, and Cianci A. Preliminary study on the effect of four phasic estradiol valerate and dienogest (E2V/DNG) oral contraceptive on the quality of sexual life. *J Sex Med* 2011;8:2841–2850.
 36. Veres S, Miller L, Burington B. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. *Obstet Gynecol* 2004;104:555–63.
 37. Davis SR, Bitzer J, Giraldi A, Palacios S, Parke S, Serrani M, Mellinger U, Nappi RE. Change to either a nonandrogenic or androgenic progestin-containing oral contraceptive preparation is associated with improved sexual function in women with oral contraceptive-associated sexual dysfunction. *J Sex Med* 2013. doi: 10.1111/jsm.12310.
 38. Guida M, Di Spiezio Sardo A, Bramante S, Sparice S, Acunzo G, Tommaselli GA, Di Carlo C, Pellicano M, Greco E, Nappi C. Effects of two types of hormonal contraception—oral versus intravaginal- on the sexual life of women and their partners. *Hum Reprod* 2005;20:110–1106.
 39. Soares CN, Zitek B. Reproductive hormone sensitivity and risk for depression across the female life cycle: a continuum of vulnerability? *J Psychiatry Neurosci*. 2008;33:331–343.
 40. Apter D, Gemzell-Danielsson K, Hauck B, et al. Pharmacokinetics of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine systems and effects on ovulation rate and cervical function: pooled analyses of phase II and III studies. *Fertil Steril*. 2014;101:1656–1662.
 41. Aleknaviciute J, Tulen JHM, De Rijke YB, et al. The levonorgestrel- releasing intrauterine device potentiates stress reactivity. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;80:39–45.
 42. Gemzell-Danielsson K, Schellschmidt I, Apter D. A randomized, phase II study describing the efficacy, bleeding profile, and safety of two low-dose levonorgestrel-releasing intrauterine contraceptive systems and Mirena. *Fertil Steril*. 2012;97: 616–622. e1-3.
 43. G. S. Merki-Feld, D. Apter, G. Bartfai, G. Grandi, K. Haldre, M. Lech, R. Lertxundi, I. Lete, P. Lobo Abascal, S. Raine, F. Roumen, D. Serfaty, L. P. Shulman, S. Skouby & J. Bitzer. ESC expert statement on the effects on mood of the natural cycle and progestin-only contraceptives. The European Society of Contraception and Reproductive Health 2017.

La diagnostica del tumore dell'ovaio

Anjeza Xholli, Silvia Zermano, Angelo Cagnacci
SOC DI OSTETRICIA E GINECOLOGIA,
AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA INTEGRATA DI UDINE

ABSTRACT

{ITA} L'ecografia è la metodica primaria e la più importante nella diagnostica per immagini del tumore dell'ovaio. In mani esperte, l'ecografia ha un ruolo inestimabile nella diagnosi primaria e nella valutazione della estensione nella cavità addomino-pelvica del tumore dell'ovaio, nella valutazione della risposta al trattamento e nel follow-up. Considerando che oltre alla sua accuratezza, l'ecografia è un metodo non invasivo, riproducibile, dinamico, poco costoso e facilmente reperibile, è il momento di riconsiderare il suo ruolo nella ginecologia oncologica e formare dei futuri esperti in ecografia ginecologica.

{ENG} Ultrasound is the primary and most important imaging modality for ovarian cancer detection. If performed by an experienced sonographer, ultrasound has an invaluable role in the primary diagnosis of ovarian cancer, in the assessment of tumor extent in the pelvis and abdominal cavity, in the evaluation of the treatment response, and in follow-up. Taking into consideration that besides its accuracy, the ultrasound is a commonly available, non-invasive, and inexpensive imaging method that can be carried out without any risk or discomfort to the patient; it is time to reconsider its role in gynecologic oncology and to allocate resources for a specialized education of future experts in ultrasound imaging in gynecology.

L'ENTITÀ DEL PROBLEMA

Il tumore dell'ovaio rappresenta la seconda neoplasia ginecologica per frequenza e la prima per mortalità, con una sopravvivenza a 5 anni solo del 40%. [1]

La prognosi di questo tumore è strettamente connessa allo stadio in cui viene diagnosticato, di conseguenza, la possibilità di effettuare una diagnosi precoce in queste pazienti rappresenta l'opzione migliore per ridurre la mortalità. Circa il 75% di questi tumori viene diagnosticato in uno stadio avanzato (con metastasi nell'alto addome o oltre la cavità addominale) e una delle motivazioni del ritardo nella diagnosi è la sua natura asintomatica (silent killer); fino agli stadi avanzati. [2]

Il 95% delle neoplasie ovariche deriva dalle cellule epiteliali, mentre la restante parte origina da altri tipi di cellule ovariche (cellule germinali, cellule dello stroma e dei cordoni sessuali). Il sottotipo sieroso è la forma più rappresentata e più aggressiva tra i tumori epiteliali, ed ha un'origine comune con il carcinoma della tuba e il carcinoma sieroso primario del peritoneo [1].

Diversi studi hanno confermato che esiste una significativa differenza nella sopravvivenza di queste pazienti a seconda che afferiscano o meno presso un centro specializzato in ginecologia oncologica. Il principale determinante di questa differenza è legato al fatto che in questi centri le pazienti sono seguite da team di diversi specialisti adeguatamente formati e

operate da chirurghi specializzati in patologia oncologica, di conseguenza l'indirizzamento di queste pazienti verso centri di riferimento dovrebbe essere un punto cruciale del loro percorso terapeutico, purtroppo molto spesso questo non avviene per una carente valutazione pre-operatoria delle pazienti che si presentano presso ambulatori ginecologici per riscontro di massa annessiale. Recenti studi hanno valutato il ruolo dell'imaging ecografico nella gestione della paziente nelle fasi che precedono l'intervento chirurgico; si è visto infatti che offrendo la possibilità di caratterizzare le neoformazioni annessiali e di valutare accuratamente l'estensione della patologia consente di migliorare il triage, favorire la centralizzazione e di conseguenza ottimizzare il trattamento. [3,4]

ESISTE ATTUALMENTE UN PROGRAMMA DI SCREENING PER LE NEOPLASIE DELL'OVAIO?

Ad oggi quindi non esiste un programma di screening validato per il carcinoma dell'ovaio. Diversi studi infatti hanno valutato l'efficacia per la diagnosi precoce di diverse tecniche diagnostiche (l'ecografia transvaginale, il dosaggio di marcatori tumorali, la risonanza magnetica nucleare e la tomografia computerizzata), sia nell'utilizzo esclusivo che in combinazione, ma in nessun caso si è riscontrata una effettiva riduzione della mortalità. Per cui nelle donne a rischio medio-basso di sviluppare un carcinoma ovarico attualmente nessuna

organizzazione internazionale raccomanda l'esecuzione di un programma di screening.[5,6]

Diverso è invece l'approccio alle donne ad alto rischio, con la nota sindrome ereditaria associata a carcinoma ovarico. Le pazienti con mutazioni di BRCA1 e BRCA2 o con sindrome di Lynch II, hanno un 10-40% di rischio di sviluppare un carcinoma dell'ovaio/tuba/peritoneo nel corso della vita e dovrebbero essere controllate con esami pelvici retto-vaginali, determinazioni di CA 125 ed ecografie transvaginali ogni 6 mesi fino a quando non hanno completato il loro ciclo riproduttivo o almeno fino all'età di 35-40 anni, momento in cui si raccomanda l'esecuzione di un'annessiectomia bilaterale profi-lattica.[5,7]

LA DIAGNOSTICA ECOGRAFICA:

L'ecografia transvaginale è la modalità di imaging primaria per la valutazione di una massa annessiale dal momento che fornisce una rappresentazione anatomica dettagliata dell'anatomia pelvica, presenta una risoluzione superiore e ha migliori prestazioni rispetto alle altre metodiche anche nelle pazienti obese. Inoltre è una modalità diagnostica sicura, economica, non invasiva e dinamica.[8] In mani esperte l'ecografia ginecologica ha un ruolo inestimabile nella caratterizzazione della massa, nell'estensione della malattia nella cavità pelvico-addominale, nella valutazione dell'efficacia del trattamento ed è anche procedura standard nel monitorare le donne che hanno avuto un trattamento chirurgico fertility-sparing. [9]

Un'altra qualità dell'ecografia è la possibilità di valutare la vascolarizzazione dei tessuti tramite l'utilizzo del Doppler, che permette all'ecografista di determinare il pattern vascolare della lesione ottenendo informazioni utili sia per la diagnosi differenziale che per la valutazione della risposta alle terapie [10].

In aggiunta è la tecnica ideale nella guida delle biopsie tru-cut per la raccolta di tessuto per l'esame istologico, tecnica sicura e mini-invasiva per determinare l'istologia di masse addominali atipiche senza dover ricorrere alla laparoscopia[11,12]

Lo IOTA (International Ovarian Tumor Analysis group) operativo fin dal 1999 nel tentativo di standardizzare i termini e le procedure di valutazione ecografica, ha elaborato anche due sistemi per l'analisi delle masse annessiali sulla base delle caratteristiche ecografiche della lesione: le Simple Rules e il modello ADNEX (Assessment of Different Neoplasias in the adnexa model). Questi sistemi hanno rispettivamente una sensibilità del 92% e 96.5% e una specificità del 96% e del 71.3%. [13] Nonostante i vari modelli matematici, la valutazione soggettiva dell'operatore esperto, in tutti gli studi di confronto ha mostrato una performance migliore sia in termini di sensibilità e di specificità. [14]

Le Simple Rules sono dieci definizioni ecografiche divise in B-rules (benigne) e M-rules (maligne): se l'ecografista riesce ad applicare una o più regole M in assenza di una regola B la massa può essere classificata come maligna; se invece trova un riscontro con una o più regole B in assenza di una regola M, la massa può essere classificata come benigna. Se alla lesione in oggetto sono applicabili sia le regole M che le regole B o se nessuna regola è applicabile, la massa non può essere classificata e viene definita come inconcludente. [15]

Il gruppo IOTA, di conseguenza, come evoluzione delle Sim-

ple Rules e degli Easy De-descriptors, ha elaborato il modello ADNEX.[16] Si tratta di un modello matematico che, oltre ad offrire un'eccellente discriminazione tra tumori benigni e maligni, è in grado di prevedere il tipo di tumore maligno. Il modello ADNEX può infatti discriminare bene tra i tumori in stadio I, le neoplasie benigne e il carcinoma in stadio avanzato. Inoltre, il modello ADNEX può discriminare bene tra carcinoma primario avanzato e carcinoma metastatico secondario. Questi risultati si possono ottenere inserendo nel calcolatore i dati della paziente, le caratteristiche ecografiche della lesione e il livello sierico di CA-125 (quest'ultimo può anche essere omesso). [17,18]

LA VALUTAZIONE DELL'ESTENSIONE DELLA MALATTIA

Itumori ovarici difatti si diffondono principalmente in tre modi: per estensione locale, per diffusione intraaddominale e per diffusione linfatica e, solo raramente, metastatizzano attraverso il torrente ematico. Anche le recidive nella maggior parte dei casi si localizzano a livello addomino-pelvico. Grazie alla sua elevata specificità l'ecografia è un buon metodo per la selezione dei pazienti da indirizzare a debulking primario o a chemioterapia neoadiuvante (da tenere presente che questo è possibile solo se sono disponibili apparecchiature di fascia alta ed ecografisti esperti). [19]

Generalmente la combinazione di ecografia transaddominale e transvaginale permette una adeguata valutazione delle pazienti con massa ovarica, nel caso non fosse possibile eseguire l'ecografia per via transvaginale si può procedere per via transretale senza necessità di particolari preparazioni pre-procedura. Nelle pazienti con BMI elevato lo studio del retroperitoneo può risultare difficoltoso e così come nelle pazienti con diversi pregressi interventi chirurgici in presenza di sindrome aderenziali o con abbondante ascite. L'ecografia presenta il limite dello studio dello scheletro e del torace [19].

L'ecografista esperto, utilizzando le sonde transvaginale, transaddominale e lineare procede alla scrupolosa valutazione di tutti gli organi addomino-pelvici, riuscendo in alcuni casi anche ad identificare la presenza di versamento pleurico ed eventuali linfadenomegalie sopraclavari. [8]

L'approccio metodologico alla stadiazione addominale dei tumori ginecologici è stato descritto dettagliatamente in diversi lavori. [8,10]

Partendo dalla valutazione transvaginale, dopo aver adeguatamente descritto la neoplasia primaria, si passa alla valutazione dettagliata della possibile presenza di infiltrazione degli organi adiacenti. La valutazione dell'interessamento dell'utero, della cervice e dei parametri è generalmente più rilevante nella stadiazione di altri tumori ginecologici; nel caso della neoplasia ovarica invece vanno valutati con particolare attenzione l'infiltrazione intestinale, vescicale, ureterale e alla presenza di linfadenopatie. [10]

Tipicamente gli impianti a livello della parete del retto-sigma si presentano come noduli ipoecogeni, abbondantemente vascolarizzati specie se di grandi dimensioni e poco mobili, possono però anche avere aspetto "sheet like" (Fig 1). Un lavoro del 2017 ha mostrato una sensibilità del 86,3% e una specificità del 95,8% dell'ecografia nel riconoscere l'infiltrazione della parete del retto-sigma.[20]



Figura 1. Aspetto "sheet like" degli impianti a carico della parete del retto-sigma.

Con le sonde ad alta frequenza è possibile stabilire il grado di infiltrazione della parete di questi visceri e questa è una peculiarità dell'ecografia che le altre tecniche di imaging non sono in grado di realizzare. Ad esempio, se consideriamo la parete vescicale, con l'esecuzione di una cistoscopia possiamo ottenere informazioni solo riguardo all'infiltrazione della mucosa vescicale mentre con l'ecografia possiamo determinare se la malattia ha raggiunto solo la fascia della vescica (questo si verifica quando vediamo un'interruzione del margine iperecogeno più esterno della parete) o si è addentrata fino allo strato medio ipoeecogeno, che corrisponde alla parete muscolare del viscere, fino a quadri più avanzati di interessamento della mucosa (visibile all'ecografia come un sottile strato iperecogeno).[10] Infine l'ecografia può fornirci informazioni anche in caso di non diretta visualizzazione di impianti vescicali o intestinali, se ad esempio riscontriamo un'importante riduzione della mobilità degli organi pelvici alla mobilizzazione con la sonda ecografica ("sliding sign" assente) possiamo sospettare un'alterazione della normale anatomia determinata dal tumore. Lo stesso approccio descritto per la valutazione dell'infiltrazione della parete vescicale è applicabile per la determinazione del coinvolgimento della parete intestinale.[10]

Si consiglia di valutare anche la possibile infiltrazione della parete addominale e l'eventuale presenza di complicanze come ad esempio la dilatazione ureterale (descrivendo i diversi gradi di interessamento), l'occlusione intestinale o la presenza di trombosi venose.[10]

Per quanto riguarda il coinvolgimento linfonodale invece, con l'adeguata strumentazione ecografica, il ginecologo può identificare linfonodi sospetti sia a livello pelvico che lomboaortico. Va tenuto presente che nella valutazione vanno considerati diversi parametri oltre all'aumento volumetrico (asse maggiore >10mm), perchè questo potrebbe essere determinato a uno stato di reattività, perciò oltre all'aumento nelle dimensioni bisogna riconoscere anche la presenza di un'alterata morfologia e di un anomalo pattern vascolare (Fig 2).[21]

Nelle neoplasie ovariche è di fondamentale importanza la determinazione dell'interessamento del peritoneo. Quest'ultimo va descritto dettagliatamente, definendo il tipo di peritoneo interessato (parietale, viscerale o mesenterico), il grado di interessamento (focale o diffuso) e le dimensioni degli impianti. Nel caso di coinvolgimento diffuso del peritoneo viscerale è

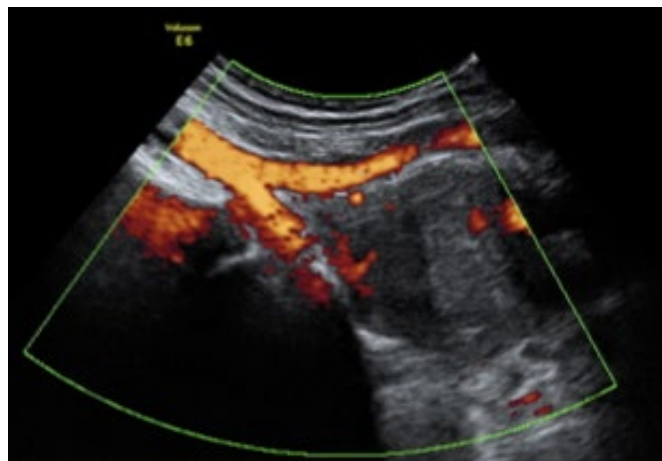


Figura 2. Linfadenomegalia da metastasi del tumore dell'ovaio a carico dei vasi iliaci

necessario porre attenzione al possibile interessamento delle anse del piccolo intestino; questo è possibile valutando il loro movimento infatti, in caso di coinvolgimento del piccolo intestino in genere la peri-stalsi diventa rallentata o del tutto assente, si possono inoltre osservare anche una dilatazione luminare e/o un'ispessimento parietale.[22]

Per quanto riguarda invece il coinvolgimento del grande omento, ossia il doppio strato di peritoneo e tessuto adiposo che si estende dalla grande curvatura dello stomaco al di sopra dell'intestino, bisogna verificare se si tratta di un tipo di interessamento focale o diffuso. Nel caso di interessamento focale l'ecografista riconosce la presenza di noduli ipoeecogeni a margini irregolari, in genere ben vascolarizzati, nel contesto del grande omento (strato iperecogeno ad aspetto cribriforme) (Fig.3).



Figura 3. Aspetto di infiltrazione focale a noduli ipoeecogeni a livello del grande omento

L'aumento esclusivo dello spessore non è particolarmente significativo perchè può aumentare notevolmente nelle pazienti sovrappeso ed obese. Nel caso di coinvolgimento diffuso invece parliamo di "omental-cake", condizione che si manifesta come un'unica placca ispessita e nodulare, con anomala vascolarizzazione che ricopre le anse intestinali. [10]

La valutazione addominale deve essere effettuata altresì in modo ordinato, è consigliato infatti partire dall'alto addome valutando tutti gli organi viscerali con attenzione per verificare la presenza di metastasi capsulari o anomalie del parenchima; di concerto si devono osservare i principali vasi e soprattutto

to valutare la possibile presenza di linfadenomegalie viscerali. Partendo quindi dall'alto andremo a controllare: fegato, milza, reni, stomaco, pancreas e i loro vasi (in particolare l'ilo splenico, l'ilo epatico, il tronco celiaco e l'arteria mesenterica superiore e inferiore); quindi si passa alla valutazione del coinvolgimento peritoneale, vanno attentamente valutati sia il grande e piccolo omento che il peritoneo parietale, viscerale e mesentere.

Da tenere presente che la valutazione del peritoneo parietale diaframmatico è particolarmente complessa ma se il paziente è collaborante può favorire l'esecuzione dell'esame controllando i movimenti respiratori o indicando eventuali zone di dolorabilità evocata alla pressione con la sonda.[10]

Prima di concludere l'esame l'operatore addestrato al riconoscimento dovrebbe valutare la presenza di linfadenomegalie a livello inguinale, sopraclaveare e ascellare.

Ogni riscontro ecografico va descritto in modo completo nel referto ecografico in modo fornire tutte le informazioni necessarie alla gestione successiva della paziente, ossia definire l'operabilità, l'entità dell'intervento, la possibilità di effettuare un intervento con cito-riduzione ottimale, l'eventuale necessità di coinvolgere altri specialisti o l'indirizzamento alla terapia medica.[23]

Quando viene effettuata una valutazione ecografica preoperatoria da un'ecografista esperto seguendo questi criteri è molto raro sia necessario ricorrere ad ulteriori indagini di approfondimento; detto questo è lo stesso ecografista che in caso di non adeguata visibilità, sospetto coinvolgimento di sedi non indagabili (come ad esempio nel caso di riscontro di impianti metastatici a livello del peritoneo diaframmatico, versamento pleurico o linfadenomegalie sospette a livello sopraclaveare) indica la necessità di eseguire altri esami di imaging di completamento alla stadiazione.[10]

La risonanza magnetica è da considerarsi come esame di approfondimento in caso di tumori localmente avanzati nei quali si sospetta un'estensione a livello della parete pelvica (cioè quando è presente un'invasione del muscolo pelvico o un'invasione ossea). Questo tipo di coinvolgimento dovrebbe essere sospettato quando all'ecografia si riscontra che il tumore si trova entro 3 mm dalla parete laterale pelvica, è presente ostru-

zione dell'uretere oppure il decorso dei vasi iliaci è alterato dalla neoplasia. [24]

La PET o meglio ancora la TC-PET si sono dimostrate più efficienti della TC nella ricerca di metastasi a distanza.

Inoltre se l'aspetto ecografico della massa o il risultato dell'esame istologico eseguito su biopsia tru-cut suggeriscono l'origine extra-ovarica del tumore è mandatorio far eseguire alla paziente altri esami di approfondimento ad esempio colonscopia, gastroscopia.

L'ecografia si è dimostrata fondamentale non solo nelle fasi preoperatorie ma anche nel follow-up delle pazienti trattate. Se nella pratica clinica è già assodato che in caso di comparsa di sintomatologia o di rialzo del CA125 la prima cosa da fare è eseguire un'ecografia di controllo per valutare la possibile ripresa di malattia, gli studi più recenti dimostrano che anche nelle pazienti in follow up, completamente asintomatiche e senza nessuna alterazione dei livelli dei biomarker, l'esame ecografico si è dimostrato efficace nel rilevare la presenza di recidiva locale di malattia. Di conseguenza sarebbe ragionevole pensare ad un utilizzo più limitato della TC e della PET-TC nel follow up delle pazienti, che verrebbe riservato solo ai casi in cui l'esame ecografico risulti non completo o si sospetti una ripresa sistemica di malattia.[25]

CONCLUSIONE

In conclusione, l'ecografia attualmente è primo metodo di imaging nella caratterizzazione delle masse annessiali, sempre più diffusamente utilizzata come metodica di scelta per la valutazione dei compartimenti peritoneali e retroperitoneali e quindi, se adeguatamente eseguita permette di ottenere una completa stadiazione addominale. La mappatura delle sedi interessate dalla malattia è di fondamentale importanza nel planning preoperatorio, infatti la resezione completa del tumore al debulking iniziale è il fattore prognostico più importante per le pazienti con carcinoma ovarico avanzato ed è l'obiettivo principale dell'intervento chirurgico. Per operatori adeguatamente esperti inoltre l'ecografia offre la possibilità di identificare precocemente la recidiva ed effettuare biopsie ecoguidate.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Torre LA, Trabert B, DeSantis CE, Miller KD, Samimi G, Runowicz CD, Gaudet MM, Jemal A, Siegel RL. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018 ;68:284-96.
2. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 1993;329:1550-9.
3. Verleye L, Vergote I, Van Der Zee AG. Patterns of care in surgery for ovarian cancer in Europe. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36:108-14.
4. Woo YL, Kyrgiou M, Bryant A, Everett T, Dickinson HO. Centralisation of services for gynaecological cancers-a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* 2012;126:286-90.
5. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, Brawley OW, Wender RC. Cancer screening in the United States, 2017: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2017;67:100-21.
6. Lowry KP, Lee SI. Imaging and Screening of Ovarian Cancer. *Radiol Clin North Am.* 2017;55:1251-9.
7. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, Senkus E. ESMO Guidelines Committee. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol.* 2016; 27:103-110.

8. Fischerova D, Burgetova A. Imaging techniques for the evaluation of ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2014;28:697-720.
9. Network NCC. Ovarian cancer. In: *The NCCN guidelines*; 2013.
10. Fischerova D. Ultrasound scanning of the pelvis and abdomen for staging of gynecological tumors: a review. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011;38:246-66.
11. Fischerova D, Cibula D, Dundr P, Zikan M, Calda P, Freitag P, Slama J. Ultrasound-guided tru-cut biopsy in the management of advanced abdomino-pelvic tumors. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18: 833-7.
12. Zikan M, Fischerova D, Pinkavova I, Dundr P, Cibula D. Ultrasound-guided tru-cut biopsy of abdominal and pelvic tumors in gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36:767-72.
13. Timmerman D, Valentin L, Bourne T, Collins W.P, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: A consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2000; 16, 500-5.
14. Meys EMJ, Jeelof LS, Achten NMJ, Slangen BFM, Lambrechts S, Kruitwagen RFFPM, Van Gorp T. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017;49:784-92.
15. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, Wynants L, Van Holsbeke C, Epstein E, Franchi D, Kaijser J, Czekierdowski A, Guerriero S, Fruscio R, Leone FPG, Rossi A, Landolfo C, Vergote I, Bourne T, Valentin L. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016; 214,424-37.
16. Ameye L, Timmerman D, Valentin L, Paladini D, Zhang J, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Savelli L, Veldman J, Testa AC, Amant F, Van Huffel S, Bourne T. Clinically oriented three-step strategy for assessment of adnexal pathology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40:582-91.
17. Araujo K.G, Jales R.M, Pereira P.N, Yoshida A, De Angelo Andrade L, Sarian L.O, Derchain S. Performance of the IOTA ADNEX model in the preoperative discrimination of adnexal masses in a gynecologic oncology center. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;49:778-783
18. Meys E, Rutten I, Kruitwagen R, Slangen B, Lambrechts S, Mertens H, Nolting E, Boskamp D, Van Gorp T. Simple Rules, Not So Simple: The Use of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Terminology and Simple Rules in Inexperienced Hands in a Prospective Multicenter Cohort Study. *Ultraschall Med* 2017;38:633-41.
19. Fischerova D, Zikan M, Semeradova I, Slama J, Kocian R, Dundr P, Nemejcova K, Burgetova A, Dusek L, Cibula D. Ultrasound in preoperative assessment of pelvic and abdominal spread in patients with ovarian cancer: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017;49: 263 - 74.
20. Zikan M, Fischerova D, Semeradova I, Slama J, Dundr P, Weinberger V, Dusek L, Cibula D. Accuracy of ultrasound in prediction of rectosigmoid infiltration in epithelial ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2017; 50: 533-8.
21. Ahuja AT, Ying M. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. Review. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184:1691-9.
22. Fischerova D, Cibula D, Dundr P, Zikan M, Freitag P, Slama J, Calda P. The role of ultrasound in prediction of optimal vs suboptimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 32: 286.
23. Testa AC, Ludovisi M, Mascilini F, Di Legge A, Malaggesse M, Fagotti A, Fanfani F, Sa-lerno MG, Ercoli A, Scambia G, Ferrandina G. Ultrasound evaluation of intra-abdominal sites of disease to predict likelihood of suboptimal cytoreduction in advanced ovarian cancer: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2012;39:99- 105.
24. Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know. *Radiology* 2013;266:717-40.
25. Testa AC, Fruscella E, Ludovisi M, De Vincenzo R, Malaggesse M, Corrado G, Basso D, Scambia G, Ferrandina G. The role of sonographic examination in the follow-up of gynecological neoplasms. *Gynecol Oncol* 2005;99:696-703.