Approccio chetogenico alla sindrome dell'ovaio policistico

Drssa Elena Gianetti

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale

S.D. Endocrinologia dei Trapianti d'Organo e Cellulari

Università di Pisa

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

Rappresenta l'endocrinopatia più comune nelle donne in età fertile (5-10%) e la principale causa di infertilità anovulatoria e di irsutismo (73%)

Franks S. N. Engl. Med. 1995

E' una sindrome clinicamente eterogenea che comprende varie alterazioni endocrino-metaboliche che contribuiscono ad aggravarne il già complesso quadro sintomatologico

Criteri diagnostici

NICDH 1990

1. Anovulazione cronica
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo (escludendo altre eziologie)

PCOS Consensus di Rotterdam 2003

Almeno 2 su 3 fra:

1. Oligo-anovularietà
2. Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo
3. Ovaie di aspetto policistico

(escludendo altre eziologie)

Androgen Excess Society 2006

Segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo con almeno uno fra:

1. Oligo-anovularietà
2. Ovaie di aspetto policistico

(escludendo altre eziologie)

Spettro: il FENOTIPO PCOS

Table 1. Diagnostic Criteria for PCOS

Adult Diagnostic Criteria (Rotterdam)

Otherwise unexplained alternative phenotypes:

1. Phenotype 1 (classic PCOS)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Evidence of oligo-anovulation
   c. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary
2. Phenotype 2 (Essential NIH Criteria)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Evidence of oligo-anovulation
3. Phenotype 3 (ovulatory PCOS)[a]
   a. Clinical and/or biochemical evidence of hyperandrogenism
   b. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary
4. Phenotype 4 (nonhyperandrogenic PCOS)
   a. Evidence of oligo-anovulation
   b. Ultrasonographic evidence of a polycystic ovary

Non contemplate nella diagnosi

- Resistenza insulinica
- Diabete mellito tipo 2
- Obesità
- Alterazioni LH/FSH

PCOS – anamnesi

- Menarca anticipato (circa 12-18 mesi)
- Pubertà precoce (altissima frequenza: quasi 1/3)
- Pubarca prematuro (45% di PCOS dell'adolescente)

- Insorgenza peri-puberale-menarcale

- Oligo-amenorrea
- Iperinsulinemia
- Iperandrogenismo

L. Ibanez, J Clin Endocrinol Metab 1998

PCOS – esame obiettivo

1) Asintomatico	5%	Scoperto solo tramite ecografia eseguita per altri motivi
2) Irsutismo	60%	Compare generalmente in età perimenarcale
3) Virilizzazione	2,1%	Più frequente nelle forme con componente surrenalica
4) Alopecia	2%	La cadute dei capelli è di tipo diradante
5) Acne	31%	Compare in epoca perimenarcale per poi aggravarsi
6) Acanthosis nigricans	3,6%	Localizzata prevalente a livello della nuca e delle ascelle
7) Obesità	50%	Compare in età perimenarcale
8) Diabete mellito tipo II + IGT	50%	
9) Infertilità	25%	Epoca di scoperta variabile
10) Alterazioni mestruali: - amenorrea - eumenorrea - polimenorrea - oligomenorrea	 25% 15% 5% 55%	Generalmente secondaria

Produzione fisiologica di androgeni

Gli androgeni rappresentano un'indispensabile componente della fisiologia femminile.

- **Costituiscono i precursori della sintesi degli estrogeni**
- **Partecipano direttamente a determinare i caratteri sessuali secondari**
- **Influiscono sul comportamento sessuale**

Iperandrogenismo

Interessa circa il 5-10% delle donne in età fertile

- **Irsutismo**
- **Acne**
- **Virilizzazione:**
  - ✓ **alopecia androgenetica**
  - ✓ **voce grave**
  - ✓ **ipertrofia muscolare**
  - ✓ **distribuzione centrale del tessuto adiposo**
  - ✓ **ipertrofia del clitoride**

Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective

Renato Pasquali, Laura Zanotti, Flaminia Fanelli, Marco Mezzullo, Alessia Fazzini, Antonio Maria Morselli, Labate Andrea Repaci, Danilo Ribichini, Alessandra Gambineri

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 5, 1 May 2016, Pages 2013–2022,

La presentazione clinica e biochimica dell'iperandrogenismo nelle donne con PCOS è eterogenea

Nel 90% delle donne con PCOS e iperandrogenismo clinico è presente aumento di Testosterone totale, Androstenedione o FAI

Metà delle pazienti con oligo-anovulazione cronica e ovaie micropolicistiche presentavano incremento di Androstenedione o FAI

Defining Hyperandrogenism in Women With Polycystic Ovary Syndrome: A Challenging Perspective

Renato Pasquali, Laura Zanotti, Flaminia Fanelli, Marco Mezzullo, Alessia Fazzini, Antonio Maria Morselli, Labate Andrea Repaci, Danilo Ribichini, Alessandra Gambineri

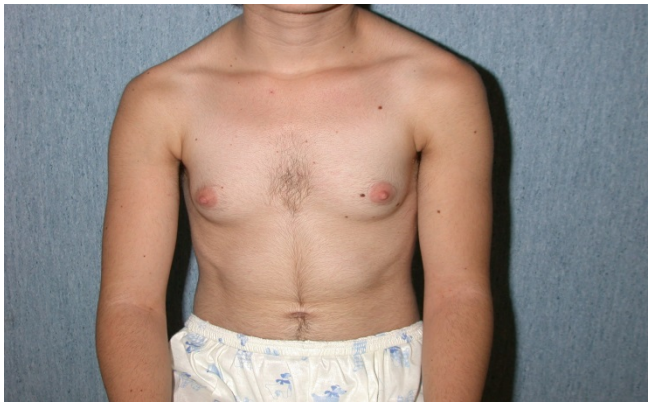
The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, Volume 101, Issue 5, 1 May 2016, Pages 2013–2022,

La concentrazione degli androgeni aumenta con la gravità del fenotipo

L'incremento di Androstenedione, Testosterone e FAI aumenta il rischio metabolico (insulino resistenza, aumento glicemia, circonferenza addominale, decremento colesterolo HDL)

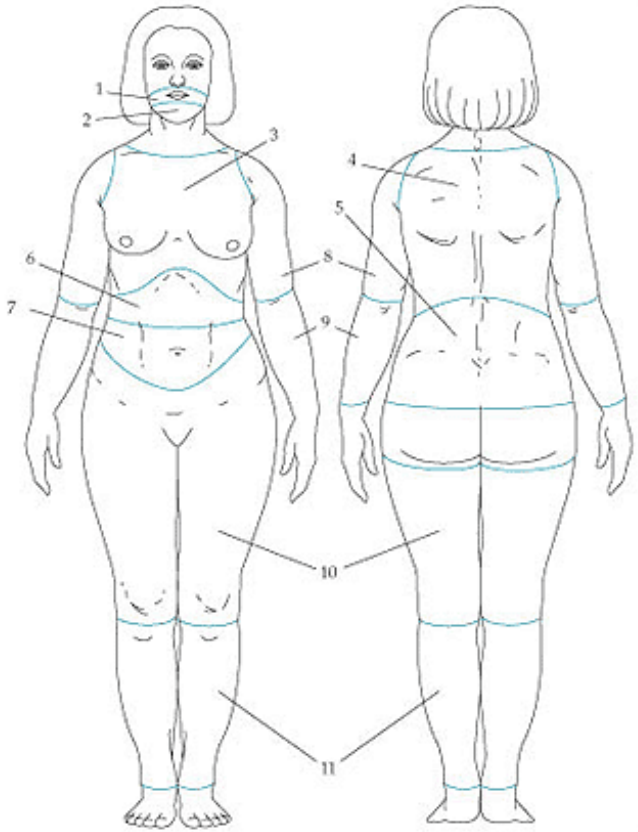
Irsutismo

Eccessiva crescita di peli terminali in sedi dove sono normalmente assenti nel sesso femminile



Irsutismo

Score di Ferriman&Gallwey



Site	Grade	Definition
1. Upper Lip	1	Few hairs at outer margin
	2	Small mustache at outer margin
	3	Mustache extending halfway from outer margin
	4	Mustache extending to midline
2. Chin	1	Few scattered hairs
	2	Scattered hairs with small concentrations
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
3. Chest	1	Circumareolar hairs
	2	With midline hair in addition
	3	Fusion of these areas, with three-quarters cover
	4	Complete cover
4. Upper Back	1	Few scattered hairs
	2	Rather more, still scattered
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
5. Lower Back	1	Sacral tuft of hair
	2	With some lateral extension
	3	Three-quarters cover
	4	Complete cover
6. Upper Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Rather more, still midline
	3 and 4	Half and full cover
7. Lower Abdomen	1	Few midline hairs
	2	Midline streak of hair
	3	Midline band of hair
	4	Inverted V-shaped growth
8. Arm	1	Sparse growth affecting not more than one quarter of limb surface
	2	More than this; cover still incomplete
	3 and 4	Complete cover, light and heavy
9. Forearm	1, 2, 3, and 4	Complete cover of dorsal surface; 2 grades of light and 2 of heavy growth
10. Thigh	1, 2, 3, and 4	As for arm
11. Leg	1, 2, 3, and 4	As for arm

- **Punteggio da 1 a 4 per ogni zona**
- **Normale fino a 8**

Irsutismo in soggetto ginoide obeso

Acne

- **Eccessiva produzione di sebo secondaria alla stimolazione androgenica**
- **Anomala cheratinizzazione risultante in otturazione del follicolo pilifero**
- **Proliferazione del Propionibacterium acnes (P. acnes), un microrganismo anaerobio normalmente residente nel follicolo**
- **Infiammazione**

Acne comedonica

Acne nodulocistica

Alopecia androgenetica

- diradamento diffuso
- retrazione della linea di attaccatura frontale

Acanthosis nigrigans

Placche iperpigmentate localizzate nelle pieghe cutanee

Ascella

Gomito

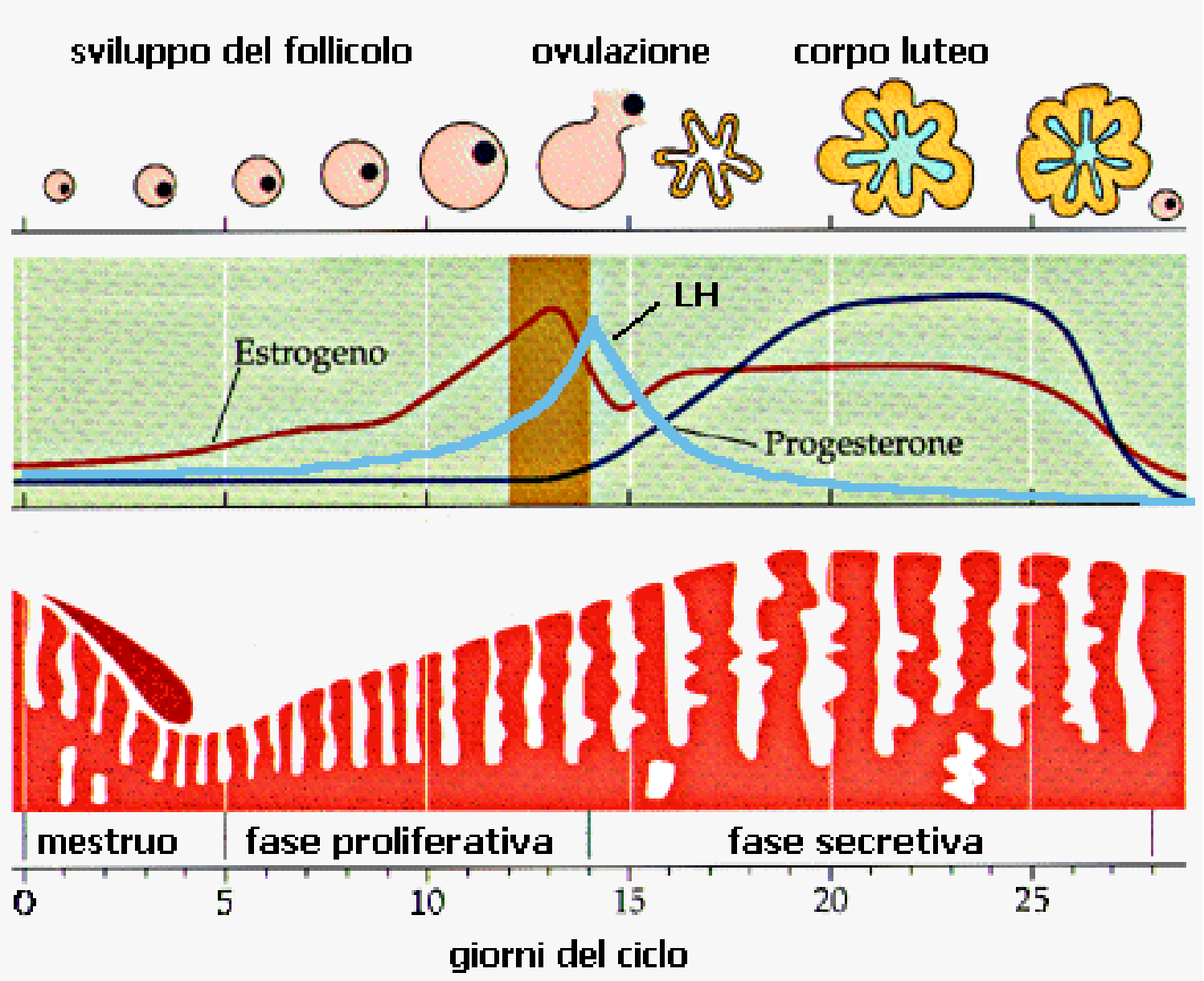
Collo

Esami ormonali e metabolici

Ovaie

Sangue

Utero



Esami ormonali e metabolici

- Testosterone, androstenediolo, Δ4 Androstenedione: 3-7° giorno del ciclo
- Progesterone: 23-25° giorno del ciclo
- LH (aumentato nel 90% dei casi) LH/FSH >2
- OGTT per glicemia ed insulinemia con tempi fino a 120'
- Profilo lipidico completo
- DHEA-S (aumentato nel 50% dei casi e più)
- SHBG ridotta
- Risposta esagerata dell'LH al test da stimolo con LHRH analoghi

Ecografia pelvica

Si definisce "PCO" (ovaio policistico) la presenza di 10 o più cisti follicolari sub-capsulari, del diametro di 2-8 mm, disposte intorno allo stroma ovarico ispessito.

Adams J et al. Lancet 1985
Adams J et al. Br Med J 1986

Il 25% delle donne con ovaie di aspetto ecografico suggestivo di PCO non presentano alterazioni endocrine e/o mestruali.

Swanson et al. J Clinical Ultrasound 1981

Ecografia pelvica

Fisiopatologia della PCOS

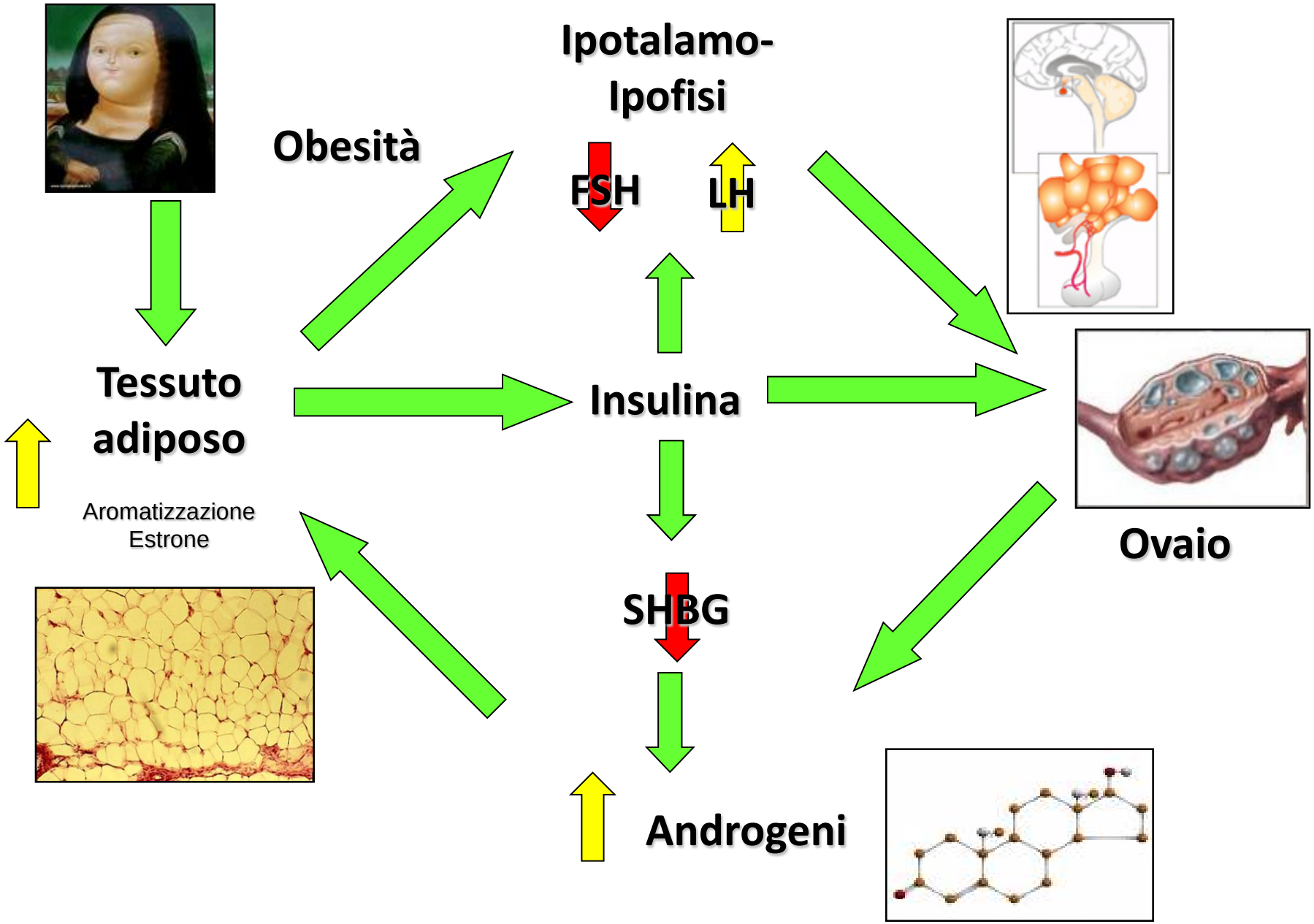
Ipotesi "LH" → ↑ LH conseguente ad un'aumentata pulsatilità del GnRH
(Un alterato rapporto LH/FSH (2/3 a 1) era considerato un criterio necessario per porre diagnosi di PCOS)

Ipotesi "androgen-school" → Iperandrogenismo di origine surrenalica, ovarica o combinata

Ipotesi "leptina" → ↓ SHBG con conseguente aumento degli androgeni liberi circolanti

Ipotesi "insulino-resistenza" → Iperandrogenismo per azione:
- ✓ a livello centrale
- ✓ a livello ovarico e surrenalico
- ✓ a livello periferico

Fisiopatologia della PCOS



Azioni dell'insulina

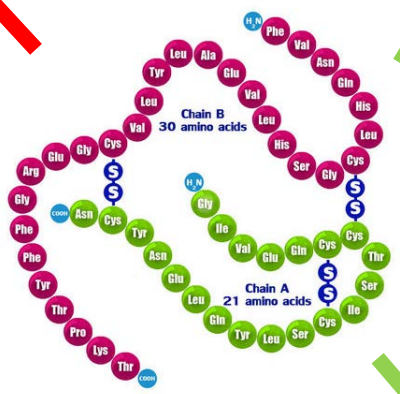
Gluconeogenesi -

Glicogenolisi -

Lipolisi -

Ketogenesi -

Proteolisi -



Uptake del glucosio nei muscoli e nel tessuto adiposo +

Glicolisi +

Glicogenosintesi +

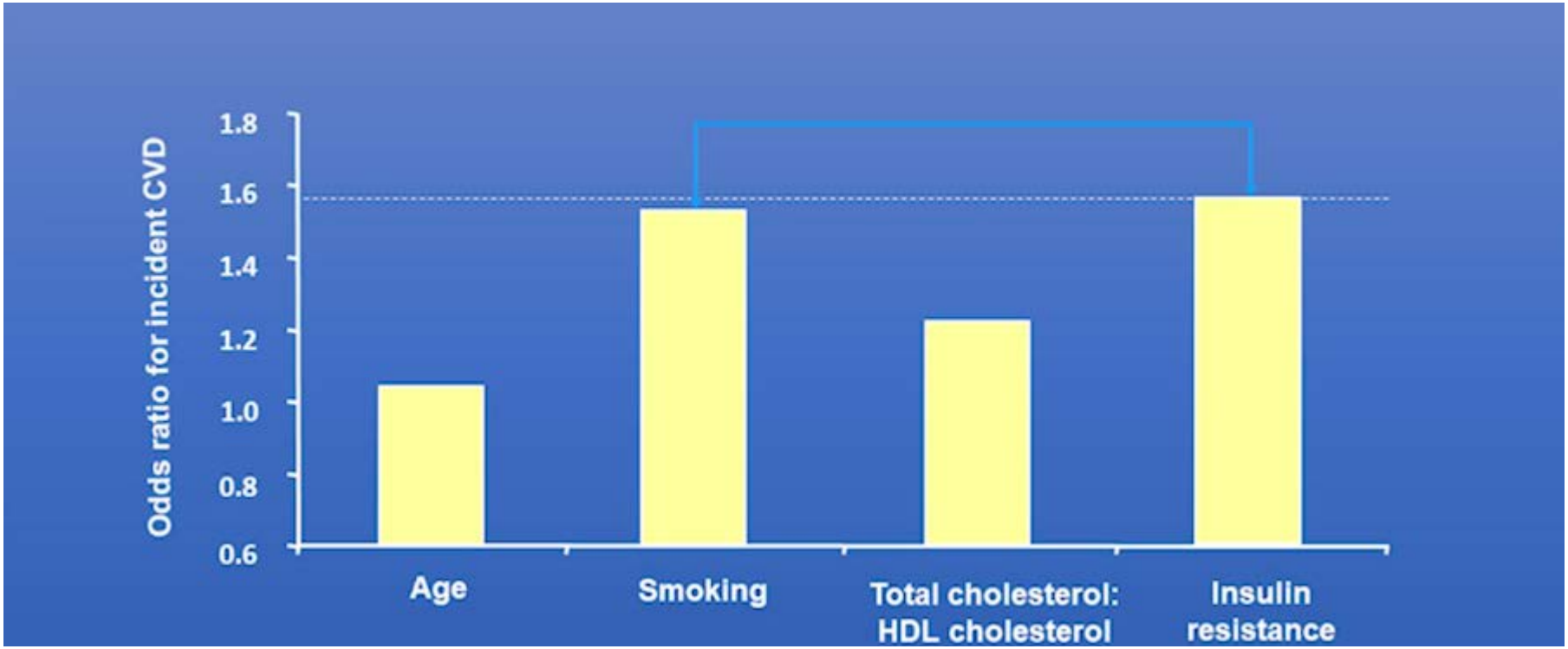
Sintesi proteica +

Uptake di ioni (K^+. PO_4^{3-}) +

Insulino-resistenza: condizioni associate

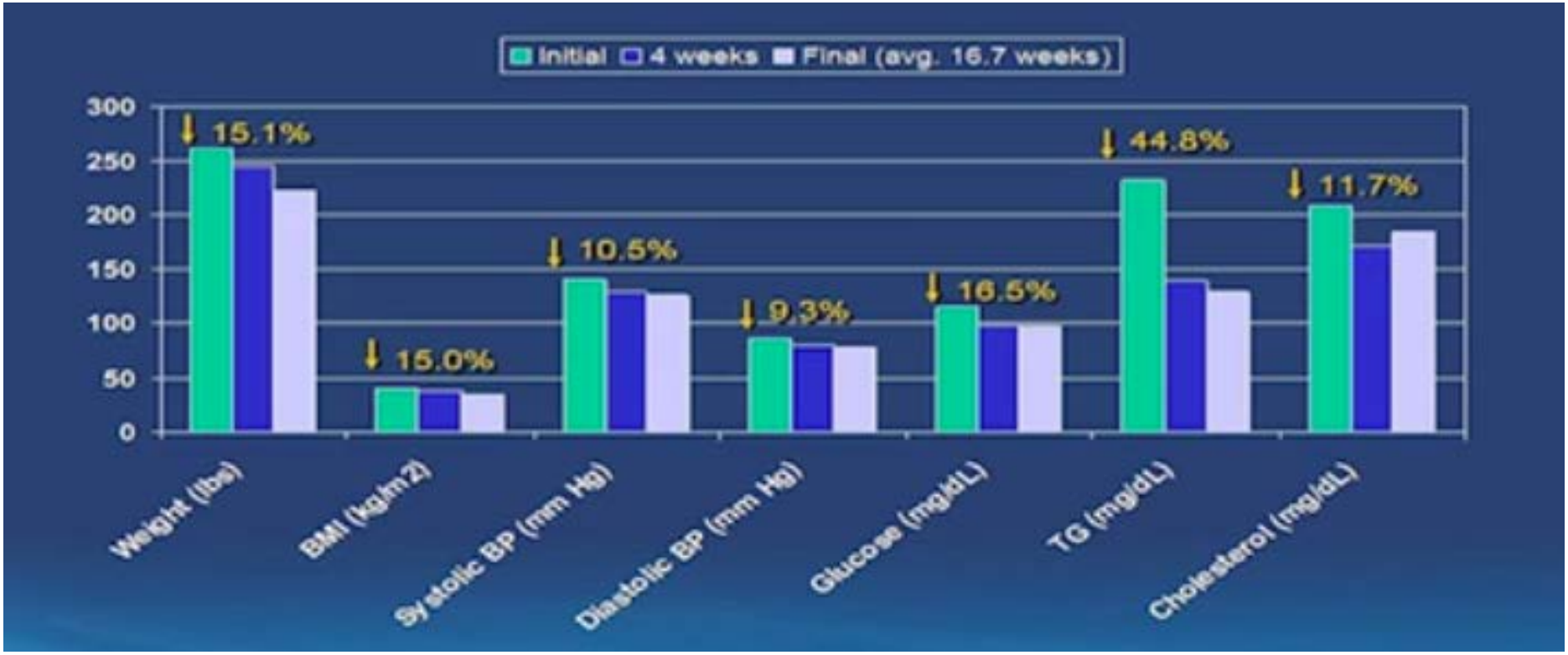
Aumento rischio cardiovascolare

Rischio cardiovascolare



Bonora E et al. Diabetes Care 2002

Effetti del calo ponderale



Case CC et al. Diabetes Obes Metab 2002

Effetti dell'insulina nella PCOS

- stimolazione secrezione androgenica da parte dei fibroblasti ovarici

- attività LH simile

- riduzione della produzione epatica di SHBG, con conseguente aumento della biodisponibilità degli androgeni

- stimolo diretto della produzione di sebo

Implicazioni terapeutiche

Riduzione del peso corporeo

Miglioramento IR

⬇ Secrezione androgenica

⬇ LH

Ripresa cicli mestruali

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

Review/meta-analisi:

- **IGT: 2.48-2.7 volte più frequente in PCOS *vs* controlli**
- **T2DM: 2.45-4.5 volte più frequente in PCOS *vs* controlli**
- **IR: in 60-80% delle PCOS; in 95% delle PCOS obese**
- **Obesità: in 40-70% delle PCOS**

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

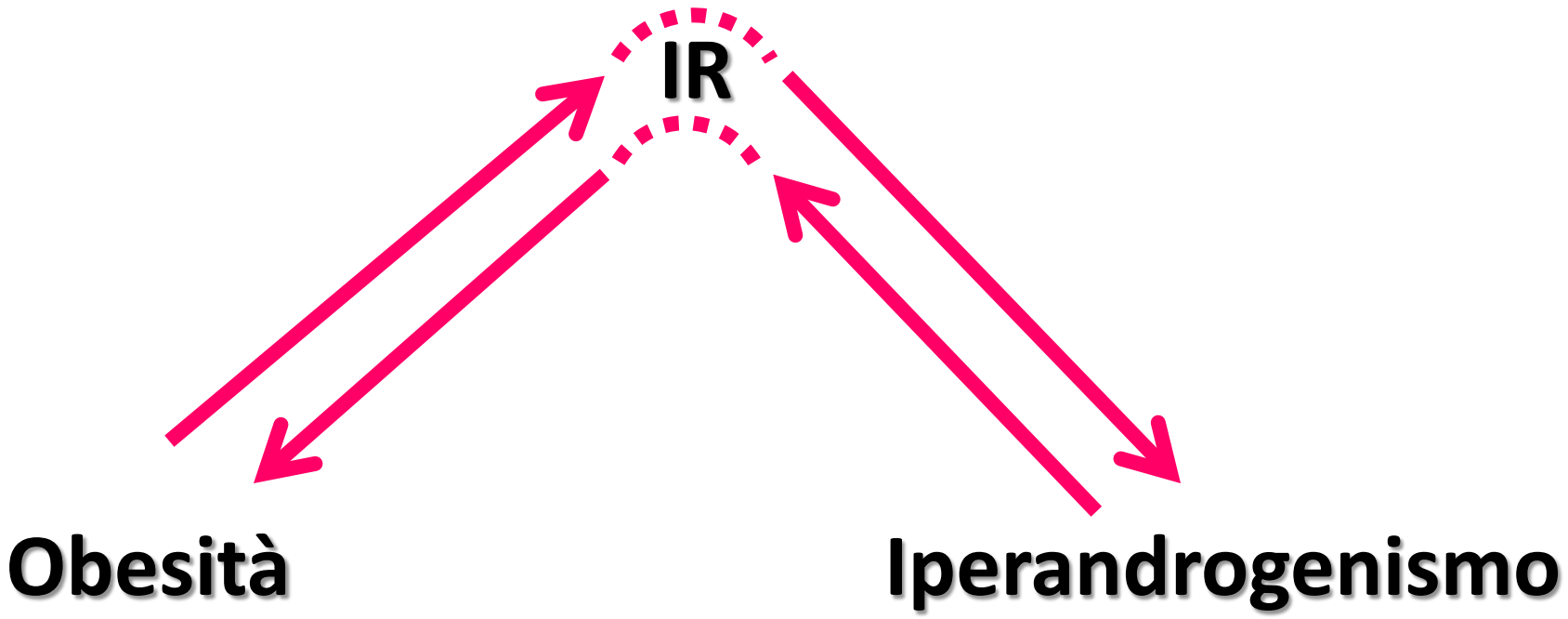
Patogenesi multifattoriale:

- **obesità- dipendente: PCOS con IGT hanno maggiori BMI e WHR rispetto a PCOS normoglicemiche.**
- **obesità-indipendente: IR presente in PCOS normopeso.**
- **androgeni-dipendente: PCOS con iperandrogenismo hanno maggiore prevalenza e gravità di PCOS non iperandrogeniche. La terapia antiandrogenica migliora IR.**
- **IR peggiora l'obesità in PCOS**
- **T è maggiore in PCOS con IGT che in PCOS normoglicemiche.**

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380



Circolo vizioso

Prevalence, pathogenesis and management of prediabetes and type 2 diabetes mellitus in patients with polycystic ovary syndrome

S. Lazaridou, K. Dinas, K. Tziomalos

Hormones, 2017, 16(4):373-380

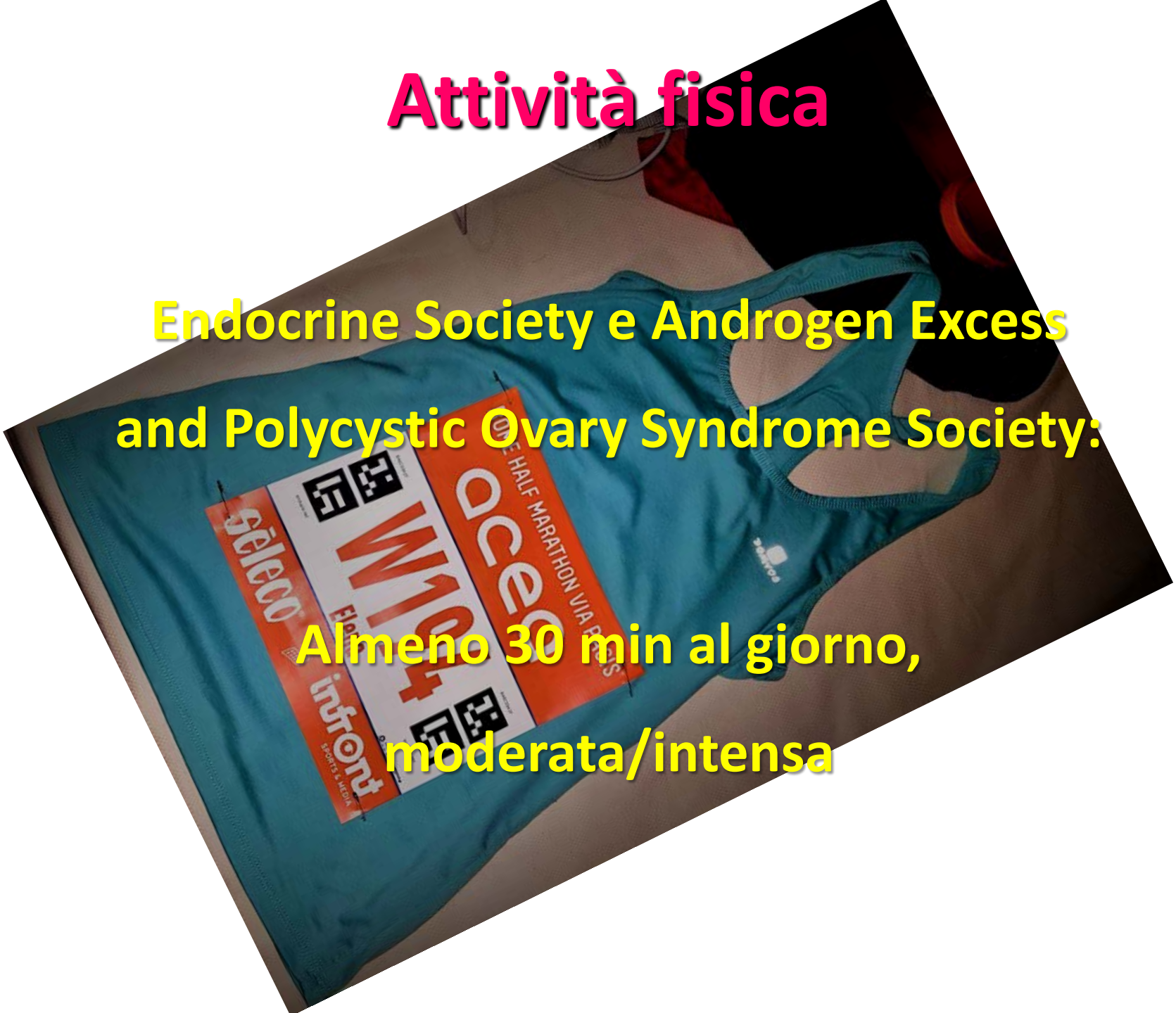
Strategie terapeutiche:

- **Prima linea: modifiche dello stile di vita:**
  - **Dieta**
  - **Attività fisica**
- **Nutraceutica**
- **Metformina**
- **Altri farmaci per obesità e diabete: in studio.**

Stile di vita

- Miglioramento IR
- Miglioramento profilo lipidico
- Riduzione del peso
- Ovulazione
- Ciclicità mestruale
- Estetica
- Umore

Attività fisica



Endocrine Society e Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society:

Almeno 30 min al giorno, moderata/intensa

Alimentazione

Dietary composition in the treatment of polycystic ovary syndrome: a systematic review to inform evidence-based guidelines

Moran, Ko, Misso, Marsh, Noakes, Talbot Frearson, Thondan, Stepto, Teede

J Acad Nutr Diet. 2013 Apr;113(4):520-45

- **Outcomes: peso, circonferenza vita, massa grassa, regolarità mestruale, fertilità, livelli di androgeni, profilo lipidico e glucidico, qualità di vita.**
- **Durata: 16 giorni – 12 mesi.**

- **In acuto: dieta a basso contenuto di carboidrati risulta in maggiore perdita di peso, regolarità mestruale, qualità della vita (umore, autostima)**

The effect of low carbohydrate diets on fertility hormones and outcomes in overweight and obese women: a systematic review.

Melanie McGrice, Judi Porter

Nutrients. 2017, 9, 204

- **Low carbohydrate diets: meno di 45% di carboidrati**
- **Studio condotto su infertilità, non necessariamente PCOS.**

- **Risultati rispetto a dieta ipocalorica classica:**
  - **Miglioramento insulinemia, glicemia, testosterone, androgeni, regolarità mestruale, tasso di ovulazione, tasso di gravidanze.**

(In 6 studi su 7 inclusi nella review – più uno neutrale).

Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled intervention study.

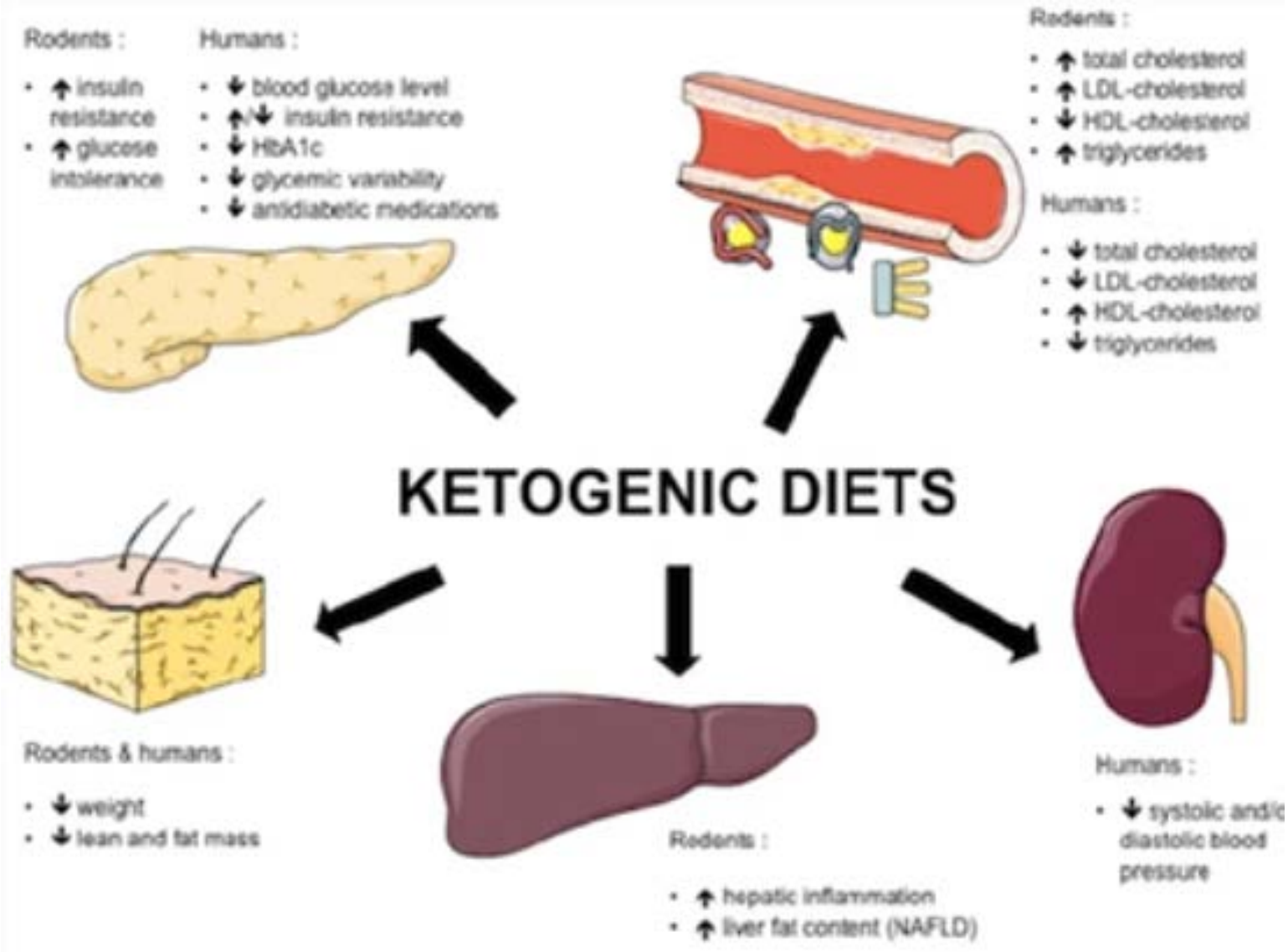
Mehrabani, Salehpour, Amiri, Farahani, Meyer, Tahbaz

J Am Coll Nutr. 2012 Apr;31(2):117-25

- **60 PCOS sovrappeso/obese sottoposte per 12 mesi a dieta:**
  1. **CHCD (conventional hypocaloric diet): 15% proteine**
  2. **MHCD (modified hypocaloric diet): 30% proteine**

- **FSH, LH, HDL, trigliceridi: non modificati**
- **Peso, LDL: ridotti con entrambe le diete**
- **Testosterone, IR, PCR: migliorati maggiormente con MHCD**

VLKCD


Rodents :
• ↑ insulin resistance
• ↑ glucose intolerance
Humans :
• ↓ blood glucose level
• ↑/↓ insulin resistance
• ↓ HbA1c
• ↓ glycemic variability
• ↓ antidiabetic medications
Rodents :
• ↑ total cholesterol
• ↑ LDL-cholesterol
• ↓ HDL-cholesterol
• ↑ triglycerides
Humans :
• ↓ total cholesterol
• ↓ LDL-cholesterol
• ↑ HDL-cholesterol
• ↓ triglycerides
KETOGENIC DIETS
Rodents & humans :
• ↓ weight
• ↓ lean and fat mass
Rodents :
• ↑ hepatic inflammation
• ↑ liver fat content (NAFLD)
Humans :
• ↓ systolic and/or diastolic blood pressure

Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss.

Peréz Guisado J et al

Nutrition Journal. 2008, 7, 30

- **31 pzt (22M, 19F)**
- **BMI 36±2, età 38±2**

- **Olio d'oliva (almeno 30 ml/die - grassi), vino rosso (200-400 ml/die), vegetali (carboidrati) e pesce (proteine).**

- **Calorie illimitate**

- **12 settimane**

Spanish Ketogenic Mediterranean diet: a healthy cardiovascular diet for weight loss.

Peréz Guisado J et al

Nutrition Journal. 2008, 7, 30

Table 1: Changes in the level of various parameters before and after the SKMD

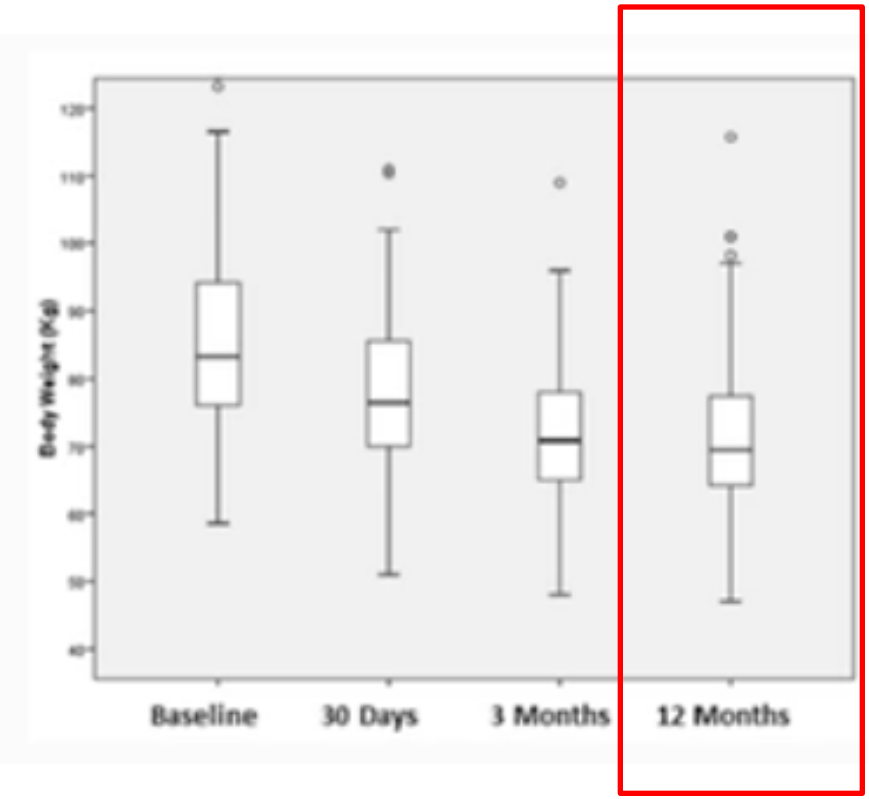
Parameters	Week 0*	Week 12*	% of Change	P
Weight (kg)	108.62 ± 3.18	94.48 ± 2.83	13.02	<0.0001
BMI (kg/m²)	36.46 ± 0.84	31.76 ± 0.74	12.89	<0.0001
Total Cholesterol (mg/dl)	208.24 ± 5.86	186.62 ± 5.80	10.38	<0.0001
LDLc (mg/dl)	114.52 ± 6.17	105.95 ± 7.67	7.48	0.0167
HDLc (mg/dl)	50.10 ± 1.69	54.57 ± 1.50	8.19	<0.0001
Triacylglicerols (mg/dl)	218.67 ± 9.55	113.90 ± 5.20	47.91	<0.0001
Glycemia (mg/dl)	109.81 ± 2.22	93.33 ± 1.83	15.01	<0.0001
SBP (mm Hg)	125.71 ± 5.19	109.05 ± 4.41	13.25	<0.0001
DBP (mm Hg)	84.52 ± 2.76	75.24 ± 2.35	10.98	<0.0001

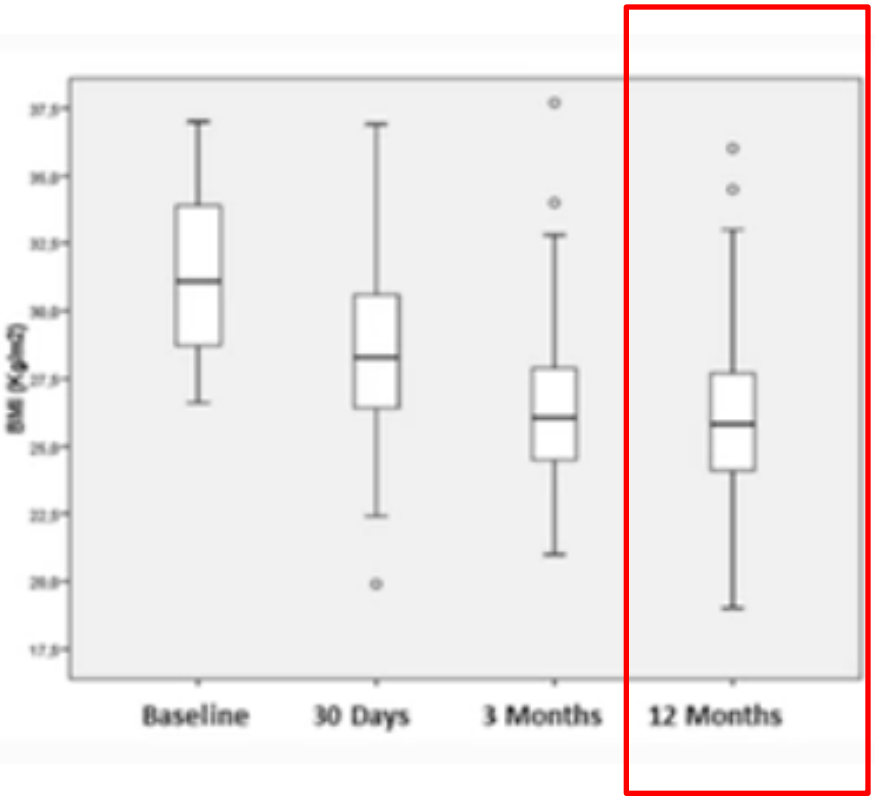
*Data are expressed as mean ± standard error of the mean (SEM).

Middle and Long-Term Impact of a Very Low-Carbohydrate Ketogenic Diet on Cardiometabolic Factors: A Multi-Center, Cross-Sectional, Clinical Study.

Cicero AF et al

High Blood Press Cardiovas Prev. 2015, 22, 389-394





VLKCD

The effects of a low-carbohydrate, ketogenic diet on the polycystic ovary syndrome: a pilot study

Nutr Metab. Dec 2005

- **PCOS sovrappeso/obese di 18-45 anni.**
- **6 mesi di VLKCD**

- **25 reclutate → 5 completato lo studio.**

- **Risultati:**
  - **Calo ponderale**
  - **Riduzione T**
  - **Riduzione LH/FSH**
  - **Riduzione insulinemia**
  - **2 gravidanze (in donne con precedente ridotta fertilità)**
  - **Riduzione (non significativa) del lipidi sierici**
  - **Miglioramento qualità di vita (irsutismo, infertilità, ciclicità mestruale)**

VLKCD

Ketogenic diet in endocrine disorders: current perspectives

Gupta, Khandelwal, Kalra, Gupta, Dutta, Aggarwal

J Postgrad Med. Oct 2017

Effetti positivi di VLKCD su:

- **Calo ponderale**
- **Testosterone**
- **LH/FSH**
- **Insulina basale**
- **Qualità di vita**

Chiara efficacia

MA

nessun confronto con regimi alimentari diversi.

Current insights into inositol isoforms, mediterranea and ketogenic diets for polycystic ovary syndrome: from bench to bedside.

Muscogiuri, Palomba, Laganà, Orio

J Postgrad Med. Oct 2017

Review su effetto di dieta mediterranea, VLKCD e inositolo sulla PCOS:
miglioramento del metabolismo
e della funzione ovarica

MA

studi non confrontabili per differenti dimensioni del campione, dose e durata

Personalizzazione della VLCKD

- Età
- Compliance
- Gusto
- Attività fisica
- Terapia in corso (metformina/antipertensiva)

Caso Clinico

1a visita: Ott. 2016

Donna, 32 anni. Estetista.
Peso 105 kg. Altezza 169 cm. BMI 36.8

Menarca a 12 anni. Oligomenorrea (30-60 giorni).

Da allora graduale comparsa di irsutismo al volto, trattato con laser (che ripete regolarmente). Dermatite del cuoio capelluto. Lieve acne al volto.

No attività fisica. Flessione dell'umore.

Assunta in passato metformina per poche settimane, sospesa per effetti gastrointestinali.

Caso Clinico

23/9/2017: 3° gg di ciclo (scarso):
Emocromo nella norma.
Coagulazione nella norma. Folati > 40. Vit. B12 428. Omocisteina 4.1,

Glicemia 100 mg/dl, Insulina 28.1.

Colesterolo 229, HDL 46, LDL 169, Trigliceridi 241.

AST 47, ALT 67, GGT 51.

Acido urico 4.7. Sodio 142, K 4.2, Cr 0.66.

FSH 4.5, LH 7.9, E2 89, T 0.52 (<0.5), PRL 6.1,

1/10/2016: 3° gg post ciclo (flusso normale):
FSH 6.11, LH 5.84, E2 56.17, Androstenedione 2.7, Androstenediolo 3.9. PRL 11.42, T 0.31.

Caso Clinico

Visita di controllo: Luglio 2017

Peso 78kg (-27 kg). Altezza 169 cm. BMI 27.3

Cicli regolari.

Netto miglioramento dell'irsutismo al volto (non si sottopone più a sedute laser). Acne scomparsa.

Netto miglioramento del tono dell'umore.
Inizio attività fisica.

Caso Clinico

9/8/2017:
Emocromo nella norma.

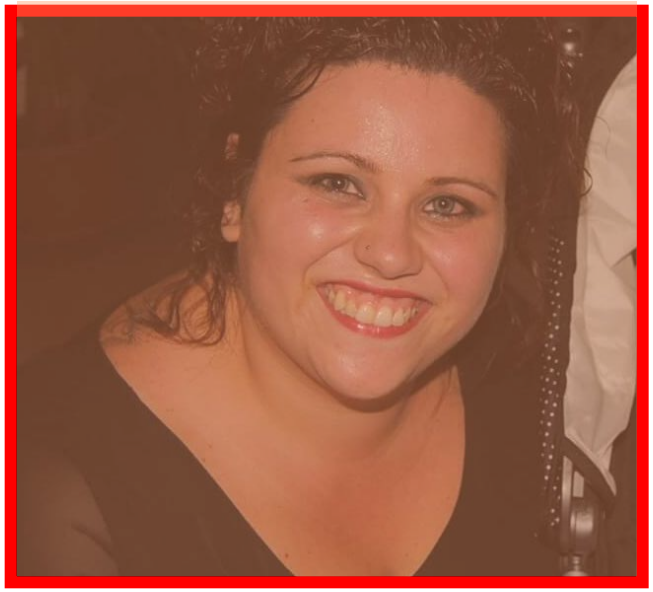
Glicemia 97 mg/dl, Insulina 14.3 (ex 28.1). HbA1c 4.8%

Colesterolo 212 (ex 229), HDL 50 (ex 46), LDL 146 (ex 169), Trigliceridi 79 (ex 241).

AST 15 (ex 47), ALT 21 (ex 67).

Acido urico 3.22. Sodio 141, K 4.2, Cr 85.

Caso Clinico



Conclusioni

- Terapia di prima linea della PCOS: cambiamento dello stile di vita

- L'attività fisica,i regimi alimentari ipocalorici (dieta mediterranea, VLCD, VLKCD),alcuni nutraceutici (inositolo, vit. D, cromo, omega 3) e le terapie farmacologiche (metformina) migliorano diversi aspetti clinici della PCOS, ma non ci sono dati chiari sull'efficacia relativa dei diversi approcci.

- Necessità di adattamento della dieta alle singole pazienti (età, attività fisica, gusto personale, terapie in atto)

- Necessità di approccio multidisciplinare (diagnosi differenziale, associazioni terapeutiche, frequenza dei controlli, umore)

Questioni aperte

- **Personalizzazione: confronto tra diversi approcci terapeutici.**
- **PCOS normopeso: applicazione di diete chetogeniche normocaloriche?**
- **Altre cause di iperandrogenismo: possibile applicazione di VLKCD?**

Grazie per l'attenzione