



Università degli Studi di Padova
Dipartimento di Scienze Ginecologiche e della Riproduzione Umana
Scuola di Specializzazione in Ginecologia e Ostetricia
Direttore Prof. Giovanni Battista Nardelli

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

E INFERTILITÀ

Presentazione di casi clinici

Dott.ssa Serena Manfè

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

DEFINIZIONE

Oggi ci si basa sui **criteri di Rotterdam (2003)**

2 dei seguenti criteri in aggiunta all'esclusione di disordini correlati:

1. **Oligo- o anovulazione**
2. **Segni di iperandrogenismo clinico e/o biochimico**
3. **Ovaie policistiche***



*presenza di:

12 o più follicoli per ovaio di 2-9 mm di \varnothing
e/o volume ovarico aumentato ($>10 \text{ cm}^3$)

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

DEFINIZIONE

Table 1. Recommended Diagnostic Schemes for Polycystic Ovary Syndrome by Varying Expert Groups

Signs and Symptoms*	National Institutes of Health Criteria [†] 1990 (both are required for diagnosis)	Rotterdam Consensus Criteria [‡] 2003 (two out of three are required for diagnosis)	Androgen Excess Society [§] 2006 (hyperandrogenism plus one out of remaining two are required for diagnosis)
Hyperandrogenism	R	NR	R
Oligoamenorrhea or amenorrhea	R	NR	NR
Polycystic ovaries by ultrasound diagnosis		NR	NR

Abbreviations: R, required for diagnosis; NR, possible diagnostic criteria but not required to be present

*All criteria recommend excluding other possible etiologies of these signs and symptoms and more than one of the factors present to make a diagnosis.

[†]Dunaif A, Givens JR, Haseltine FP, Merriam GR, editors. Polycystic ovary syndrome. Boston (MA): Blackwell Scientific Publications; 1992.

[‡]Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004;81:19–25.

[§]Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *Androgen Excess Society. J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4237–45.

^{||}Hyperandrogenism may be either the presence of hirsutism or biochemical hyperandrogenemia.

EPIDEMIOLOGIA

- Prevalenza nella popolazione **6-7%** (la maggior parte degli studi è tuttavia precedente alla definizione dei criteri di Rotterdam)

Royal College, December 2007

- **5-10%** delle donne in età fertile

ESHRE, March 2008

- PCOS è associata con **75%** dei disordini ovulatori che danno infertilità

Homburg R. et al., 2008

FENOTIPI DELLA PCOS (BASATO SUL CONSENSUS DI ROTTERDAM 2003)

- “Classico” (iperandrogenismo e anovulazione)
- Ovulatorio (iperandrogenismo ed ecografia)
- Normoandrogenico (anovulazione ed ecografia)



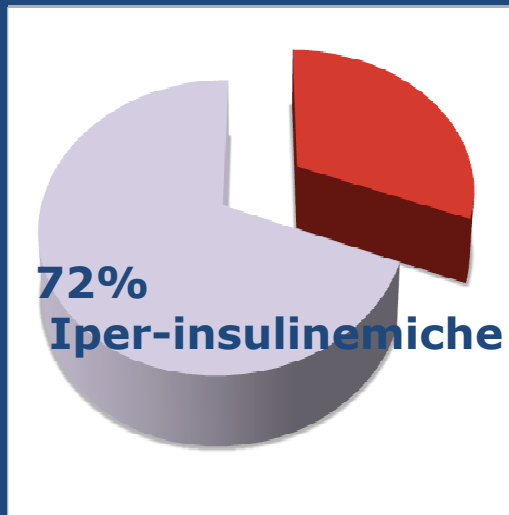
	Severe PCOS	Hyperandrogenism and chronic anovulation	Ovulatory PCOS	Mild PCOS
Periods	Irregular	Irregular	Normal	Irregular
Ovaries on ultrasonography	Polycystic	Normal	Polycystic	Polycystic
Androgen concentrations	High	High	High	Mildly raised
Insulin concentrations	Increased	Increased	Increased	Normal
Risks	Potential long-term	Potential long-term	Unknown	Unknown
Prevalence in affected women ^a	63%	7%	16%	16%

PCOS= polycystic ovary syndrome.

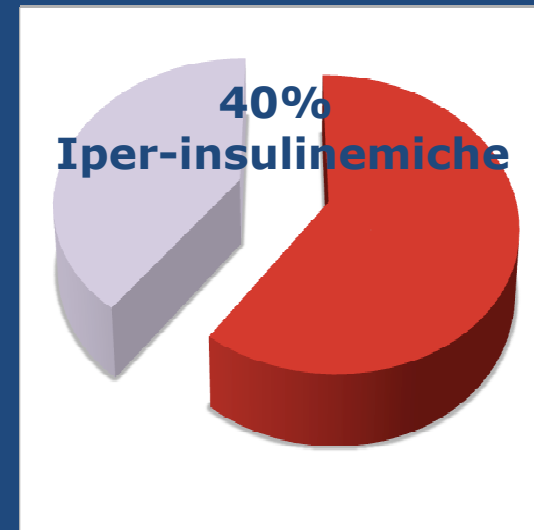
Table 1: Phenotypes for polycystic ovary syndrome based on 2003 Rotterdam criteria

ALTERAZIONI METABOLICHE NELLE DONNE CON PCOS

58% obese



42% non-obese



56% delle donne PCOS sono insulino-resistenti

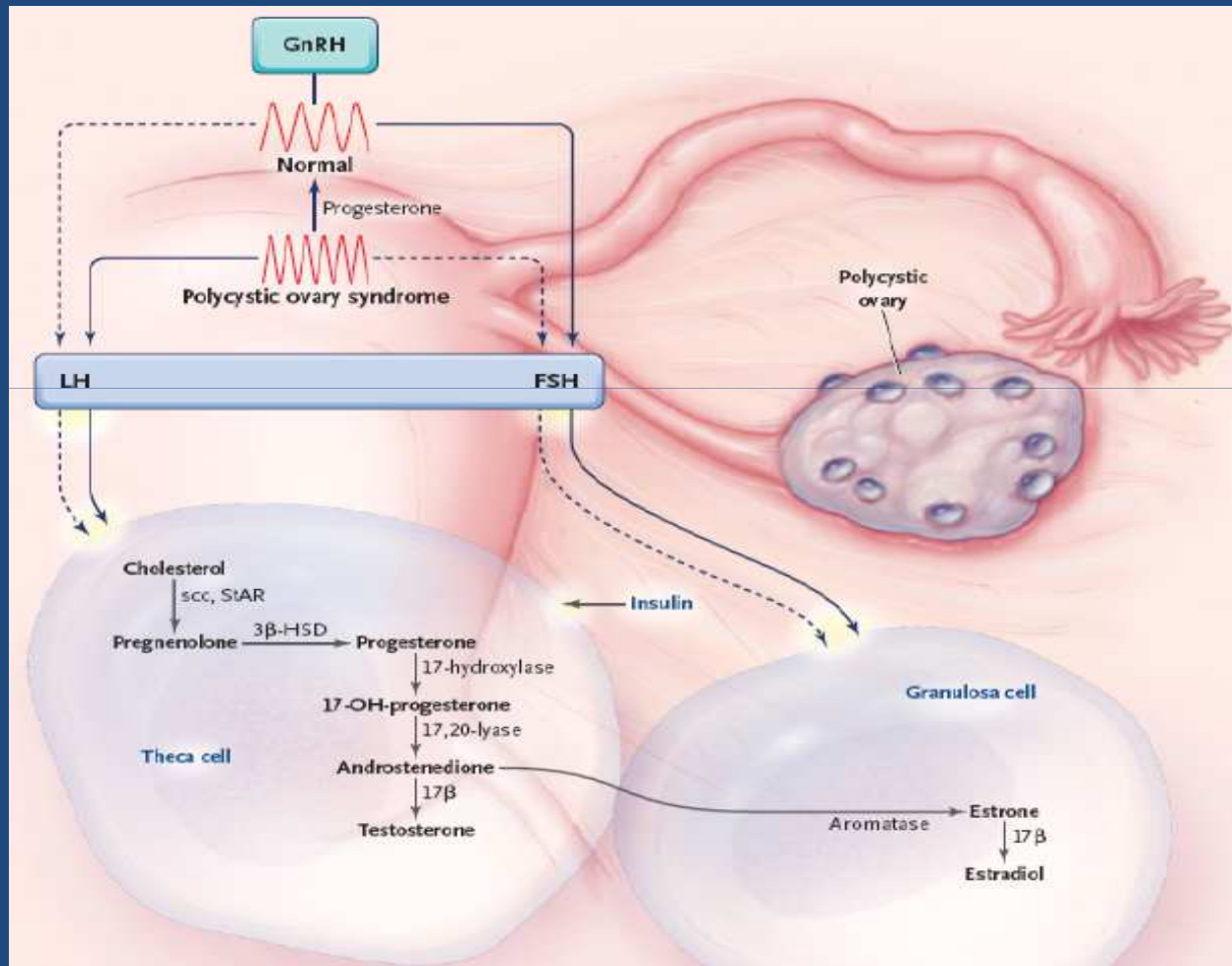
EZIOPATOGENESI

PATOLOGIA ETEROGENEA ED A PATOGENESI MULTIFATTORIALE

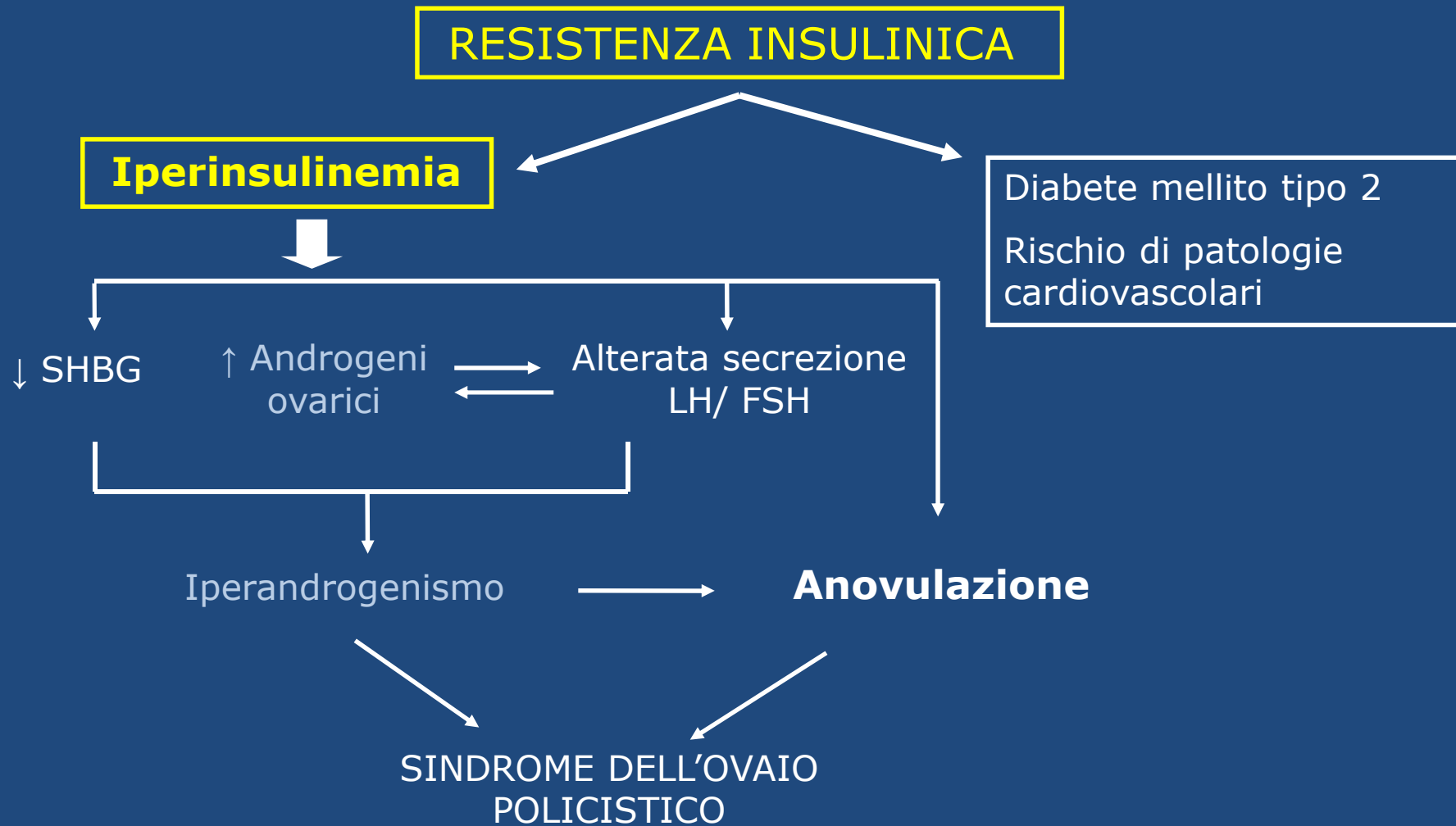
1. Alterata secrezione di GnRH e LH da parte dell'asse ipotalamo-ipofisario → ↑ androgeni ovarici
2. Difetto enzimatico ovarico (\pm surrenalico) della steroidogenesi → ↑ androgeni
3. Insulino resistenza responsabile di alterazioni metaboliche e riproduttive

Policistosi ovarica e infertilità: Presentazione di casi clinici

PATOGENESI: NELL'OVAIO e ...



...**PATOGENESI EXTRAOVARICA**



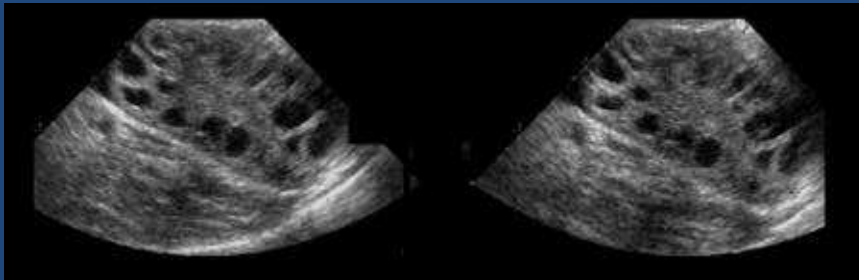
RELAZIONE TRA PCOS E INFERTILITA'

Nella PCO è presente una alterazione:

sia della **FOLLIKOLOGENESI** sia della **STEROIDOGENESI**



Blocco del normale sviluppo follicolare
e del raggiungimento della dominanza



A livello delle **CELLULE DELLA TECA**
A livello delle **CELLULE DELLA GRANULOSA**

↑ Rapporto LH/FSH
↑ Testosterone libero
↑ DHEAS
↓ SHBG



Alterazione del quadro ormonale

1° VISITA

Donna di 32 anni
nata in Pakistan

Uomo di 33 anni
nato in Pakistan

STERILITÀ SECONDARIA DA 4 ANNI



PS a termine nel 2005
2008 riferito test di gravidanza positivo

Anamnesi negative per patologie ed interventi chirurgici

ESAME OBIETTIVO GENERALE

- Peso 80 kg
- Altezza 160

BMI 31.25

- Irsutismo
- Acne



ANAMNESI GINECOLOGICA

Menarca a 14 anni
Attualmente cicli irregolari con Ritmo 40-50 giorni
Nega patologie ginecologiche né interventi



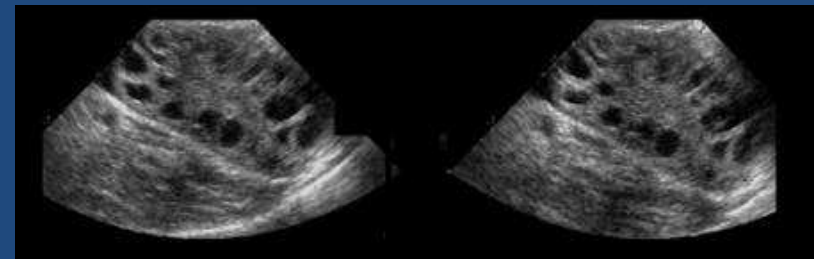
VALUTAZIONE ORMONALE

✓ TEST DI RISERVA OVARICA J₃ E CONTA DEI FOLLICOLI ANTRALI

Parametro	Valore
FSH J3	5,6 UI/l
LH J3	19,8 UI/L
17 β estradiolo	0,22 nmol/L
AMH	8,5 ug/ml
Testosterone	10 pmol/L (vn 00,6-11)
Androstenedione	13,5 pmol/L (vn 1,0-11,5)
DHEAS	3,9 umol/L (vn 0,9-11,7)
SHBG	21 nmol/L (vn 18-114)
TSH	1,57 UI/l
PRL	18 ng/ml

ECOGRAFIA TV

CU RVF a struttura regolare.
EE di spessore massimo 6 mm
Ovaie ad aspetto micropolicistico
contenenti ognuna > 20 follicoli
antrali





ALTRI ESAMI

✓ HSG: cavità regolare. Tube pervie bilateralmente

✓ OGTT (75 gr di glucosio)
PER INSULINA E GLUCOSIO

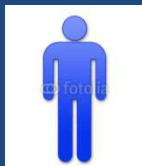
✓ HbA1c 5,5 % (v.n. 4-5.6%)



CONSULENZA DIABETOLOGICA

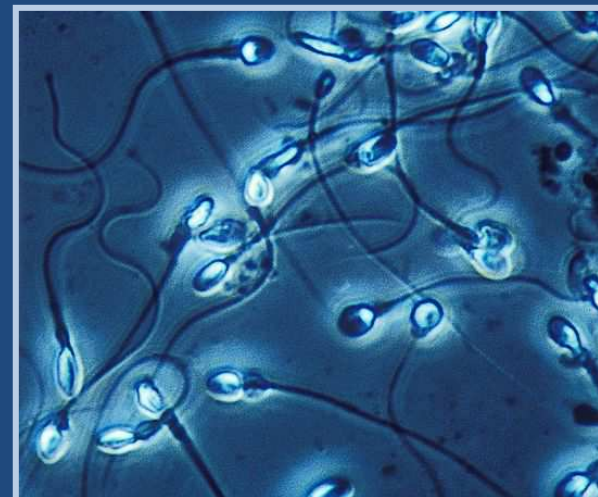
- Calo ponderale
- Metformina 850 mg X 2 VOLTE /DIE
- Controlli periodici

Costituente	Risultato	Unita'	Int. di Riferimento	Ris. Prec.
<u>PROVE FUNZIONALI</u>				
OGTT PER GLUCOSIO ED INSULINA				
P-GLUCOSIO				
0' (basale)	4,5	mmol/L	3,7 - 6,0	
alterata glicemia a digiuno:			6,1 - 6,9	
gravidanza:			3,7 - 5,1	
15'	8,0	mmol/L		
30'	9,9	mmol/L		
60'	* 10,7	mmol/L	3,7 - 7,8	
90'	9,6	mmol/L		
120'	7,4	mmol/L	2,0 - 7,8	
150'	3,1	mmol/L		
180'	* 2,8	mmol/L	3,7 - 7,8	
Nota: Sono stati somministrati 75 g di glucosio per OS secondo le indicazioni internazionali.				
S-INSULINA				
0' (basale)	8	mU/L	0 - 29,1	
15'	44,4	mU/L		
30'	* 85	mU/L		
60'	* 187	mU/L		
90'	* 204	mU/L		
120'	157	mU/L		
150'	43	mU/L		
180'	15	mU/L		



SPERMIOGRAMMA DIAGNOSTICO

Normozoospermia



Volume	3.5 ml	(v.r.* > 1.5 e 3.7)
Spermatozoi (milioni/ml)	46.5	(v.r.* > 15 e 73)
Spermatozoi totali (milioni)	153.4	(v.r.* > 39 e 225)
Motilità (%) PR-progressiva	33	(v.r.* PR > 32 e 55)
NP- non progressiva	15	(v.r.* PR+NP >40 e 61)
IM- assente	52	
Morfologia: forme tipiche (%)	10	(v.r.* > 4 e 15)
Assenza di anticorpi anti spermatozoo		

* Valori di riferimento: WHO 2010 relativi al 5° e 50° percentile della popolazione fertile

TRATTAMENTO

1. **CALO PONDERALE** PRIMA DI QUALSIASI ALTRO TRATTAMENTO
2. **RAPPORTI SESSUALI MIRATI** CON STIMOLAZIONE OVARICA
MEDIANTE **CLOMIFENE CITRATO**

1° tentativo con **CC 50 mg** dal 5° al 9° giorno del ciclo mestruale



~~Mancata ovulazione~~

2° tentativo con **CC 100 mg** dal 5° al 9° giorno del ciclo
mestruale



Monovulazione

Al controllo ecografico e ormonale al 13°
giorno: - E2 1,2 nmol/l
- 1 follicolo di 18 mm ovaio dx

GRAVIDANZA singola in regolare evoluzione

Ma non sempre è così facile.....

Donna di 25 anni nata in Kosovo

Uomo di 34 anni nato in Kosovo

STERILITÀ PRIMARIA DA UN ANNO

Anamnesi negative per patologie di rilievo ed interventi chirurgici

ANAMNESI GINECOLOGICA

Menarca a 17 anni

Attualmente cicli irregolari con Ritmo 60-90 giorni

ESAME OBIETTIVO GENERALE

Peso 68 kg

Altezza 170 cm →

BMI 23.5

Non segni di irsutismo, acne

2007 HSC operativa: rimozione subsetto uterino

2007 LPS diagnostica + SCS: pervietà tubarica destra, non passaggio di blu di metilene a carico della salpinge sinistra

1 anno fa due tentativi di stimolazione con CC 50 senza risposta



VALUTAZIONE ORMONALE

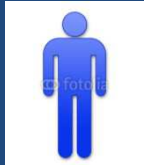
TEST DI RISERVA OVARICA J₃ E CONTA DEI FOLLICOLI ANTRALI

Parametro	Valore
FSH J3	4,4 UI/l
LH J3	11,7 UI/l
17 β estradiolo	0,20 nmol/l
AMH	10,1 ug/ml
Testosterone	Nella norma
Androstenedione	Nella norma
DHEAS	Nella norma
TSH	3,97 UI/L
PRL	10,5 ng/ml
OGTT x glucosio e insulina	Nella norma

ECOGRAFIA TV
CU AVF a struttura regolare.
EE di spessore massimo 5 mm
Ovaie ad aspetto micropolicistico
contenenti la destra 15 follicoli antrali
e la sinistra 18 follicoli antrali

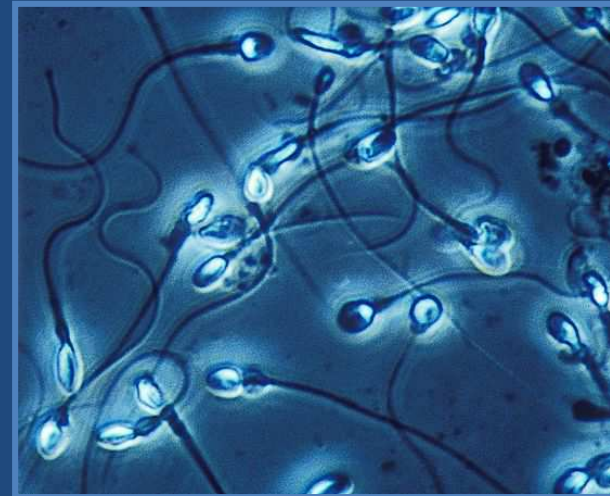
Ac anti tireoglobulina **131 UI/ml**
Ac anti tiro perossidasi **182 UI/ml**

CONSULENZA ENDOCRINOLOGICA



SPERMIOGRAMMA DIAGNOSTICO

Normozoospermia



Volume	4 ml	(v.r.* > 1.5 e 3.7)
Spermatozoi (milioni/ml)	95	(v.r.* > 15 e 73)
Spermatozoi totali (milioni)	380	(v.r.* > 39 e 225)
Motilità (%) PR-progressiva	44	(v.r.* PR > 32 e 55)
NP- non progressiva	17	(v.r.* PR+NP >40 e 61)
IM- assente	39	
Morfologia: forme tipiche (%)	21	(v.r.* > 4 e 15)
Assenza di anticorpi anti spermatozoo		

* Valori di riferimento: WHO 2010 relativi al 5° e 50° percentile della popolazione fertile

**1. RAPPORTI SESSUALI MIRATI CON STIMOLAZIONE OVARICA
MEDIANTE GONADOTROPINE**

STERILITA'		PRIMARIA		INIZIO STERILITA'		01.01.2004		LUNGHEZZA CICLO:		60-90																					
DIAGNOSI		DISOVULAZIONE		<input type="radio"/> OLIGOSPERMIA		<input type="radio"/> TERATOSPERMIA		<input type="radio"/> IMMUNOLOGICA		<input type="radio"/> ASTENOSPERMIA		<input type="radio"/> RETROGRADA		<input type="radio"/> IPOSPERMIA																	
STIMOLAZIONE		<input type="checkbox"/> Nessuna		<input checked="" type="checkbox"/> FSH-R		<input type="checkbox"/> HMG		<input type="checkbox"/> Analogo		MONITORAGGIO		<input checked="" type="checkbox"/> PE		<input type="checkbox"/> LH-U																	
		<input type="checkbox"/> Clomifene		<input type="checkbox"/> FSH-HP		<input type="checkbox"/> LH-R		<input type="checkbox"/> Antagonista				<input checked="" type="checkbox"/> US																			
G. CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
G. MESE																															
Far Gonad...			37	37	37	37	37	37	37	37	37	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	150	150	150	150	150	150				
Far																															
Far																															

DATA	GIORNO	E2 (nmol/l)	P (nmol/l)	LH (U/l)	US OVAIE										ENDO-METRIO	SCORE CERVICALE				HCG OVUL.	I		
					DESTRA					SINISTRA						Ape.	Quant.	Fil.	Crist.			Tot.	
10.02.11	8	0,18	1,83	5,8																			
14.02.11	12	0,16	1,1	6,3																			
18.02.11	16	0,24	1,55	8,6						1							pts	10,2					
21.02.11	19	0,36	1,08	6,9						1							pts	11,6					
24.02.11	22	0,21	1,51	7,8						pts							pts	9,6					
28.02.11	26	3,18	2,07	6,9						pts							pts	12					
02.03.11	28	7,1	3	16,1		1	2	1	3	1			1	1	1	1		14,4					



**PROTOCOLLO STEP UP
CONVENZIONALE**

Eccessiva risposta e
crescita follicolare



- 1. PLURIGEMELLARITA'**
- 2. RAPPORTI SESSUALI
PROTETTI
fino alla mestruazione
successiva**



**2.RAPPORTI SESSUALI MIRATI CON STIMOLAZIONE OVARICA
MEDIANTE CLOMIFENE CITRATO**

STERILITA'	PRIMARIA	INIZIO STERILITA'	01.01.2004	LUNGHEZZA CICLO:	60-90																									
DIAGNOSI	DISOVULVAZIONE		<input type="radio"/> OLIGOSPERMIA <input type="radio"/> TERATOSPERMIA <input type="radio"/> IMMUNOLOGICA <input type="radio"/> ASTENOSPERMIA <input type="radio"/> RETROGRADA <input type="radio"/> IPOSPERMIA																											
STIMOLAZIONE	<input type="checkbox"/> Nessuna <input checked="" type="checkbox"/> FSH-R <input type="checkbox"/> HMG <input type="checkbox"/> Analogo <input type="checkbox"/> Clomifene <input type="checkbox"/> FSH-HP <input type="checkbox"/> LH-R <input type="checkbox"/> Antagonista		MONITORAGGIO <input checked="" type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> LH-U <input checked="" type="checkbox"/> US																											
G. CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
G. MESE																														
Far Clomid...																														
Far																														
Far																														

DATA	GIORNO	E2 (nmol/l)	P (nmol/l)	LH (UIU)	US OVAIE										ENDO- METRIO	SCORE CERVICALE				HCG OVUL.	I																							
					DESTRA					SINISTRA						Ape.	Quant.	Fil.	Crist. Tot.																									
23.03.11	10	0,2	1,63	8,6																												pts					8,9							
31.03.11	18	0,16	1,76	8,9																													pts					12						

CLOMIFENE CITRATO 50 MG

CLOMIFENE CITRATO 100 MG

MANCATA RISPOSTA

**PAZIENTE CLOMIFENE
CITRATO RESISTENTE**

STERILITA'	PRIMARIA	INIZIO STERILITA'	01.01.2004	LUNGHEZZA CICLO:	60-90																									
DIAGNOSI	DISOVULVAZIONE		<input type="radio"/> OLIGOSPERMIA <input type="radio"/> TERATOSPERMIA <input type="radio"/> IMMUNOLOGICA <input type="radio"/> ASTENOSPERMIA <input type="radio"/> RETROGRADA <input type="radio"/> IPOSPERMIA																											
STIMOLAZIONE	<input type="checkbox"/> Nessuna <input type="checkbox"/> FSH-R <input type="checkbox"/> HMG <input type="checkbox"/> Analogo <input checked="" type="checkbox"/> Clomifene <input type="checkbox"/> FSH-HP <input type="checkbox"/> LH-R <input type="checkbox"/> Antagonista		MONITORAGGIO <input checked="" type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> LH-U <input checked="" type="checkbox"/> US																											
G. CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30
G. MESE																														
Far Clomid...																														
Far																														
Far																														

DATA	GIORNO	E2 (nmol/l)	P (nmol/l)	LH (UIU)	US OVAIE										ENDO- METRIO	SCORE CERVICALE				HCG OVUL.	I																		
					DESTRA					SINISTRA						Ape.	Quant.	Fil.	Crist. Tot.																				
05.05.11	11	0,17	1,75	7,6																																			
09.05.11	15	0,17	2,14	10,8																																			
12.05.11	18	0,17	1,92	12																																			

3. RAPPORTI SESSUALI MIRATI CON STIMOLAZIONE OVARICA
MEDIANTE GONADOTROPINE 2° tentativo

STERILITA'	PRIMARIA	INIZIO STERILITA'	01.01.2004	LUNGHEZZA CICLO:	60-90																										
DIAGNOSI	DISOVULVAZIONE		<input type="radio"/> OLIGOSPERMIA <input type="radio"/> TERATOSPERMIA <input type="radio"/> IMMUNOLOGICA <input type="radio"/> ASTENOSPERMIA <input type="radio"/> RETROGRADA <input type="radio"/> IPOSPERMIA																												
STIMOLAZIONE	<input type="checkbox"/> Nessuna <input checked="" type="checkbox"/> FSH-R <input type="checkbox"/> HMG <input type="checkbox"/> Analogo <input type="checkbox"/> Clomifene <input type="checkbox"/> FSH-HP <input type="checkbox"/> LH-R <input type="checkbox"/> Antagonista		MONITORAGGIO		<input type="checkbox"/> PE <input type="checkbox"/> LH-U <input type="checkbox"/> US																										
G. CICLO	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	
G. MESE																															
Far Gonad...					37	37	37	37	37	37	37	5	75	75	75	75	150	150	150	150	150										
Far Orgalut.																				0.2	0.2										
Far																															

DATA	GIORNO	E2 (nmol/l)	P (nmol/l)	LH (UIU)	US OVAIE										ENDO-METRIO	SCORE CERVICALE			HCG OVUL.	I										
					DESTRA					SINISTRA						Ape.	Quant.	Fil.			Crist.	Tot.								
10.06.11	9	0,17	1,52	4,5																										
15.06.11	14	0,29	1,84	6,5																										
17.06.11	16	0,29	1,62	6,9																										
20.06.11	19	2,88	2,26	8,1																										
22.06.11	21	5,80	2,6	6,1																										

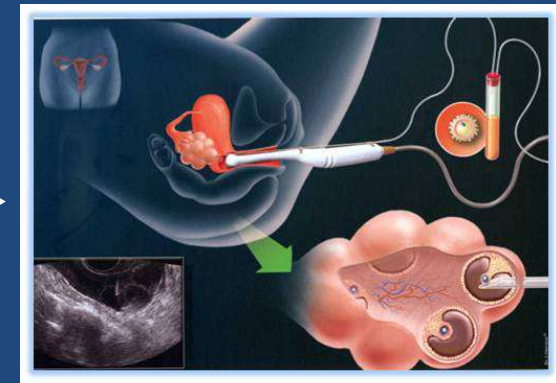


GIORNO	DATA	US	E2 (nmol/L)	P (nmol/L)	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	HCG (UI/L)	FARM.	NOTE ANAMNESTICHE	
1	02.06.11								Ciclo IUI convertito a FIVET	
3	04.06.11								BLOCCO IPOFISARIO MONITORAGGIO DATA 20.06.11 <input checked="" type="radio"/> PE <input type="radio"/> LH U GIORNO CICLO 19 <input type="radio"/> US MODO CORTO FARMACO Orgalutran VIA SOMMIN. SC	
9	10.06.11		0.17	1.5	4.5				STIMOLAZIONE Farmaco: GONAL-F <input checked="" type="radio"/> FSH-R <input type="radio"/> CICLO ARTIFICIALE <input type="radio"/> HMG-HP <input type="radio"/> NESSUNA	
14	15.06.11		0.29	1.8	6.5				INDUZIONE OVULAZIONE NOTE STIMOLAZIONE FARMACO <input checked="" type="radio"/> HCG <input type="radio"/> LH QUANTITA' 7500 VIA SOMM. <input checked="" type="radio"/> SC <input type="radio"/> IM	
16	17.06.11		0.29	1.6	6.9				PRELIEVO OVOCITARIO DATA 24.06.11 GIORNO CICLO 23 ORA 8:00	
18	20.06.11		2.88	2.3	8.1				TRANSFERT DATA 27.06.11 N. EMBRIONI 2 DURATA (min) 1 FACILITA' <input checked="" type="radio"/> FACILE <input type="radio"/> >1 TENTATIVO <input type="radio"/> PINZA <input type="radio"/> SANGUE COLLO <input type="radio"/> DILATAZIONE <input type="radio"/> SANGUE FUNDUS	
21	22.06.11		5.80	2.6	6.1				SOSTEGNO LUTEALE FARMACO <input type="radio"/> NESSUNO <input checked="" type="radio"/> PROGESTERONE <input type="radio"/> HCG QUANTITA' 200 / 12 VIA SOMM. <input type="radio"/> IM <input type="radio"/> SC <input checked="" type="radio"/> VAGINALE <input type="radio"/> PER OS NOTE	
ET+	DATA	US	Prog.	HCG						DECORSO 1 US GRAVIDANZA
14	11.07.11			1						0 MANCATA FECONDAZIONE DATA 1 MANCATO IMPIANTO N. SACCHI 2 GRAVIDANZA BIOCHIMICA N. EMBRIONI 3 ABORTO PRECOCE 4 ABORTO TARDIVO 5 GEU 6 MORTE IN UTERO 7 NASCITA 8 IVS 9 GRAVIDANZA EVOLUTIVA 10 MANCATO CLIVAGGIO 11 FRAMMENTAZIONE 12 SHOCONGELAMENTO 13 CONGELAMENTO OVOCITI 14 CONGELAMENTO (POLIPI)

TRATTAMENTO DI EMERGENZA:
CICLO CORTO CON ANTAGONISTA DEL GNRH

3. TRATTAMENTO DI 'EMERGENZA': FIVET CON PROTOCOLLO CORTO CON ANTAGONISTA DEL GNRH

GIORNO	6		7	
DATA	22.06.11			
	D	S	D	S
>20				
20				
18			1	
17			1	
16		1		
15		1		
14		4		
13		2	1	
12		1	2	
11		2		
10				
8				
6				
ENDOMETRIO (mm):	14			



Recuperati **6 cumuli ovocitari**.
Secondo decisione medica messi in fecondazione 3 ovociti



FIVET



2 ovociti fecondati
Trasferiti in 3 giornata **2 embrioni rispettivamente di 8 I e 8 II**



NO GRAVIDANZA

**2° TRATTAMENTO DI II LIVELLO: PROTOCOLLO CORTO CON
ANTAGONISTA DEL GNRH**

Monitoraggio ormonale

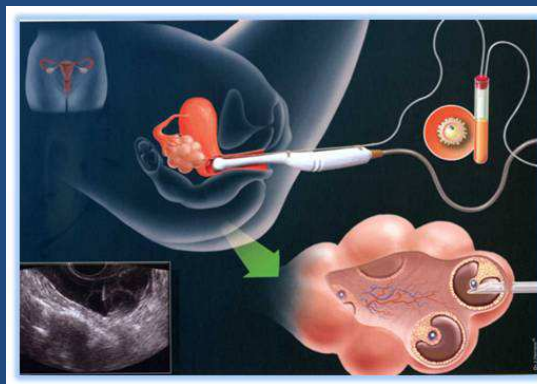
GIORNO	DATA	US	E2 (nmol/L)	P (nmol/L)	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	HCG (UI/L)	FARM.
1	01.02.12		0.05				1	75
								75
								75
								75
								75
	06.02.12		0.40	1.6	1.8			150
							ORG	150
							ORG	150
	09.02.12							150
	10.02.12		5.40	2.6	4.5		ORG	75
	11.02.12		7.20	2.7	4.9		ORG	75
							ORG	75
	13.02.12		6.20	2.4	4.4		ORG	OVITR

Induzione con hCG ricombinante.

Monitoraggio ecografico

GIORNO	6		7		8		9		10		11		12		13		14	
DATA	06.02.12								10.02.12				13.02.12					
	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
>20																		
20																		
18																		
17																		
16																1	1	
15																	1	
14										1						5	2	
13										1	1					1	3	
12										3						2	1	
11										2						1		
10										1						1	3	
8																		
6			10	15						7	8							
ENDOMETRIO (mm):	9.3								10.4				11.6					

2° TRATTAMENTO DI II LIVELLO: PROTOCOLLO CORTO CON
ANTAGONISTA DEL GNRH



Recuperati 2 cumuli oocitari messi in fecondazione con tecnica FIVET



1 solo ovocita fecondato

Trasferito in 2 giornata **1 embrioni di 4 cellule III**



NO GRAVIDANZA

**3° TRATTAMENTO DI II LIVELLO: PROTOCOLLO CORTO CON
ANTAGONISTA DEL GNRH**

Monitoraggio ormonale

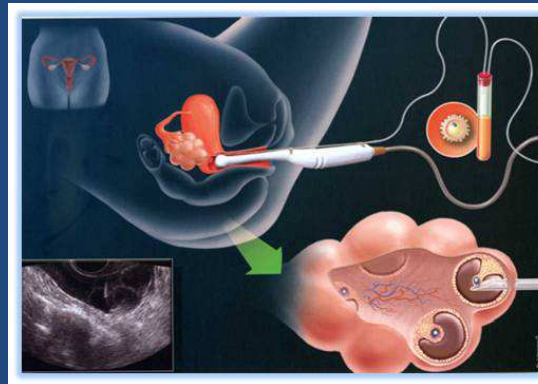
GIORNO	DATA	US	E2 (nmol/l)	P (nmol/l)	LH (UI/L)	FSH (UI/L)	HCG (UI/L)	FARM.
1	21.06.12							
2	22.06.12		0.09				1	75
								75
								75
6	26.06.12							75
7	27.06.12		0.17	1.2	3.9			150
								150
9	29.06.12		0.70	1.3	2.3			150
								150
12	02.07.12		5.30	2.1	8.8		ORG	150
							ORG	150
14	04.07.12		9.80	2.7	3.3		ORG	

Induzione con hCG ricombinante.

Monitoraggio ecografico

GIORNO	6		7		8		9		10		11		12		13		14	
DATA	27.06.12				29.06.12				02.07.12				04.07.12					
	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S	D	S
>20																		
20																		
18															1	1		
17															2			
16															1	1		
15															1	1		
14											1	1			2	1		
13																		
12											2							
11											3	1			3	2		
10											3	3				1		
8			15	10			15	10										
6																		
ENDOMETRIO (mm):	7.3				7.5				10.5				10.6					

**3° TRATTAMENTO DI II LIVELLO: PROTOCOLLO CORTO CON
ANTAGONISTA DEL GNRH**



Recuperati **10** cumuli ovocitari

Secondo decisione medica 5 ovociti messi in fecondazione con tecnica FIVET.

Decoronizzati 5: 1 in M2, 2 in MI, 1 VG, 1 degenerato



3 ovociti fecondati

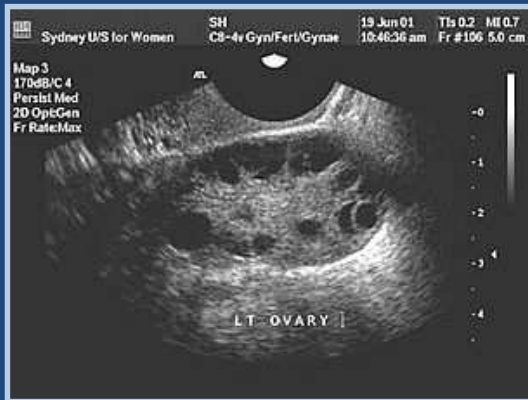
Trasferiti in 3 giornata **2 embrioni rispettivamente di 6 III e 6 III**

1 embrione non evolutivo

**NO
GRAVIDANZA**

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

PCOS E INFERTILITA': QUALI OBIETTIVI



- Diminuire il peso corporeo
- Ottenere l'ovulazione
- Raggiungere la maturazione endometriale
- Evitare la sindrome da iperstimolazione ovarica
- Evitare le gravidanze plurigemellari

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità:
Presentazione di casi clinici

PCO E INFERTILITA': TRATTAMENTI

"CONSENSUS SUL TRATTAMENTO DELL'INFERTILITÀ
CORRELATA ALLA PCOS"

The Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group
2-3 Marzo 2007, Thessaloniki, Grecia*

1. Calo del peso
2. Clomifene Citrato
3. Gonadotropine esogene o Chirurgia ovarica in LPS
4. Fertilizzazione *in vitro* (IVF)

? IUI

± Insulino-sensibilizzanti (Metformina)

± Inibitori delle aromatasi

*ESHRE= European Society for Human Reproduction and Embriology
ASRM= American Society for Reproductive Medicine

Padova, 19 dicembre 2012

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità:
Presentazione di casi clinici

**First-line
therapy**

MODIFICAZIONI STILE DI VITA E DIMINUZIONE PESO CORPORERO

PERCHE'

Una **perdita del 5% del peso corporeo:**

- ✓riduce l'irsutismo e l'acne,
- ✓ripristina la regolarità mestruale e l'ovulazione,
- ✓protegge dal diabete tipo 2 e migliora la dislipidemia.



COME

- ✓Dieta ipocalorica (\downarrow 500 Kcal/die e riduzione della componente glucidica)
- ✓Esercizio fisico
- ✓Uso di farmaci (*Statine /Orlistat* \rightarrow blocco intestinale dell'assorbimento dei grassi,
Sibutramina \rightarrow soppressione dell'appetito)
- ✓Chirurgia bariatrica (BMI>35 e tentativi di dieta falliti negli ultimi 3 aa;
linee guida della FDA)

The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008
ACOG Practice Bulletin n 108, 2009

Padova, 19 dicembre 2012

INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

CLOMIFENE CITRATO

Trattamento di prima scelta per l'induzione dell'ovulazione in donne con anovulatorietà e PCOS

Meccanismo d'azione: compete con i recettori specifici a livello ipotalamo-ipofisario, inibendo il feed-back negativo E2 → ↑ FSH

Dose e durata: 50 → 150 mg/die a partire dal II-V giorno per 5 giorni, per 6 cicli al massimo

Risultati: cicli ovulatori nel 75-80% delle pazienti ←
pregnancy rate per ciclo 22%
tasso di nati vivi **50-60%** (6 cicli ovulatori)
incidenza di aborti spontanei 40%
tasso di gravidanze multiple < 10%

Problemi: effetto antiestrogenico a livello endometriale, cervicale, ovocitario

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

METFORMINA
850mg 2v/die oppure 500mg 3v/die

MECCANISMO D'AZIONE

- ✓ Abbassa i valori glicemici (senza causare ipoglicemia), aumentando la sensibilità all'insulina a livello epatico e muscolare
- ✓ Riduce l'insulino-resistenza e la produzione di insulina
- ✓ Riduce gli androgeni ovarici
- ✓ Regolarizza il ciclo mestruale
- ✓ Induce l'ovulazione
- ✓ Incrementa la pregnancy rate

- **ovulazione 60%** in 3-6 mesi (non dati sulla % di gravidanza)
- **+ CC: ovulazione 66%; gravidanza 34%**
- pz resistenti a CC: **40% ovulazione; 25% gravidanza***

PROBLEMI: Studi osservazionali e solo su pazienti obese.

Effetti secondari (nausea, vomito, diarrea) che inducono ad abbandonare il trattamento.

*Costello MF, Eden JA, A systemic review of the reproductive system effects of metformin in patients with PCOS. *Fertil Steril* 2003;79:1-13.

METFORMINA

The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008:

- ✓ Uso della Metformina alle pz con intolleranza glucidica
- ✓ Minor efficacia Met formina da sola rispetto al CC nell'indurre l'ovulazione
- ✓ **Non** evidenti vantaggi dell'aggiunta di Metformina a CC, a meno che non ci sia **BMI>35** o una **resistenza al CC**

Review. The Cochrane Library 2008, issue 3; Sinawat S et al.:

- ✓ Non è ancora chiaro quale sia il regime migliore di pretrattamento con Metformina prima di iniziare il CC:

Short-course
(< 4 weeks)



Long-course
(≥ 4 weeks)

LAPAROSCOPIC OVARIAN DRILLING (LOD)

INDICAZIONI:

donne infertili con pcos, resistenti al CC che presentano elevati livelli di LH

Mediante diatermocoagulazione o vaporizzazione laser per via laparoscopica
(4-10 prelievi di 2-4 mm di profondità; >10=POF)

FATTORI PROGNOSTICI POSITIVI: LH > 10 U/L,
normale BMI,
durata della sterilità < 3 anni

Meccanismo non ancora chiarito, ma associato con ↓ androgeni, modificazione della secrezione di gonadotropine ed estrogeni.

VANTAGGI: alto tasso di successo
risposta prolungata
nascite multiple
↓ { OHSS
dose e durata dell'induzione dell'ovulazione

SVANTAGGI: formazione di aderenze
richiede chirurgia
1/3 richiede farmaci per l'ovulazione
meno successo nelle fumatrici (25%
vs 95%)

LAPAROSCOPIC OVARIAN DRILLING (LOD)

- ✓ Ovulation rate 84% , **pregnancy rate 56% a 1 anno da LOD**
Pregnancy rate 38% da 1 a 9 anni da LOD
Se mancata ovulazione a 2-3 mesi→ somministrazione di CC e se mancata risposta basse dosi di FSH

Homburg R., Best Practice and Research Cl Ob and Gyn 2008

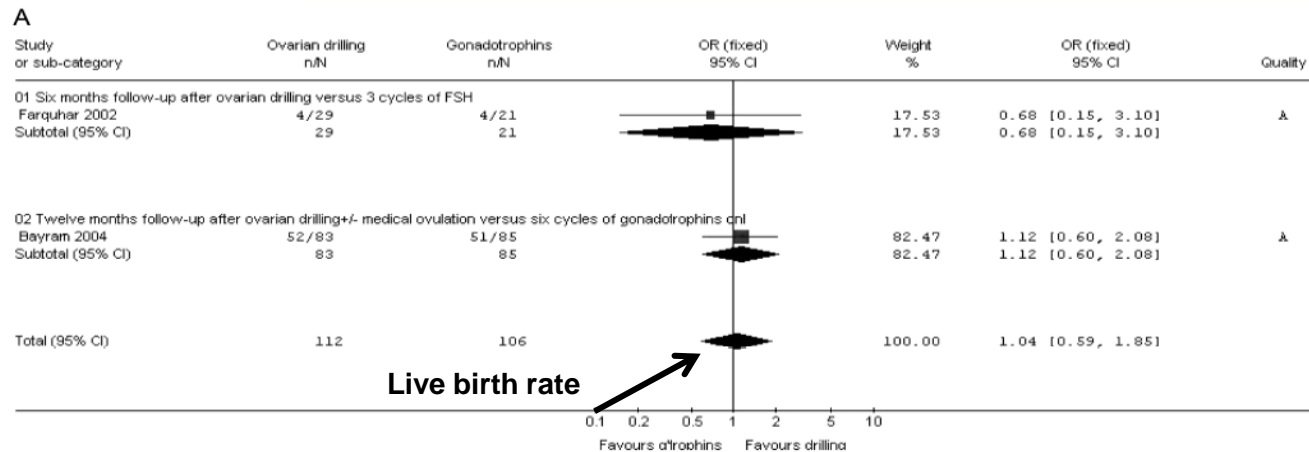
- ✓ Il **50%** di queste pazienti avrà bisogno di una terapia adiuvante: dopo 12 settimane di anovulatorietà considerare la somministrazione di CC

The Thessaloniki ESHRE/ASRM, Fert Ster March 2008

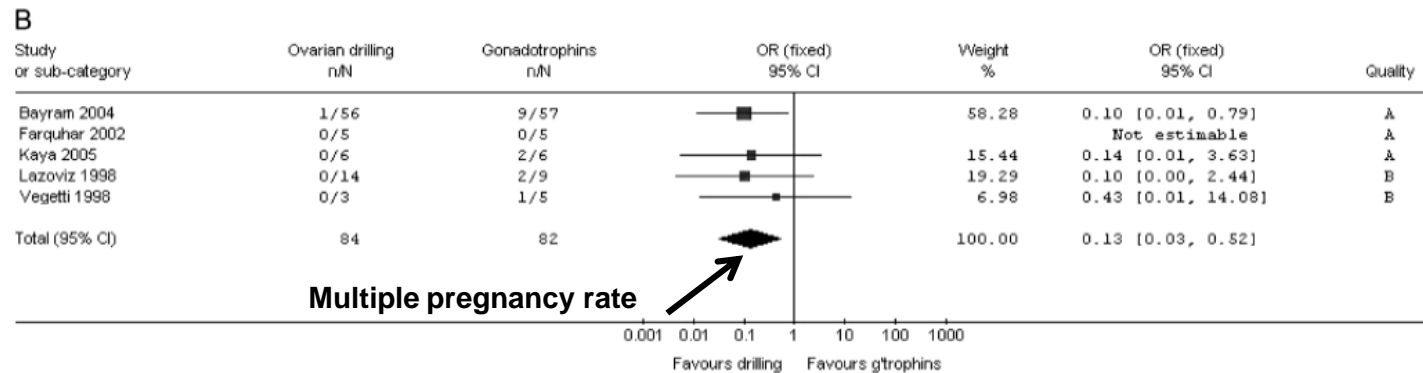
- ✓ Migliora la regolarità mestruale, la performance riproduttiva ed agisce positivamente a livello endocrino (↓ LH, T, Δ4A, androgeni liberi fino a 9 anni da LOD)

Saleh A.M., Khalil H.S.,Acta Obst Gynec Scand 83, 2004

Drilling ovarico versus gonadotropine



Footnotes: Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.35$, $\text{df} = 1$ ($p = 0.55$), $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 0.14$ ($p = 0.89$)



Footnotes: Test for heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 0.35$, $\text{df} = 3$ ($p = 0.91$), $I^2 = 0\%$
Test for overall effect: $Z = 2.89$ ($p = 0.91$)

INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

GONADOTROPINE ESOGENE

- ✓ Induzione dell'ovulazione nelle pazienti che **non** rispondono a CC o CC+metformina

MA

- ✓ difficoltà nel controllare il numero di follicoli prodotti
- ✓ attenta valutazione del regime di stimolazione ormonale più appropriato

PROTOCOLLI DI INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

Protocollo step-up convenzionale: dose iniziale di FSH bassa e suo incremento ogni 7 giorni

Protocollo step-up a basse dosi: dose iniziale di FSH bassa e suo incremento ogni 14 giorni

Protocollo step-down

GONADOTROPINE ESOGENE A CONFRONTO

Protocollo step-up convenzionale

75 UI ogni 5-7 gg

gravidanze	20%
gravidanze gemellari	22%

Protocollo chronic low-dose

↑ minimo ogni 7-14 gg

gravidanze	33,3%
gravidanze gemellari	14%

Protocollo step-down

150 UI e ↓ con follicolo dominante

cicli monofollicolari	32%
ovulazione	51,3%

Protocollo chronic low-dose

↑ minimo ogni 7-14 gg

cicli monofollicolari	68%
ovulazione	70,3%

Hedon et al. 1998, Cristin-Maitre et al. 2003

➔ IL PROTOCOLLO **CHRONIC LOW-DOSE** SEMBRA ESSERE IL MIGLIORE IN TERMINI DI % DI OVULAZIONE, DI GRAVIDANZE OTTENUTE, RIDUCENDO IL RISCHIO DI OHSS E DI GRAVIDANZE MULTIPLE.

INDUZIONE DELL'OVULAZIONE

GONADOTROPINE ESOGENE

- ✓ Dose di partenza raccomandata 37.5/75 UI
- ✓ Protocollo chronic low-dose come prima linea di trattamento
- ✓ Incremento della dose del 50% (e NON raddoppio della dose)
- ✓ Controllo intensivo della crescita follicolare multipla



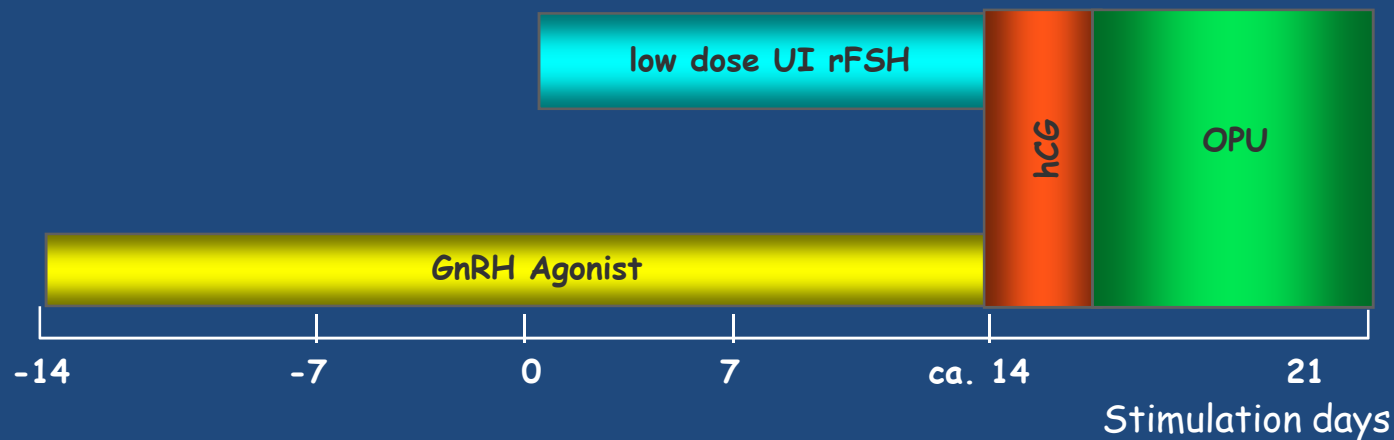
IN PRESENZA DI > 3 FOLLICOLI > 14 MM

- ✓ Cancellare il ciclo
- ✓ Passare a IVF
- ✓ Aspirare i follicoli soprannumerari

GONADOTROPINE ESOGENE E IVF

✓ Per i trattamenti di fertilizzazione in vitro possono essere utilizzati protocolli differenti:

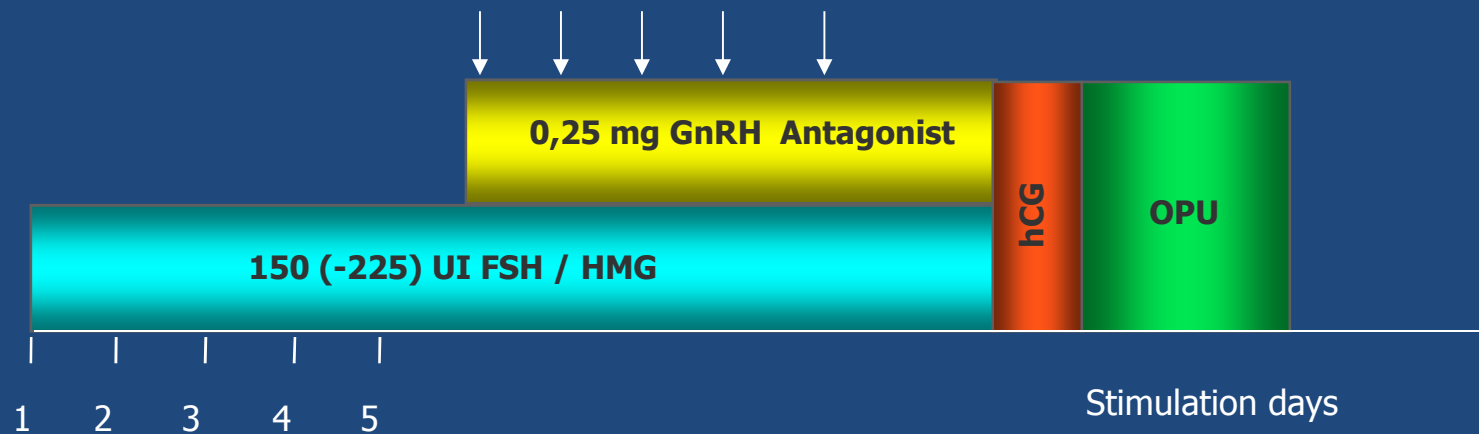
- LONG-PROTOCOL (ANALOGHI GNRH)



✓ Le gonadotropine utilizzate possono essere r-FSH, hp-FSH e hMG.

GONADOTROPINE ESOGENE E IVF

- SHORT-PROTOCOL (ANTAGONISTI DEL GNRH)



Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

GONADOTROPINE ESOGENE E IVF

Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 683–689, 2010
Advanced Access publication on December 15, 2009 doi:10.1093/humrep/dep436

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT)

Trifon G. Lainas¹, Ioannis A. Sfontouris¹, Ioannis Z. Zorzovilis¹, George K. Petsas¹, George T. Lainas¹, Efthymia Alexopoulou², and Efstratios M. Kolibianakis^{3,4}

¹Eugonia-Iatriki Erenva IVF Center, Athens, Greece ²2nd Department of Radiology, Medical School, University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece ³Unit for Human Reproduction, Aristotle University of Thessaloniki, Skoufa 5 Str, Pilea, Thessaloniki 55535, Greece

⁴Correspondence address. Fax: +30-2310-821420; E-mail: estrati.kolibianakis@gmail.com

Nel protocollo con GnRH antagonista si ha una **significativa diminuzione:**

- Giorni di trattamento
- Dose di FSH utilizzato
- Concentrazione di E2 all'induzione

Table II Ovarian stimulation characteristics and hormonal data on the day of hCG in the GnRH agonist and antagonist group

	Agonist group (n = 110)	Antagonist group (n = 110)	P-value
Stimulation period (days)	12 (10–12)	10 (9–11)	0.001
Total FSH (IU)	1850 (1370–2480)	1575 (1306–2212)	0.019
Number of oocytes retrieved	27 (20–33)	28 (20–36)	0.289
Mature oocytes (in ICSI patients)	18 (11–25)	21 (10–26)	0.604
Type of fertilization, n (%; 95% CI)			
IVF	58 (52.7, 43.4–62.0)	52 (47.3, 38.0–56.6)	0.578
ICSI	38 (34.5, 25.6–43.4)	39 (35.5, 26.6–44.4)	
IVF + ICSI	14 (12.7, 6.5–18.9)	19 (17.3, 10.2–24.4)	
Fertilization rate (%)	53.3 (40.6–68.5)	55.0 (38.9–66.7)	0.795
Within IVF	62.2 (47.7–74.7)	64.0 (50.0–71.1)	0.959
Within ICSI	45.5 (41.2–56.5)	46.9 (34.4–57.1)	0.962
Within ICSI + IVF	42.0 (32.1–56.6)	44.8 (38.4–60.5)	0.414
E ₂ concentration on hCG day (pg/ml)	2850 (1994–3585)	2144 (1533–2977)	0.004
PRG concentration on hCG day (ng/ml)	1.1 (0.7–1.4)	1.1 (0.9–1.4)	0.185
Number of embryos transferred	3 (2–4)	3 (2–3.5)	0.297
Embryo transfer day (Day 3/Day 2)	75/35	72/38	0.668
Cycle/embryo transfer cancellations	5 (4.5%)	4 (3.6%)	0.734

Statistical differences were calculated using the non-parametric Mann–Whitney test, except for 'type of fertilization' where the χ^2 test was used. Values are expressed as medians (lower-upper quartiles) unless stated otherwise. P-values in bold indicate statistical significance. PRG, progesterone.

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

GONADOTROPINE ESOGENE E IVF

Human Reproduction, Vol.25, No.3 pp. 683-689, 2010
Advanced Access publication on December 15, 2009 doi:10.1093/humrep/dep436

human
reproduction

ORIGINAL ARTICLE *Infertility*

Flexible GnRH antagonist protocol versus GnRH agonist long protocol in patients with polycystic ovary syndrome treated for IVF: a prospective randomised controlled trial (RCT)

Trifon G. Lainas¹, Ioannis A. Sfontouris¹, Ioannis Z. Zorzovilis¹, George K. Petsas¹, George T. Lainas¹, Efthymia Alexopoulou², and Efstratios M. Kolibianakis^{3,4}

¹Eugonia-Iatriki Erevna IVF Center, Athens, Greece ²2nd Department of Radiology, Medical School, University of Athens, Attikon University Hospital, Athens, Greece ³Unit for Human Reproduction, Aristotle University of Thessaloniki, Skoufa 5 Str, Pilea, Thessaloniki 55535, Greece ⁴Correspondence address. Fax: +30-23 10-821420; E-mail: stratis.kolibianakis@gmail.com

Nessuna differenza in termini di pregnancy rate

Table III Achievement of pregnancy in the GnRH agonist and antagonist groups

	Agonist group (n = 110)	Antagonist group (n = 110)	Difference % (95% CI)	P (Fisher's exact test)
Biochemical pregnancy, % (n)	68.2 (75)	62.7 (69)	5.5 (-7.0 to +17.9)	0.479
Clinical pregnancy, % (n)	61.8 (68)	52.7 (58)	9.1 (-3.9 to +22.0)	0.220
Ongoing pregnancy, % (n)	50.9 (56)	47.3 (52)	3.6 (-9.6 to +16.8%)	0.686

Table V OHSS occurrence in the GnRH agonist and antagonist groups

OHSS % (n)	Agonist group (n = 110)	Antagonist group (n = 110)	Difference (95% CI)	P-value (chi-square)
I	34.5 (38)	55.5 (61)	-21.0 (-33.8 to -8.1)	0.006
II	60.0 (66)	40.0 (44)	20.0 (+7.1 to +32.9)	
III	5.5 (6)	4.5 (5)	1.0 (-9.2 to +11.2)	

I, none or mild OHSS; II, moderate and severe OHSS treated at an outpatient level; III, critical OHSS requiring patient hospitalization. P-values in bold indicate statistical significance.

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

GONADOTROPINE ESOGENE E IVF

Human Reproduction Update, Vol.12, No.2 pp. 159-168, 2006
Advance Access publication October 27, 2005

doi:10.1093/humupd/dmi045

GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis

G.Griesinger^{1,3}, K.Diedrich¹, P.Devroey² and E.M.Kolibianakis²

- ✓ La somministrazione di un **bolo di GnRH agonista** induce il rilascio di LH a livello ipofisario molto simile al picco preovulatorio
- ✓ Bolo di GnRH agonista come **alternativa al hCG** nell'induzione dell'ovulazione nei cicli stimolati
- ✓ Possibile utilizzo **solo nei cicli con GnRH antagonisti**

L'utilizzo del GnRH agonista nell'induzione dell'ovulazione invece del hCG, consiste in una **misura di prevenzione per l'OHSS** nelle pazienti a rischio

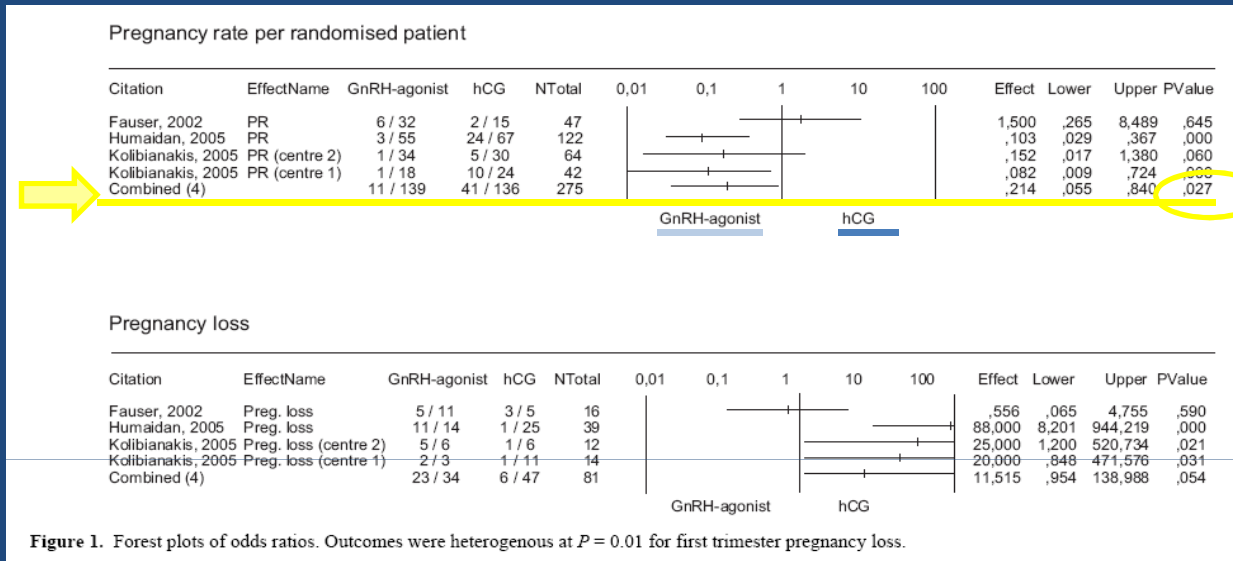
Balash et al 1994, Kol et al 1996, Lewit et al 1996

Padova, 19 dicembre 2012

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

GnRH agonist for triggering final oocyte maturation in the GnRH antagonist ovarian hyperstimulation protocol: a systematic review and meta-analysis

G.Griesinger^{1,3}, K.Diedrich¹, P.Devroey² and E.M.Kollihanakis²



L'UTILIZZO DEI GNRH
AGONISTI SI ASSOCIA AD
UNA SIGNIFICATIVA
DIMINUIZIONE DELLA
CLINICAL PREGNANCY RATE
($p = 0,03$)

NON DIFFERENZE STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVE IN TERMINI DI:

- ✓ Numero di ovociti recuperati
- ✓ Percentuale di ovociti in MII
 - ✓ Fertilization rate
 - ✓ Qualità degli embrioni

**PROBLEMATICHE “PARTICOLARI” NELLE PAZIENTI
PCOS CHE SI SOTTOPONGONO AD IVF**

- Ipostimolazione, sovrastimolazione e, principalmente, OHSS più frequenti
- Esagerato sviluppo follicolare multiplo con alti tassi di 17β estradiolo che possono comportare **scarsa qualità degli ovociti**, con conseguente diminuzione del tasso di impianto
- LH elevato che determina:
 - scarsa qualità ovocitaria
 - scarsa qualità embrionaria
 - basso tasso d'impianto
 - aumento dell'incidenza di aborti
- **l'iperinsulinemia** peggiora la condizione determinando un aumento degli androgeni e dell'LH

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

QUALITA' OVOCITARIA

	<i>pcos</i>	<i>controlli</i>	<i>p</i>
ovociti immaturi	13.8%	5.8%	<0.0002
fertilization rate	52.0%	60.8%	<0.02

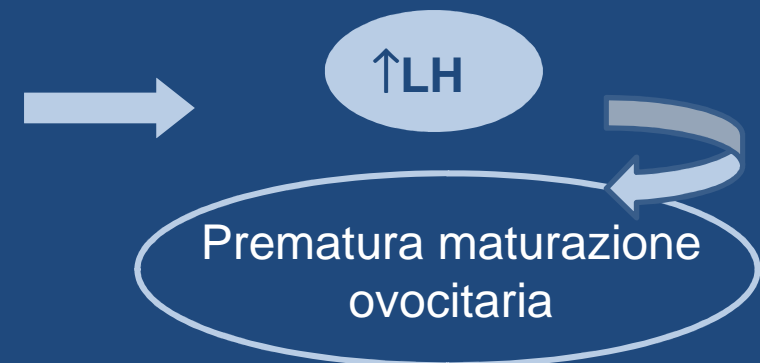
Plachot M. et al, Gyn Obs & Fert, 2003

	<i>PCOS</i>	<i>controlli</i>	<i>p</i>
ovociti totali	14.1±5.7	12.4 ±4.9	<0.05
ovociti MII	12.1 ±5.2	10.5 ±4.4	<0.05
fertilization rate	63.2%	72.5%	NS
abortion rate	31%	14%	<0.05

Banchita S. et al, Arch Gyn Obs, 2008

- MAGGIOR NUMERO DI OVOCITI IMMATURI
- ↓ TASSO DI FECONDAZIONE

MA



- MAGGIORE NUMERO DI OVOCITI RACCOLTI AL PICK-UP

NOVITA' IN AMBITO DI PCO

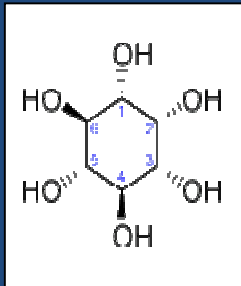
1. Ruolo dell'AMH (Ormone anti mulleriano)



2. PCOS e stress ossidativo



la nostra esperienza



3. Nuove prospettive terapeutiche



AMH (ormone anti Mulleriano)

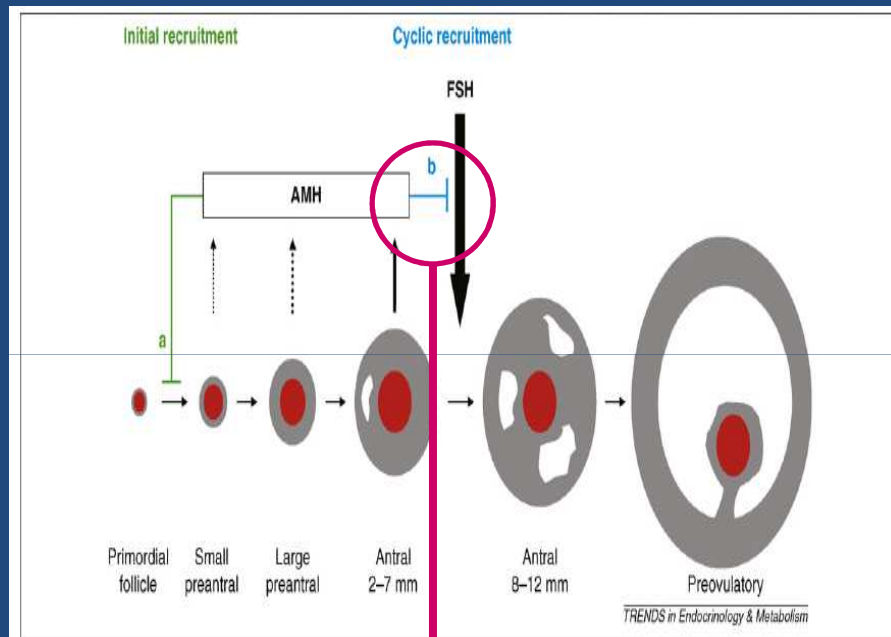
- L'Anti-Müllerian Hormone è un membro della famiglia dei transforming growth factor- β (TGF- β).
- Si tratta di un ormone glicoproteico (140 kDa) prodotto dalle cellule della granulosa dei follicoli ovarici preantrali (primari e secondari) ed antrali iniziali e dalle cellule di Sertoli testicolari.*
- AMH regola l'attività ovarica e la steroidogenesi follicolare.
- Negli ultimi anni l'AMH è stato studiato, soprattutto in qualità di **marker di riserva ovarica**.
- Alcuni recenti studi hanno ipotizzato un utilizzo quale predittore di risposta e di successo ai trattamenti di IVF e del grado di maturità degli ovociti

prospettive future





AMH (ormone anti Mulleriano)



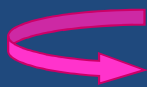
Quando il follicolo si differenzia da primordiale ai primi stadi, inizia la produzione di AMH che continua fino a quando il follicolo ha raggiunto lo stadio medio-antrale con un diametro di 2-6 mm.

I follicoli antrali sono probabilmente la fonte principale perché hanno un numero maggiore di cellule della granulosa rispetto ai pre-antrali e un maggior apporto ematico.

Il follicolo antrale cessa di produrre AMH quando raggiunge la dominanza.

Il numero di follicoli antrali è direttamente correlato con il pool di follicoli primordiali.

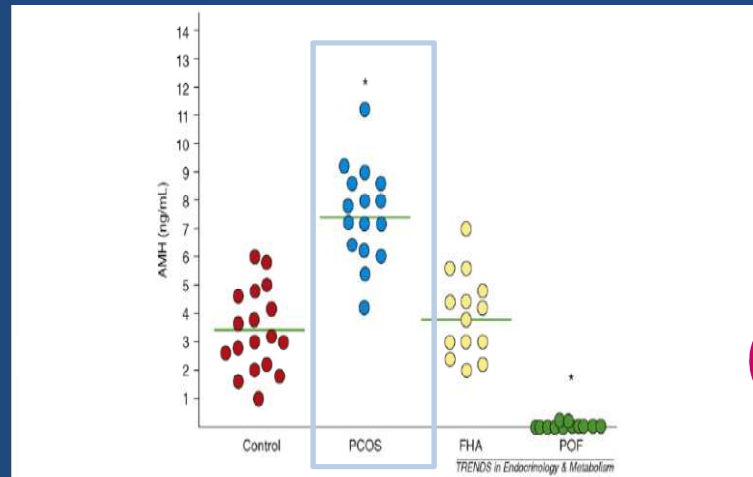
Nell'ovaio, l'AMH ha effetto inibitorio sul reclutamento dei follicoli primordiali così come sulla risposta all'FSH da parte dei follicoli in crescita.



**Possibile meccanismo mediante il quale l' AMH
interferisce con l'anovularietà**



AMH (ormone anti Mulleriano) e PCO



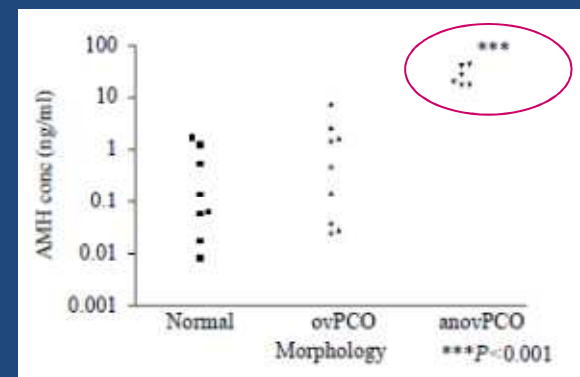
I livelli sierici di AMH nelle pazienti con PCO sono **2-3 volte maggiori** rispetto ai controlli*

La concentrazione media di AMH nelle cellule della granulosa di pazienti **PCO anovulatorie** è **maggiore** della concentrazione in ovaie normali ma anche in PCO ovulatorie^o

Elevati livelli sierici di AMH



ANOVULARIETA'



*La marca et al. Serum anti-mullerian hormone levels i women with secondary amenorrhoea. 2006

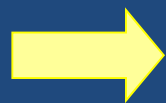
PCO e STRESS OSSIDATIVO

Un aumento dello stress ossidativo è stato riscontrato in
varie patologie **ginecologiche** e **non ginecologiche**

ENDOMETRIOSI

DIABETE MELLITO
OBESITA'

Condizione associate a PCO



Recenti studi hanno dimostrato un aumento dello stress ossidativo in pazienti insulino resistenti con PCO*

Alcuni studi **in vitro** hanno dimostrato come lo stress ossidativo è coinvolto nella patogenesi dell'insulino resistenza e dell'iperandrogenismo in pazienti con PCO

COME PUO' ESSERE INDAGATO LO STRESS OSSIDATIVO NELLA PCO ?

PCO e STRESS OSSIDATIVO

PRESUPPOSTI



- precedenti studi in vitro hanno dimostrato come negli eritrociti umani lo stress ossidativo modula lo stato fosforilativo delle proteine di membrana con un incremento del livello di **Tyr-fosforilazione delle proteine banda 3**, correlato ad un **abbassamento del glutathione cellulare***
- precedenti studi su pazienti endometriosiche in cui è stato dimostrato un aumento dello stress ossidativo a livello eritrocitario[°]
- presenza di aumentato stress ossidativo anche nelle pazienti PCO

***Bordin L et al** Band 3 tyr-phosphorylation in normal and glucose-6-phosphate dehydrogenase-deficient human erythrocytes. Mol Membr Biol. 2005

[°] **Bordin L, Armanini D** Evaluation of erythrocyte band 3 phosphotyrosine level, glutathione content, CA-125, and human epididymal secretory protein E4 as combined parameters in endometriosis Fertil Steril. 2010 Oct

PCO e STRESS OSSIDATIVO A LIVELLO ERITROCITARIO

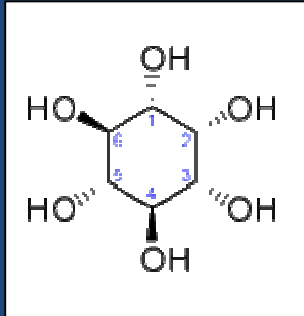
RISULTATI E CONCLUSIONI

Anche gli eritrociti delle pazienti PCO si trovano già in uno stato di aumentato stress ossidativo e il sistema redox in queste cellule è sbilanciato



- ✓ Il livello di Tyr-fosforilazione indotto da stress ossidativo ed osmotico è significativamente aumentato
- ✓ Il contenuto di glutathione ridotto è minore rispetto ai controlli, a dimostrazione di un *difetto delle difese antiossidanti*.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: INOSITOLO



Inositolo è coinvolto in molti aspetti della riproduzione umana.



Elevate concentrazioni di inositolo a livello del fluido follicolare sembrano giocare un ruolo positivo nella **maturità follicolare**.

INOSITOLO



marker di buona qualità ovocitaria ?
una sua supplementazione può migliorare la qualità ovocitaria?

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: INOSITOLO E PCO

The New England Journal of Medicine

OVULATORY AND METABOLIC EFFECTS OF D-*CHIRO*-INOSITOL IN THE POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

JOHN E. NESTLER, M.D., DANIELA J. JAKUBOWICZ, M.D., PAULA REAMER, M.A., RONALD D. GUNN, M.S.,
AND GEOFFREY ALLAN, PH.D.

- E' un nuovo farmaco **insulinosensibilizzante** che interferisce con i meccanismi intracellulari di trasduzione del segnale dell'insulina
- Nelle pazienti con PCO e insulino resistenza sono state dimostrate delle alterazioni di questa via del segnale per un deficit di tali mediatori
- Somministrato alle donne con PCOS (Nestler et al, 1999) determina una **riduzione dell'insulino-resistenza e dei livelli di testosterone** e un **miglioramento del tasso di ovularietà**
- Effetti collaterali non sono stati segnalati.

NUOVE PROSPETTIVE TERAPEUTICHE: INOSITOLO E PCO

Integratori a base di inositolo

Inositolo; bromelina; vit B6, E, C; **lattoferrina**; **glutazione**; selenio;
magnesio; b-carotene; zinco

PCOS



Insulinoresistenza
Iperandrogenismo
Obesità
Infiammazione
Stress ossidativo



Regolarità mestruale
Ovulazione
Fertilità

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

European Journal of Endocrinology (2012) 166 703–710

ISSN 0804-4643

CLINICAL STUDY

Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome

Gabriella Donà, Chiara Sabbadin¹, Cristina Fiore¹, Marcantonio Bragadin², Francesco L. Giorgino³, Eugenio Ragazzi⁴, Giulio Clari, Luciana Bordin* and Decio Armanini^{1,*}

26 pazienti normopeso con diagnosi di PCOS secondo criteri di Rotterdam del 2003

✓ **VALUTAZIONE PRE TRATTAMENTO:**

- Parametri ormonali/metabolici
- Valori di Tyr-P eritrocitaria

✓ **TRATTAMENTO**

18 pazienti trattate con Myoinositolo
1200 mg/die per 12 settimane

8 trattate con placebo

✓ **VALUTAZIONE POST TRATTAMENTO**

- Parametri ormonali/metabolici
- Valori di Tyr-P eritrocitaria

CLINICAL STUDY

Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndromeGabriella Donà, Chiara Sabbadin¹, Cristina Fiore², Marcantonio Bragadin², Francesco L. Giorgino³, Eugenio Ragazzi⁴, Giulio Clari, Luciana Bordin* and Decio Armanini^{1,*}

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

✓ VALUTAZIONE PRE TRATTAMENTO:

- Parametri ormonali/metabolici
- Valori di Tyr-P eritrocitaria



Eritrociti delle pazienti PCOS sono caratterizzati da:

- aumentati livelli di Tyr-P e
- ridotto contenuto citosolico di GSH



ERITROCITI SOTTOPOSTI A STRESS OSSIDATIVO

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

CLINICAL STUDY

Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome

Gabriella Donà, Chiara Sabbadin¹, Cristina Fiore², Marantonio Bragadin², Francesco L. Giorgino³, Eugenio Ragazzi⁴, Giulio Clari, Luciana Bordin* and Decio Armanini^{1,*}

✓ VALUTAZIONE POST TRATTAMENTO: • Parametri ormonali/metabolici

Table 2 Changes in clinical characteristics and hematochemical parameters after administration of MYO or placebo for 12 weeks in PCOS patients. Data are mean \pm s.d. of paired differences between times T₁ and T₀ for each patient. Negative sign indicates a decrease after treatment in comparison with baseline.

Parameters	MYO group (n=18)	Placebo group (n=8)	P ^a	Effect size ^b
Weight (kg)	-1.83 \pm 1.86 ^c	+0.25 \pm 0.71	0.0055	1.34
BMI (kg/m ²)	-0.69 \pm 0.69 ^c	+0.09 \pm 0.27	0.0058	1.35
Blood pressure (mmHg)				
Systolic	-3.3 \pm 5.9 ^c	+1.3 \pm 6.4	0.0888	0.79
Diastolic	+0.6 \pm 2.4	+2.5 \pm 4.6	0.1645	0.62
Serum testosterone (nmol/l)	-0.35 \pm 0.24 ^c	-0.01 \pm 0.29	0.0043	1.38
Serum androstenedione (nmol/l)	-3.96 \pm 2.16 ^c	+0.28 \pm 0.39	<0.0001	2.41
Fasting serum insulin (mU/l)	-2.33 \pm 2.61 ^c	+1.00 \pm 0.76 ^c	0.0018	1.55
Fasting serum glucose (mmol/l)	-0.14 \pm 0.31	+0.06 \pm 0.13	0.0816	0.077
Insulin AUC (mU/l per min)	-1668.08 \pm 1388.52 ^c	+347.38 \pm 314.98 ^c	0.0005	1.77
Glucose AUC (mmol/l per min)	-13.42 \pm 65.52	+17.06 \pm 28.64	0.2224	0.55
HOMA-IR	-0.54 \pm 0.62 ^c	+0.26 \pm 0.16 ^c	0.0015	1.57

Table 3 Comparison between the parameters investigated in erythrocytes from PCOS patients in MYO and placebo groups. Data are mean \pm s.d. calculated according to the formula in the Materials and methods section. Tyr-P value of diamide-treated erythrocytes from PCOS patients before (T₀) and after (T₁) MYO/placebo treatment, calculated as ratio to Tyr-P level of diamide-treated erythrocytes obtained in healthy controls (chosen as arbitrary comparison unit, experimentally determined as 0.98 \pm 0.065, mean value \pm s.d.).

Parameters	MYO group (n=18)	Placebo group (n=8)	P ^a	Effect size ^b
Tyr-P				
T ₀	2.06 \pm 0.28	2.00 \pm 0.24	0.5819	0.23
T ₁	1.36 \pm 0.30 ^c	2.01 \pm 0.27	<0.0001	2.32
V _{I(Tyr-P)}	0.34 \pm 0.10	-0.01 \pm 0.05	<0.0001	4.12
Δ GSH				
T ₀	0.38 \pm 0.04	0.39 \pm 0.03	0.5290	0.28
T ₁	0.23 \pm 0.06 ^c	0.40 \pm 0.02	<0.0001	3.43
V _{I(ΔGSH)}	0.40 \pm 0.14	-0.02 \pm 0.05	<0.0001	3.62
Δ GSSP				
T ₀	0.33 \pm 0.03	0.32 \pm 0.02	0.3695	0.38
T ₁	0.17 \pm 0.04 ^c	0.31 \pm 0.03	<0.0001	3.90
V _{I(ΔGSSP)}	0.48 \pm 0.11	0.02 \pm 0.07	<0.0001	4.79

• Valori di Tyr-P eritrocitaria

Sindrome dell'ovaio policistico e infertilità: Presentazione di casi clinici

CLINICAL STUDY

Inositol administration reduces oxidative stress in erythrocytes of patients with polycystic ovary syndrome

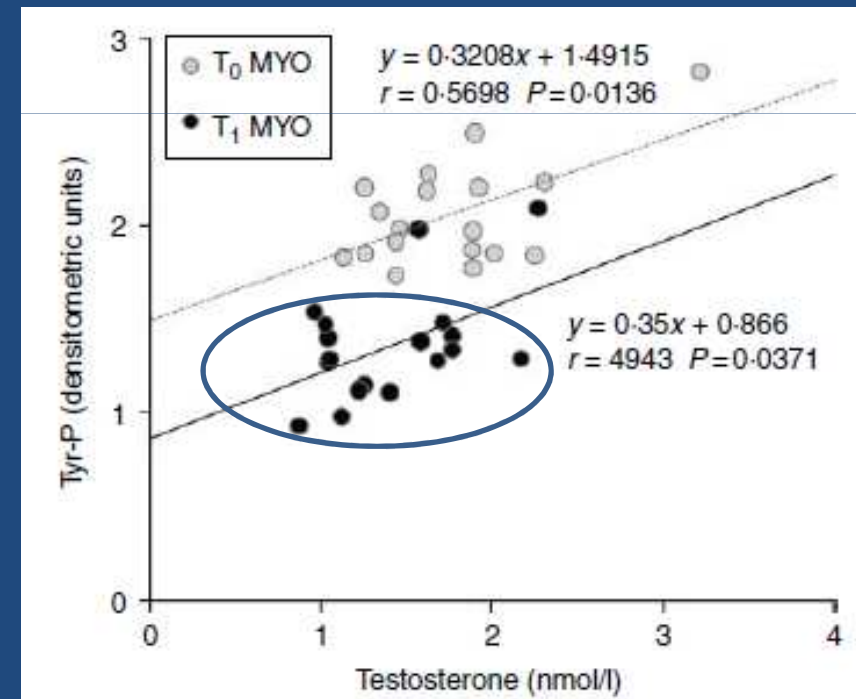
Gabriella Donà, Chiara Sabbadin¹, Cristina Fiore², Marantonio Bragadin², Francesco L. Giorgino³, Eugenio Ragazzi⁴, Giulio Clari, Luciana Bordin* and Decio Armanini^{1,*}

✓ VALUTAZIONE POST TRATTAMENTO:

Table 4 Correlation between hormonal/metabolic parameters and Tyr-P levels in erythrocytes before (T₀) and after (T₁) myo-inositol administration (n=18).

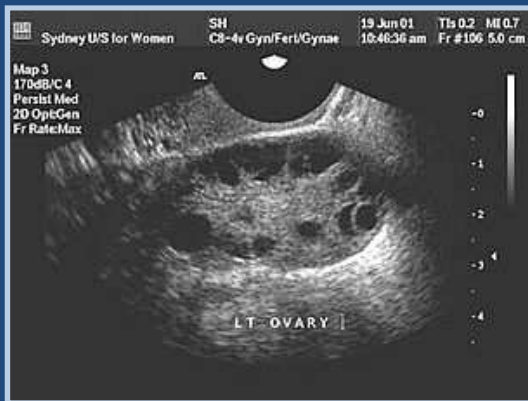
Tyr-P vs	Pearson's correlation coefficient <i>r</i>	
	T ₀	T ₁
Serum testosterone (nmol/l)	0.5698*	0.4943*
Serum androstenedione (nmol/l)	0.2028	-0.1447
Fasting serum insulin (mU/l)	0.3264	0.2756
Fasting serum glucose (mmol/l)	-0.2193	0.0320
Insulin AUC (mU/l per min)	0.5032*	0.1673
Glucose AUC (mmol/l per min)	-0.2076	-0.3208
HOMA-IR	0.2968	0.2913

**P*<0.05; statistical analysis of regression by ANOVA.



Policistosi ovarica e infertilità:
Presentazione di casi clinici

PCO E INFERTILITA': QUALI OBIETTIVI



... Grazie per l'attenzione

Padova, 19 dicembre 2012

NOSTRA ESPERIENZA

IUI

- Percentuale di PCOs tra le cause di infertilità trattate con IUI: 15%
- Pregnancy rate/paziente: 11.2%
- Pregnancy rate/paziente PCOs: 16.1%

IVF

- Percentuale di PCOs tra le cause di infertilità trattate con IVF: 9%
- Pregnancy rate/paziente: 20.3%
- Pregnancy rate/paziente PCOs: 24.1%
- Età media delle pazienti con PCOs < all'età media delle pazienti non PCOs (33.2 anni vs 39.1 anni)
- Minor numero di tentativi/paziente per ottenimento della gravidanza)

PATOGENESI: NELL'OVAIO e ...

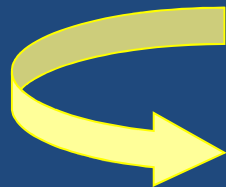
Cellule Teca

Attività degli enzimi responsabili della steroidogenesi
costitutivamente aumentata



Cellule Granulosa

- Ridotta attività aromatasica
- Risposta prematura a LH nei follicoli pre-antrali (Ø 2-4 mm)
- Esagerata risposta a FSH e LH (acquisizione inappropriata LH-rec)



Anomalo sviluppo follicolare

- Stadio pre-antrale Gn-indipendente (A, IGF..)
- Stadio antrale Gn-dipendente

EFFETTI DELL'IPERINSULINEMIA

- ✓ attiva il recettore dell'IGF1 stimolando la produzione tecale di androgeni
- ✓ possiede azione diretta sul fegato dove inibisce la sintesi di SHBG
- ✓ altera la produzione surrenalica di androgeni
- ✓ contribuisce alla ipersecrezione di LH (recettori insulinici sono presenti anche a livello ipofisario)
- ✓ altera il profilo lipidico in senso aterogeno



- **obesità e intolleranza glucidica**
 - **↑ dei trigliceridi, ↓ delle HDL**
- **↑ del rischio di diabete gestazionale**
- **ipertensione arteriosa in 5^a-6^a decade**

RELAZIONE TRA PCO E INFERTILITA'

