



UNIVERSITÀ POLITECNICA DELLE MARCHE
FACOLTÀ DI MEDICINA E CHIRURGIA

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

**EFFICACIA DEGLI AGONISTI DEL RECETTORE DEL
GLP-1 NEL MIGLIORAMENTO DEI PARAMETRI
ORMONALI E RIPRODUTTIVI NELLE PAZIENTI CON
PMOS**

**EFFICACY OF GLP-1 RECEPTOR AGONISTS IN
IMPROVING HORMONAL AND REPRODUCTIVE
PARAMETERS IN PATIENTS WITH PMOS**

Relatore:

Dott. Gianmaria Salvio

Tesi di Laurea di:

Martina Bruscia

Correlatore:

Dott. Alessandro Ciarloni

A.A. 2025-2026

INDICE

RIASSUNTO	5
Presupposti dello studio	5
Scopo dello studio	5
Materiali e metodi	5
Risultati	5
1. LA SINDROME POLIENDOCRINO-METABOLICA OVARICA	7
1.1 INTRODUZIONE	7
1.2 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA	8
1.3 EZIOPATOGENESI	9
1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE	12
1.5 DIAGNOSI	13
<i>1.5.1 Cicli irregolari e disfunzione ovulatoria</i>	15
<i>1.5.2 Iperandrogenismo biochimico</i>	16
<i>1.5.3 Iperandrogenismo clinico</i>	17
<i>1.5.4 Ecografia e morfologia ovarica policistica</i>	17
<i>1.5.5 Esami di routine</i>	18
<i>1.5.6 Esami ormonali di base</i>	18
<i>1.5.7 Test dinamici</i>	19
<i>1.5.8 Esami strumentali</i>	19
1.6 ANOVULAZIONE E PMOS	20
1.7 IPERINSULINEMIA E PMOS	22
1.8 DISFUNZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO E INSULINO-RESISTENZA	26
1.9 GESTIONE E TRATTAMENTO	29
2. GLP-1 RECEPTOR AGONISTS	31
2.1. IL SISTEMA INCRETINICO	31
<i>2.1.1. Ormoni incretinici nell'obesità</i>	35
2.2. FARMACODINAMICA	37

2.3. FARMACOCINETICA	38
2.4. INDICAZIONI TERAPEUTICHE.....	40
2.5 GLP-1 E PMOS	41
3. PARTE SPERIMENTALE.....	43
3.1 PREMESSE.....	43
3.2. SCOPO DELLO STUDIO	43
3.3. MATERIALI E METODI.....	43
3.3.1. <i>Strategia di ricerca</i>	44
3.3.2. <i>Criteri di selezione</i>	44
3.3.3. <i>Estrazione dei dati e valutazione della qualità</i>	44
3.3.4. <i>Analisi statistica</i>	45
3.4. RISULTATI	46
3.4.1. <i>Selezione degli studi</i>	46
3.4.2 <i>Analisi pre-post trattamento</i>	48
3.4.3. <i>Analisi comparativa</i>	58
3.4.3. <i>Meta-regressione</i>	62
3.5 DISCUSSIONE.....	63
3.6 CONCLUSIONI.....	67
4. BIBLIOGRAFIA.....	68

RIASSUNTO

Presupposti dello studio

La sindrome poliendocrino-metabolica ovarica (PMOS) rappresenta una delle endocrinopatie più frequenti nelle donne in età riproduttiva ed è caratterizzata da alterazioni metaboliche, insulino-resistenza, obesità, iperandrogenismo e irregolarità mestruale.

Gli agonisti recettoriali del GLP-1 (GLP-1RA), inizialmente sviluppati per il trattamento del diabete mellito tipo 2 e dell'obesità, hanno mostrato effetti favorevoli sul peso corporeo, sul metabolismo glucidico e sull'assetto ormonale, suggerendo un potenziale ruolo terapeutico anche nelle pazienti affette da PMOS.

Scopo dello studio

Valutare gli effetti dei GLP-1RA sui parametri ormonali nelle donne affette da PMOS, analizzando in particolare il loro impatto sull'iperandrogenismo e sulla funzione riproduttiva.

Materiali e metodi

È stata condotta una revisione sistematica della letteratura con meta-analisi mediante ricerca sui database PubMed e Scopus. Sono stati inclusi studi clinici condotti su donne affette da PMOS trattate con GLP-1RA. Sono state eseguite analisi pre-post trattamento e analisi comparative con gruppi di controllo o altre strategie terapeutiche.

Risultati

Dalla meta-analisi è emerso che i GLP-1RA riducono testosterone e FAI e aumentano l'SHBG, con un effetto significativo sulla regolarità mestruale.

La riduzione dei livelli di testosterone è risultata direttamente proporzionale al calo ponderale e alla riduzione dell'HOMA, sottolineando come l'insulino-resistenza e l'eccesso di peso corporeo abbiano un ruolo fondamentale nel determinare l'iperandrogenismo.

L'effetto sui valori ormonali di testosterone e SHBG è risultato maggiore nelle pazienti trattate con GLP-1RA rispetto ai controlli, ciò potrebbe permettere di ipotizzare un possibile effetto diretto di questi farmaci a livello ovarico.

1. LA SINDROME POLIENDOCRINO-METABOLICA OVARICA

1.1 INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico, storicamente definita Polycystic Ovary Syndrome (PCOS), rappresenta una delle endocrinopatie più comuni in età riproduttiva, interessando circa una donna su otto a livello globale. Recentemente, alla luce delle nuove evidenze fisiopatologiche e cliniche, è stato proposto un cambiamento di nomenclatura internazionale in Polyendocrine Metabolic Ovarian Syndrome (PMOS), ovvero sindrome poliendocrino-metabolica ovarica, con l'obiettivo di descrivere in maniera più accurata la complessità multisistemica della patologia.¹

Tradizionalmente, la PCOS è stata considerata prevalentemente un disordine ginecologico e riproduttivo caratterizzato da alterazioni ovulatorie, iperandrogenismo e presenza ecografica di ovaie policistiche. Tuttavia, le attuali conoscenze scientifiche hanno evidenziato come questa condizione coinvolga molteplici sistemi endocrini e metabolici, comprendendo alterazioni dell'asse neuroendocrino, insulino-resistenza, disfunzioni metaboliche e un aumentato rischio cardiovascolare.¹

La PMOS si configura pertanto come una patologia sistemica complessa, nella quale si intrecciano aspetti endocrini, metabolici, riproduttivi, dermatologici e psicologici. Oltre alle irregolarità mestruali e all'infertilità, le pazienti possono presentare obesità, dislipidemia, alterata tolleranza glucidica, diabete mellito tipo 2, steatosi epatica metabolica, ipertensione arteriosa e aumentato rischio cardiovascolare. Sul piano clinico sono inoltre frequenti acne, alopecia androgenetica e irsutismo, mentre dal punto di vista psicologico risultano aumentati depressione, ansia e riduzione della qualità di vita.¹

Particolare attenzione è stata rivolta al rapporto tra obesità, adiposità viscerale e aggravamento del quadro clinico-metabolico. L'eccesso ponderale rappresenta infatti un importante fattore aggravante dell'insulino-resistenza e delle complicanze cardiometaboliche, contribuendo all'aumento della severità della sindrome. Studi recenti hanno inoltre dimostrato come le alterazioni metaboliche associate alla PMOS siano

correlate a un incremento del rischio cardiovascolare e cerebrovascolare nel lungo termine.¹

Alla luce di queste evidenze, la definizione tradizionale di “ovaio policistico” è stata progressivamente considerata riduttiva e potenzialmente fuorviante. Il termine “policistico” suggerisce infatti erroneamente la presenza di cisti ovariche patologiche, che non costituiscono il principale elemento fisiopatologico della sindrome. Inoltre, la vecchia nomenclatura non riflette l’ampio coinvolgimento endocrino e metabolico della patologia, contribuendo a ritardi diagnostici, frammentazione dell’assistenza e stigmatizzazione delle pazienti.¹

Per tali motivi, attraverso un ampio processo di consenso internazionale che ha coinvolto pazienti, società scientifiche e professionisti sanitari di differenti discipline e aree geografiche, è stata proposta la nuova definizione di PMOS. Tale denominazione sottolinea il carattere poliendocrino, metabolico e ovarico della malattia, riconoscendone la natura multisistemica e migliorando l’accuratezza scientifica e clinica della classificazione.¹

In questo contesto, appare fondamentale approfondire il ruolo dell’insulino-resistenza nello sviluppo delle alterazioni metaboliche e riproduttive della sindrome, nonché il suo contributo all’iperandrogenismo e alle complicanze a lungo termine. Una migliore comprensione dei meccanismi fisiopatologici alla base della PMOS risulta infatti essenziale per sviluppare strategie terapeutiche sempre più mirate e personalizzate.¹

1.2 DEFINIZIONE ED EPIDEMIOLOGIA

La PMOS è un disturbo eterogeneo a eziologia multifattoriale con una forte componente genetica. Rappresenta la forma più comune di anovulazione cronica associata a eccesso androgenico: infatti si stima che sia presente nell’80% delle donne con infertilità da anovulazione. Coinvolge fino al 18% della popolazione femminile in età fertile ed è associata, oltre che a disturbi della fertilità, ad anomalie metaboliche e problemi psicologici. Stein e Leventhal per primi descrissero in sette donne tale sindrome

caratterizzandola per la presenza di ovaie policistiche, amenorrea e irsutismo. Nei loro studi riportarono i risultati secondari alla resezione di parti di entrambe le ovaie in cui la maggior parte delle pazienti riacquistavano il ciclo mestruale e la capacità di procreare.²

1.3 EZIOPATOGENESI

Il substrato biologico della sindrome è rappresentato dall'iperandrogenismo, che è responsabile dell'irsutismo e, indirettamente, dell'anovulazione e dei disturbi del ciclo. L'iperandrogenismo è a patogenesi complessa e si accompagna a una serie di alterazioni ormonali caratteristiche della PCOS. I livelli circolanti di LH sono elevati e dimostrano ampie oscillazioni in campioni prelevati dalla stessa paziente, in rapporto a un'esagerata e irregolare pulsatilità secretoria. La concentrazione di FSH è invece ridotta o ai limiti inferiori della norma, con scarsa variabilità da un campione all'altro. Sono abolite le variazioni secretorie legate al ciclo ovulatorio. I meccanismi di controregolazione positivo e negativo del sistema GnRH (ormone di rilascio delle gonadotropine) -FSH/LH-estrogeni appaiono conservati.²

Il momento iniziale scatenante della sindrome sarebbe da ricercare in un'alterazione dello sviluppo del corticosurrene nella prima fase della pubertà (adrenarca), con eccessiva produzione di androgeni e conseguente irsutismo con eccesso ponderale e innesco di un meccanismo destinato ad automantenersi. Le elevate quantità di androgeni presenti in circolo vengono convertite in estrogeni a livello dei tessuti periferici, in particolare a livello del tessuto adiposo, ricco di enzimi aromatizzanti. Quindi, l'elevata concentrazione di estrogeni circolanti attiva i meccanismi di controregolazione ipotalamo-ipofisari, aumentando la responsività ipofisaria al GnRH e attivando in modo aciclico il meccanismo di controregolazione positiva della secrezione di LH. L'LH liberato in eccesso provoca iperplasia dello stroma ovarico e delle cellule della teca, con iperproduzione di androgeni che forniscono un ulteriore substrato ai processi di aromatizzazione periferica, perpetuando il circolo vizioso responsabile della PMOS. Al contrario, i livelli circolanti ridotti di FSH, in combinazione con l'aumento della concentrazione intraovarica di androgeni, provocano un'incompleta maturazione dei follicoli ovarici, anovulazione cronica e ipoestrogenismo ovarico.²

Nelle fasi avanzate della malattia l'ovaio è la sede principale di produzione di androgeni, ma anche le surrenali possono continuare a produrre androgeni in eccesso.

Diversi studi avvalorano sempre di più il ruolo che l'insulino-resistenza è in grado di svolgere nello sviluppo e nel mantenimento della policistosi ovarica. Tali studi partono dalla considerazione che circa il 60-80% delle pazienti con PMOS sono in sovrappeso o francamente obese. Oltretutto, si ritiene che fino al 90% delle donne con PMOS siano insulino-resistenti e l'insulino-resistenza sembra essere presente, in percentuale variabile, anche nelle donne non obese. Almeno il 40% delle donne affette da PMOS presenta un'intolleranza glucidica e il 10-20% svilupperà diabete di tipo 2.²

L'insulino-resistenza sembra essere sostenuta da un meccanismo molecolare unico e specifico per questa sindrome e diverso da quello presente nell'obesità. L'insulina e L'IGE-1 sono importanti regolatori della funzione ovarica e influenzano direttamente e indirettamente la steroidogenesi e lo stato androgenico. Agendo direttamente sulle cellule della teca ovarica, l'insulina attiva il citocromo P450c17, che è un enzima chiave nella sintesi degli androgeni. L'insulina riduce inoltre la sintesi epatica di SHBG aumentando il testosterone libero, ma può anche indirettamente aumentare la biodisponibilità di IGE-1, che ha un ruolo importante nella regolazione della sintesi ovarica di androgeni. Infine, sembra che l'insulina agisca a livello dell'ipotalamo interferendo sulla secrezione pulsatile di LH. Peraltro, l'insulino-resistenza favorisce un ulteriore incremento ponderale, che a sua volta può far peggiorare sia l'insulino-resistenza che l'iperandrogenismo. Sebbene l'insulino-resistenza sia un elemento importante nella PMOS, essa non è mai stata inserita nei criteri diagnostici della sindrome.²

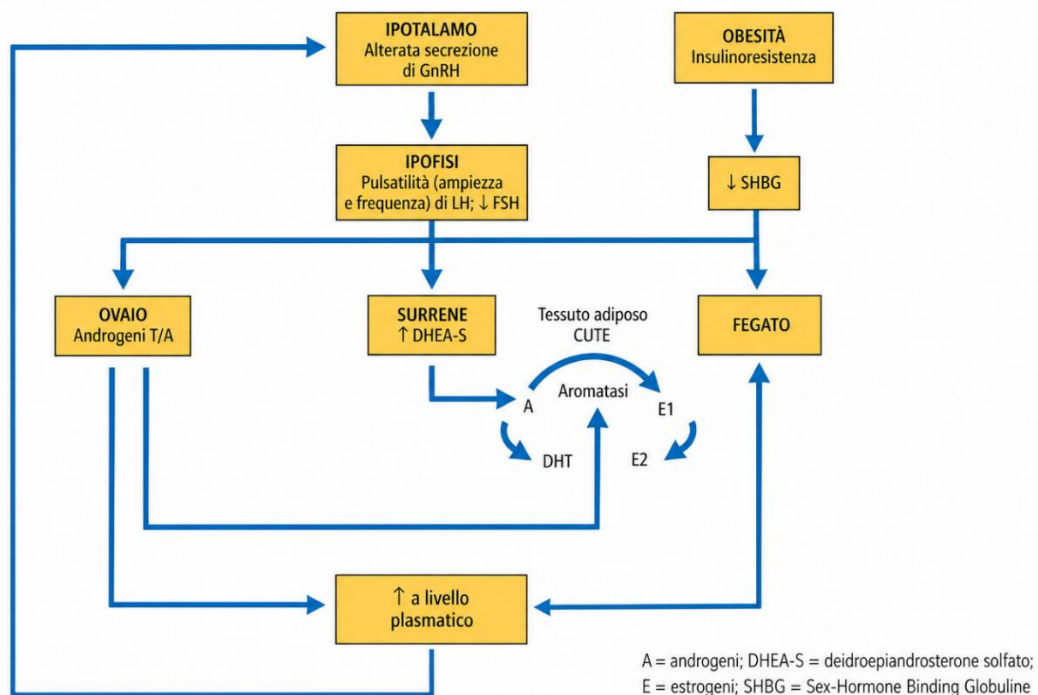


Figura 1 :eziopatogenesi della PMOS

In sintesi, nella PMOS si stabilisce un difetto iniziale che, autoperpetuandosi, coinvolge il sistema ipotalamo-ipofisario e gli organi periferici e provoca, attraverso un'eccessiva e aciclica produzione periferica di estrogeni, una condizione di cronica anovulazione. L'anovulazione nella PMOS non sembra pertanto la conseguenza di una primitiva alterazione del sistema ipotalamo-ipofisario o di un'intrinseca anomalia dell'ovaio, ma piuttosto il risultato, reversibile, di un inappropriato segnale che dalla periferia giunge all'ipotalamo e all'ipofisi provocando un'alterazione funzionale della secrezione gonadotropinica.²

L'interruzione di questo circolo vizioso, con mezzi farmacologici o con la semplice riduzione del tessuto adiposo, può ripristinare cicli ovulatori. Anche le alterazioni anatomiche dell'ovaio riflettono il particolare assetto ormonale della sindrome. L'alterata secrezione gonadotropinica provoca un'incompleta maturazione di numerosi follicoli, con formazione di microcisti circondate da residui tecali iperplastici. Le ovaie sono in genere, ma non necessariamente, ingrandite, con capsula ispessita e fibrotica. Le numerose cisti

follicolari sottocapsulari presentano un grado variabile di atresia, mentre le cellule tecali e lo stroma sono iperplastici.

In circa il 30% delle pazienti affette da PMOS si rileva lieve iperprolattinemia in assenza di adenoma ipofisario verosimilmente legato all'aumento degli estrogeni circolanti. In rari casi (con valori generalmente piuttosto elevati di prolattina) si può osservare un microprolattinoma associato alla policistosi ovarica.²

1.4 MANIFESTAZIONI CLINICHE

In un rilevante numero di pazienti si ha la comparsa di alcune importanti manifestazioni cliniche in epoca puberale: il menarca avviene in genere in età fisiologica, ma è subito seguito da irregolarità mestruali; un'amenorrea primaria è rara. Un eccessivo sviluppo dell'apparato pilifero si verifica subito prima o intorno all'età del menarca. L'eccesso ponderale è già presente in una quota di pazienti prima del menarca.

I disturbi del ciclo mestruale sono uno dei sintomi che più spesso portano la paziente a consultare il medico: possono aversi cicli anovulatori, oligomenorrea o amenorrea, senza che peraltro si possa stabilire una costante progressione o una evolutività di queste alterazioni. In rapporto alla genesi funzionale dell'anovulazione, in qualunque momento, per una fluttuazione del livello degli estrogeni circolanti, possono spontaneamente verificarsi alcuni cicli ovulatori.

L'irsutismo è quasi costantemente presente (70% delle donne), ma è, in genere, relativamente lieve. Talora è presente acne, mentre solo raramente si osservano segni di virilizzazione. Può essere presente alopecia. Sono assenti manifestazioni cliniche riferibili a ipoestrogenismo ovarico. In rapporto alle elevate concentrazioni di estrone circolante, il trofismo mammario e gli altri caratteri sessuali secondari sono in genere ben conservati. È frequente il sovrappeso, anche se l'obesità franca è presente in meno della metà delle pazienti. Le donne con PMOS possono presentare diversi gradi di insulino-resistenza fino al diabete clinico, dislipidemia mista, epatosteatosi non alcolica e obesità; il rischio di sindrome metabolica è aumentato. Nelle donne con PMOS è stata

documentato un maggiore rischio cardiovascolare e una aumentata prevalenza di sindrome delle apnee notturne. Si ritiene infine che la PMOS favorisca l'insorgenza di vari disturbi psicologici, in primis l'ansietà e la depressione.²

1.5 DIAGNOSI

Negli anni sono stati proposti vari criteri diagnostici (come riassunto nella tabella sottostante), tra cui i più importanti e seguiti sono stati i criteri di Rotterdam del 2003.

NIH consensus criteria 1990 (richiesti tutti e tre per fare diagnosi di PMOS)	AES definition 2008 (richiesti tutti e tre per fare diagnosi di PMOS)	Rotterdam criteria 2003 (richiesti 2/3 criteri)
Irregolarità mestruali dovuti a oligo-o anovulazione	Iperandrogenismo clinico o biochimico	Oligo o anovulazione
Iperandrogenismo clinico o biochimico	Disfunzione ovarica: oligo/anovulazione e/o ovaie policistiche all'ecografia	Iperandrogenismo clinico o biochimico
Esclusione di altre patologie	Esclusione di altre cause di iperandrogenismo o di disfunzione ovarica	Ovaie policistiche (all'ecografia)

Tabella 1: Criteri diagnostici PMOS

Secondo tali criteri (Rotterdam 2003) per fare diagnosi di PMOS è necessario avere almeno 2 delle seguenti 3 condizioni:

1. Irregolarità mestruale

2. Iperandrogenismo clinico e/o biochimico: segni come irsutismo, acne, alopecia, oppure aumento dei livelli sierici di androgeni (testosterone totale e libero, delta 4 androstenedione, DHEA-S).

3. Aspetto policistico delle ovaie all'ecografia transvaginale

Nelle ultime linee guida del 2023, inoltre, l'AMH (Anti Mullerian Hormone) viene inserito nei criteri, come possibile sostituto della valutazione ecografica, ma viene specificato che non deve essere utilizzato come unico fattore e non deve essere utilizzato nelle adolescenti.

Le ultime linee guida consigliano di non utilizzare il criterio ecografico nelle pazienti a meno di 8 anni dal menarca in quanto le donne in questa fase della vita potrebbero avere un aspetto PMOS "parafisiologico", pur in assenza di iperandrogenismo e non suggestivo di PMOS (ovaio multifollicolare). Lo stesso viene consigliato per il dosaggio dell'AMH che in questa fase della vita è normalmente aumentato.

La diagnosi di PMOS, una volta posta, è considerata permanente anche dopo la menopausa.

Nel percorso diagnostico della PMOS è fondamentale anche eseguire correttamente la diagnosi differenziale escludendo altre cause di iperandrogenismo o irregolarità mestruali, come: iperplasia surrenalica congenita, tumori ovarici o surrenalici secernenti androgeni, sindrome di Cushing, disfunzione tiroidea o iperprolattinemia.³

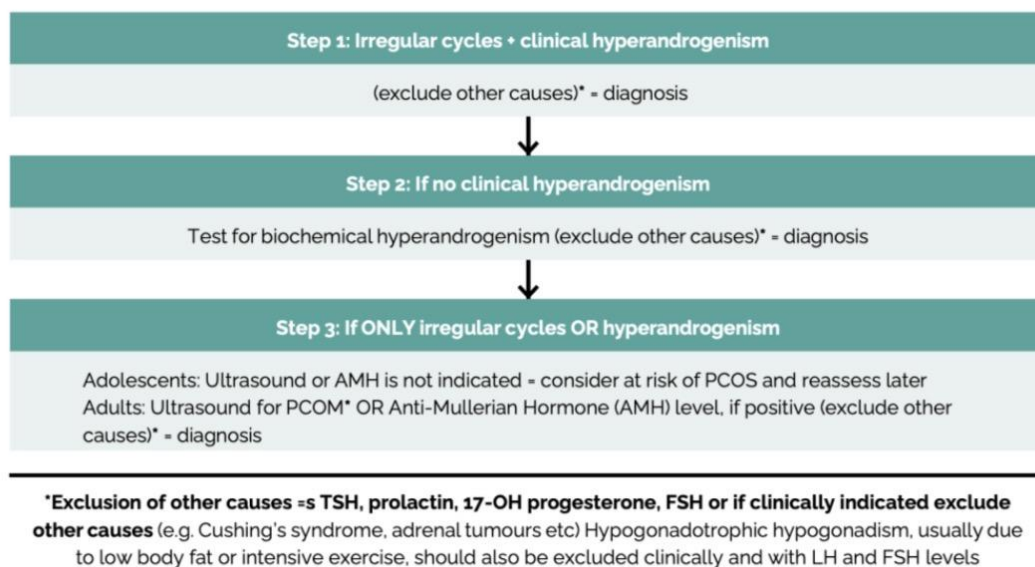


Figura 2: Algoritmo diagnostico proposto dalle linee guida del 2023

1.5.1 Cicli irregolari e disfunzione ovulatoria

Nei primi 12 mesi dopo il menarca l'irregolarità mestruale è considerata fisiologica e riflette la normale transizione puberale.

Successivamente, i cicli sono considerati irregolari nei seguenti casi:

- tra 1 e meno di 3 anni dal menarca: intervalli tra i cicli inferiori a 21 giorni o superiori a 45 giorni;
- da oltre 3 anni dal menarca fino alla perimenopausa: intervalli inferiori a 21 giorni o superiori a 35 giorni, oppure meno di 8 cicli all'anno;
- oltre 1 anno dopo il menarca: presenza di un intervallo superiore a 90 giorni anche per un solo ciclo;
- amenorrea primaria entro i 15 anni di età oppure oltre 3 anni dopo il telarca (inizio dello sviluppo mammario).

In presenza di cicli irregolari deve essere presa in considerazione la diagnosi di PMOS e la paziente va valutata secondo i criteri diagnostici appropriati.

Va inoltre ricordato che una disfunzione ovulatoria può essere presente anche in donne con cicli apparentemente regolari. Se si sospetta anovulazione, è opportuno valutare i livelli di progesterone.³

1.5.2 Iperandrogenismo biochimico

Per la diagnosi di PMOS è raccomandato il dosaggio del testosterone totale e del testosterone libero. Se entrambi risultano nei limiti, possono essere misurati anche androstenedione e deidroepiandrosterone solfato (DHEAS); tuttavia, questi marker sono meno specifici e hanno un'utilità diagnostica più limitata.

Per una valutazione accurata dell'iperandrogenismo biochimico è preferibile utilizzare metodiche ad alta precisione, come la spettrometria di massa tandem con cromatografia liquida (LC-MS/MS). Le misurazioni dirette del testosterone libero sono invece meno affidabili e non sono raccomandate. I risultati devono sempre essere interpretati in base ai valori di riferimento del laboratorio.

La valutazione dell'iperandrogenismo biochimico non è attendibile nelle donne che assumono contraccettivi ormonali, poiché questi possono alterare i livelli degli androgeni. In questi casi, se clinicamente appropriato, si può considerare la sospensione della contraccezione ormonale per almeno tre mesi, adottando nel frattempo un metodo contraccettivo alternativo.

Il dosaggio degli androgeni è particolarmente utile quando i segni clinici di iperandrogenismo non sono evidenti o risultano dubbi.

Valori androgenici nettamente superiori ai limiti di riferimento devono far sospettare cause diverse dalla PMOS. In particolare, è importante raccogliere un'anamnesi accurata sull'esordio e sulla progressione dei sintomi: una comparsa rapida o un peggioramento improvviso possono suggerire la presenza di una neoplasia secernente androgeni, anche se in alcuni casi tali tumori possono associarsi solo a incrementi lievi o moderati degli androgeni.³

1.5.3 Iperandrogenismo clinico

La valutazione dell'iperandrogenismo clinico richiede un'anamnesi accurata e un esame obiettivo completo.

Nelle donne adulte, i principali segni clinici da ricercare sono acne, alopecia androgenetica femminile e irsutismo. Nelle adolescenti, invece, i reperti più significativi sono l'acne severa e l'irsutismo, mentre l'alopecia è meno frequente.

È importante considerare anche l'impatto psicosociale dell'iperandrogenismo, che può essere rilevante indipendentemente dalla gravità apparente dei segni clinici. La percezione soggettiva della paziente deve quindi essere sempre presa in considerazione.

Per la valutazione dell'irsutismo si raccomanda l'utilizzo di scale visive standardizzate, in particolare del punteggio di Ferriman-Gallwey modificato (mFG). Un punteggio $\geq 4-6$ è generalmente indicativo di irsutismo, pur tenendo conto che trattamenti cosmetici o auto-rimozione dei peli possono ridurre la sensibilità della valutazione.

Per l'alopecia androgenetica femminile, la scala visiva di riferimento è il punteggio di Ludwig.³

1.5.4 Ecografia e morfologia ovarica policistica

In presenza di cicli mestruali irregolari associati a iperandrogenismo clinico o biochimico, l'ecografia ovarica non è necessaria per porre diagnosi di PMOS.

Quando l'ecografia viene eseguita, il parametro più utile ai fini diagnostici è il numero totale di follicoli per ovaio; seguono, per accuratezza, il numero di follicoli osservati in una singola sezione trasversale e il volume ovarico.

Nelle adolescenti l'ecografia non dovrebbe essere utilizzata per la diagnosi di PMOS, poiché in questa fascia di età è frequente riscontrare ovaie multifollicolari, anche in assenza di patologia.

L'ecografia transvaginale rappresenta la metodica di scelta per la valutazione della PMOS nelle donne adulte, purché la paziente sia sessualmente attiva o ne accetti l'esecuzione.

Con trasduttori ecografici ad alta risoluzione, con banda di frequenza comprendente almeno 8 MHz, la diagnosi ecografica di PMOS si basa sulla presenza di:

- almeno 20 follicoli per ovaio, e/o
- volume ovarico ≥ 10 mL in una o entrambe le ovaie.

Nella conta follicolare devono essere esclusi corpi lutei, cisti ovariche e follicoli dominanti.³

1.5.5 Esami di routine

Nelle donne affette da PMOS è fondamentale eseguire uno screening per identificare l'eventuale alterata tolleranza glucidica, la resistenza insulinica e l'assetto lipidico. Glicemia, emoglobina glicata, insulinemia, colesterolo totale e HDL e trigliceridi forniscono un quadro basale generalmente sufficiente a stabilire la necessità di ulteriori approfondimenti del metabolismo glicolipidico. Utilizzando la formula:

glicemia (in mmol/L) x insulina (in mU/L)/22,5

è possibile calcolare l'indice HOMA, che consente di stimare il grado di insulino-resistenza.²

1.5.6 Esami ormonali di base

L'assetto ormonale della policistosi ovarica è caratterizzato da valori elevati di LH (60% dei casi) con valori ai limiti inferiori della norma di FSH con rapporto LH/FSH aumentato (nel 95% dei casi); livelli di testosterone (quello libero sembra essere un marker più sensibile), androstenedione e DHEA-S modicamente aumentati rispetto alla normalità. Queste variazioni ormonali sono ben evidenti quando si confrontano i dati ottenuti in un gruppo di pazienti affette da PMOS con quelli di un gruppo di soggetti normali; tuttavia, nell'ambito delle pazienti con PMOS la variabilità dei singoli valori è tale da sovrapporsi, in parte, al range dei valori normali.

Come conseguenza, sul piano diagnostico-clinico i dosaggi ormonali hanno solo un valore indicativo: la normalità di uno o più di essi non esclude la PMOS. D'altro canto, il rilievo di valori spiccatamente elevati di DHEA-S o di testosterone impone un'attenta valutazione diagnostica per escludere una patologia primitivamente surrenale (sindrome di Cushing da tumori surrenali, iperplasia surrenale congenita da deficit di 21-idrossilasi o di 11-idrossilasi) o un tumore ovarico secernente androgeni. Nelle pazienti con cicli conservati, il dosaggio del progesterone plasmatico nella prima e nella seconda metà del ciclo viene utilizzato per evidenziare se i cicli sono ovulatori: nelle pazienti con cicli anovulatori non si osserva il fisiologico aumento dei livelli di progesterone plasmatico nella seconda fase del ciclo.²

1.5.7 Test dinamici

Non vengono utilizzati nella routine diagnostica se non in casi particolari.

Il MAP test utilizzato nelle donne con amenorrea provoca sanguinamento (assenza di ipoestrogenismo).

Il test al clomifene (utilizzato nelle donne con desiderio di gravidanza) è positivo (sblocco del feedback negativo causato dall'eccesso di estrogeni a livello ipotalamico).

È riportata un'eccessiva risposta dell'LH a stimolazione con GnRH, anche se questo test non trova reale indicazione clinica.²

1.5.8 Esami strumentali

Dal punto di vista ecografico i criteri più sensibili sono risultati: il volume dell'ovaio >10 mL e la presenza di almeno 20 follicoli con diametro di 2-9 mm.

La distribuzione periferica dei follicoli e l'ipertrofia dello stroma ovarico possono non essere presenti e non sono indispensabili alla diagnosi. L'aspetto policistico può essere presente in un solo ovaio. Infine il solo criterio morfologico non permette di porre diagnosi di PMOS.²

1.6 ANOVULAZIONE E PMOS

Il meccanismo dell'anovulazione nella PMOS rimane poco chiaro. È evidente che la popolazione di follicoli antrali è aumentata e che lo sviluppo follicolare è arrestato. È anche noto che lo sviluppo dei follicoli preantrali non è principalmente sotto controllo ormonale. Le evidenze supportano i componenti della rete intraovarica come regolatori dello sviluppo dei follicoli antrali. È noto che molti dei follicoli accumulati nella PMOS rimangono steroidogenicamente competenti e sono in grado di produrre estrogeni e progesterone. È interessante notare che le donne con PMOS producono sia androgeni che estrogeni (estrone) in eccesso. Una delle caratteristiche più frequentemente descritte della PMOS è l'alterazione funzionale della secrezione di LH. Numerosi studi hanno dimostrato che la frequenza, l'ampiezza e i livelli medi di LH sono aumentati. L'anomalia nella secrezione di LH può essere il risultato di un'aumentata reattività ipofisaria e di una maggiore attività ipotalamica del GnRH. In condizioni normali, i follicoli rispondono all'LH dopo aver raggiunto un diametro di circa 10 mm. Tuttavia, i follicoli ovarici policistici acquisiscono reattività all'LH a un diametro molto inferiore, il che può portare a un'inappropriata differenziazione terminale delle cellule della granulosa e causare uno sviluppo follicolare disorganizzato.

È stato suggerito che le cellule della teca aumentino l'espressione degli enzimi steroidogenici in seguito alla stimolazione da parte dell'LH, mentre le cellule della granulosa mostrino resistenza all'FSH. Gli elevati livelli di LH e la relativa iperinsulinemia presenti in alcune pazienti con PMOS possono potenziare sinergicamente la follicologenesi alterata. Sebbene l'iperandrogenismo sia parte dei criteri diagnostici per la PMOS, il suo impatto diretto sulla follicologenesi non è chiaro. È plausibile che gli androgeni contribuiscano agli effetti dell'LH e dell'insulina sulla maturazione follicolare. È anche possibile che l'eccesso di estrogeni possa innescare un meccanismo di feedback negativo che inibisce il rilascio di FSH e impedisce l'ulteriore sviluppo follicolare.

La maggior parte degli esperti ritiene che l'eccessiva produzione di androgeni sia un'anomalia fondamentale nelle donne con PMOS.

Gli androgeni all'interno dell'ovaio sono prodotti principalmente dalle cellule interstiziali della teca che circondano il follicolo e, in misura minore, dalle cellule interstiziali

secondarie situate nello stroma . Si ritiene che il complesso CYP17 α sia l'enzima chiave nella biosintesi degli androgeni ovarici. In condizioni normali, una grande proporzione degli androgeni prodotti dalle cellule della teca diffonde nello strato delle cellule della granulosa del follicolo, dove vengono rapidamente convertiti in estrogeni, come mostrato nella figura 3 (teoria delle due cellule). Il controllo intrinseco della produzione di androgeni nell'ovaio è modulato da fattori e ormoni intraovarici. È la disregolazione della produzione ormonale che è molto probabilmente responsabile della PMOS.⁴

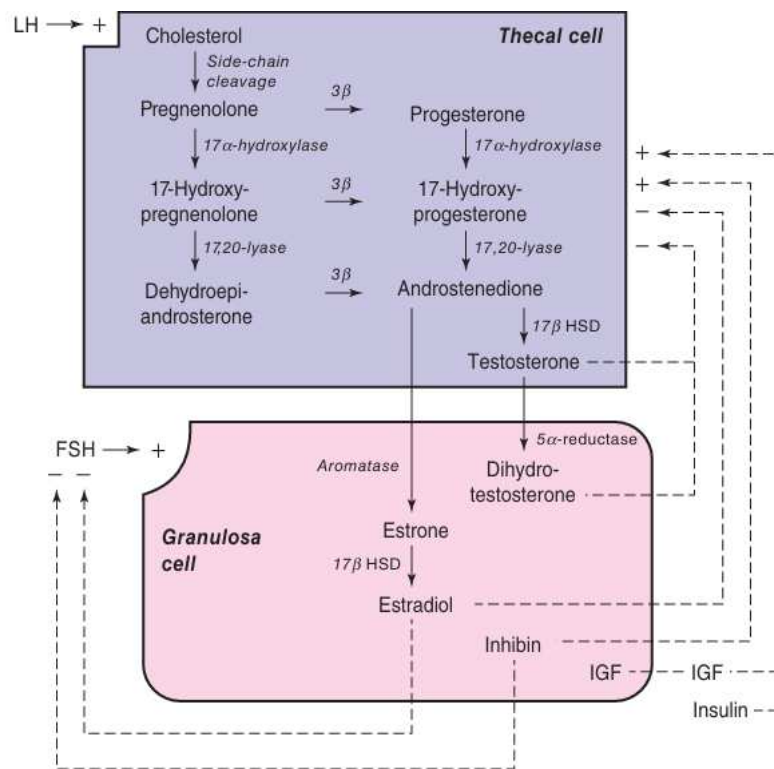


Figura 3 : Steroidogenesi ovarica- teoria delle due cellule

1.7 IPERINSULINEMIA E PMOS

È stata ipotizzata una stretta relazione tra insulina e iperandrogenismo sulla base di numerose osservazioni cliniche. Tale associazione emerge già negli anni peripuberali: il pubarca precoce, infatti, risulta più frequentemente correlato all'insulino-resistenza che non all'iperplasia surrenalica congenita o ad altre condizioni caratterizzate da eccesso di androgeni.⁴

Ulteriori evidenze provengono dall'osservazione dell'acanthosis nigricans, una condizione caratterizzata da iperpigmentazione cutanea nelle aree intertriginose, spesso associata a forme severe di insulino-resistenza. In diversi casi descritti in letteratura, le pazienti con acanthosis nigricans presentavano anche iperandrogenismo e anovulazione.⁴

La relazione tra iperinsulinemia e iperandrogenismo è stata ulteriormente confermata dall'osservazione che l'entità dell'iperinsulinemia correla direttamente con il grado di iperandrogenismo. Studi successivi hanno inoltre evidenziato che l'iperinsulinemia è frequentemente presente nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico (PMOS). È stato dimostrato che tale iperinsulinemia è secondaria all'insulino-resistenza, il cui difetto sembra localizzarsi a livello della via di segnalazione post-recettoriale dell'insulina.

La frequenza e l'entità dell'iperinsulinemia nelle donne con PMOS risultano ulteriormente accentuate in presenza di obesità. Tuttavia, sebbene molte pazienti con PMOS presentino insulino-resistenza, questa non è universalmente presente. Al contrario, alcune donne con PMOS non mostrano segni di insulino-resistenza, mentre in altre, pur normopeso o magre, tale alterazione metabolica può comunque essere riscontrata.⁴

L'insulina può contribuire allo sviluppo dell'iperandrogenismo attraverso diversi meccanismi, sebbene il processo patogenetico non sia ancora stato completamente chiarito. Una delle ipotesi più accreditate è che l'insulina eserciti un effetto stimolatorio sull'enzima CYP17 α , fondamentale per la steroidogenesi androgenica.⁴

Studi in vitro hanno dimostrato che l'insulina è in grado di agire direttamente a livello ovarico, poiché l'ovaio esprime sia recettori per l'insulina sia recettori per l'IGF. Inoltre,

è stato osservato che l'insulina stimola la secrezione ovarica di estrogeni, androgeni e progesterone; tale effetto risulta ulteriormente amplificato in presenza di gonadotropine.⁴

A sostegno di questo ruolo, la somministrazione di farmaci insulino-sensibilizzanti, come Metformina o i tiazolidinedioni, a donne obese con PMOS determina una significativa riduzione dei livelli di 17α -idrossiprogesterone, indice di una diminuzione dell'attività del CYP17 α . Tuttavia, gli studi clinici condotti su donne sane hanno fornito risultati meno netti: le infusioni di insulina non determinano un aumento della produzione di testosterone, né la somministrazione di agenti insulino-sensibilizzanti modifica significativamente i livelli androgenici.⁴ Queste osservazioni suggeriscono che l'insulina non rappresenti di per sé il fattore primario responsabile dell'iperandrogenismo, ma agisca piuttosto come modulatore o amplificatore di una predisposizione già esistente alla produzione androgenica.

Il rapporto tra insulina e produzione di androgeni surrenalici appare ancora meno definito. Alcuni studi hanno evidenziato che l'insulina aumenta la secrezione di 17α -idrossiprogesterone e DHEAS in risposta all'ACTH, mentre altri hanno riportato una riduzione del DHEAS dopo infusioni acute di insulina in soggetti sani. Inoltre, nelle donne con PMOS trattate con farmaci insulino-sensibilizzanti è stata osservata una diminuzione dei livelli di DHEAS.

Nel complesso, le evidenze attualmente disponibili indicano che, anche a livello surrenalico, l'insulina svolga prevalentemente un ruolo modulatore dell'attività secretoria, più che un effetto diretto e autonomo sull'aumento della produzione di androgeni.

L'insulina può influenzare i livelli di androgeni anche attraverso meccanismi indiretti. Numerosi studi hanno infatti dimostrato che essa inibisce direttamente la sintesi epatica della SHBG (sex hormone-binding globulin). Ne consegue una relazione inversa tra insulinemia e concentrazioni di SHBG: all'aumentare dei livelli di insulina, i livelli di SHBG diminuiscono, con conseguente incremento della quota di androgeni liberi e biologicamente attivi in circolo. Al contrario, una riduzione dell'insulinemia si associa generalmente a un aumento della SHBG e, quindi, a una diminuzione degli androgeni biodisponibili.⁴

L'insulina è inoltre in grado di ridurre i livelli di IGFBP-1 (insulin-like growth factor binding protein-1), determinando un aumento della quota libera di IGF-1. Quest'ultimo può a sua volta stimolare la steroidogenesi ovarica e la produzione di androgeni con modalità simili a quelle dell'insulina.⁴

Sebbene tali meccanismi indiretti contribuiscano verosimilmente all'iperandrogenismo, la maggior parte delle evidenze suggerisce che l'insulina eserciti anche un'azione diretta sull'ovaio, favorendo la produzione androgenica. Tuttavia, perché ciò si traduca clinicamente in iperandrogenismo, sembra necessario che coesista una disregolazione intrinseca della steroidogenesi ovarica. In altre parole, l'insulina agirebbe come fattore amplificante in un contesto già predisposto alla sovrapproduzione di androgeni.

Negli ultimi anni è stata inoltre avanzata l'ipotesi che la PMOS possa avere origine molto prima dell'adolescenza. Secondo questa teoria, l'evento iniziale potrebbe verificarsi già durante la vita intrauterina, in seguito a un'eccessiva esposizione fetale agli androgeni prodotti dalle ghiandole surrenali e dalle ovaie del feto. Tale ambiente endocrino potrebbe indurre una "riprogrammazione" ovarica, alterando in modo permanente la steroidogenesi e predisponendo allo sviluppo della PMOS.

L'espressione clinica del fenotipo della PMOS dipenderebbe successivamente dall'interazione con fattori ambientali, in particolare alimentazione, composizione corporea e livello di attività fisica, che possono favorire o attenuare la comparsa della malattia.⁴

Le numerose alterazioni biochimiche associate alla PMOS hanno stimolato un crescente interesse verso le possibili conseguenze metaboliche a lungo termine di questa condizione. In particolare, la PMOS è stata associata a un aumento del rischio di sviluppare Diabete mellito di tipo 2 e malattie cardiovascolari.

Diversi studi hanno infatti evidenziato che la sindrome metabolica è significativamente più frequente nelle donne con PMOS rispetto alla popolazione generale.

Gli studi osservazionali mostrano che le donne con PMOS presentano frequentemente un profilo lipidico aterogeno, caratterizzato da aumento dei trigliceridi, incremento del

colesterolo LDL e riduzione del colesterolo HDL, anche rispetto a donne di pari peso corporeo. Inoltre, il grado di dislipidemia correla strettamente con l'entità dell'insulino-resistenza, suggerendo un ruolo centrale dell'iperinsulinemia nelle alterazioni metaboliche associate alla sindrome.

L'elevata prevalenza di insulino-resistenza nelle donne con PMOS implica anche un maggior rischio di alterazioni del metabolismo glucidico. È stato stimato che circa il 30–40% delle pazienti presenti una ridotta tolleranza al glucosio, condizione particolarmente frequente nelle donne obese. Alcuni studi retrospettivi hanno inoltre suggerito che le donne con Sindrome dell'ovaio policistico abbiano una probabilità maggiore di sviluppare Diabete mellito di tipo 2 nel corso della vita.

Nel complesso, i dati attualmente disponibili, basati soprattutto su marcatori surrogati, indicano che le donne con Sindrome dell'ovaio policistico presentano un incremento dei fattori di rischio cardiovascolare e diabetologico. Rimane tuttavia necessario disporre di studi prospettici a lungo termine per chiarire se tale aumento dei fattori di rischio si traduca effettivamente in una maggiore morbilità e mortalità.

Il ruolo centrale dell'iperinsulinemia nella patogenesi delle possibili complicanze della PMOS pone il problema dell'opportunità di valutare sistematicamente l'insulino-resistenza in tutte le pazienti affette. Sebbene siano disponibili diversi metodi per misurare l'insulino-resistenza, non esiste attualmente un criterio diagnostico universalmente accettato né una standardizzazione laboratoristica condivisa. Ciò limita la possibilità di identificare con precisione le pazienti a rischio e di definire strategie preventive efficaci.⁴

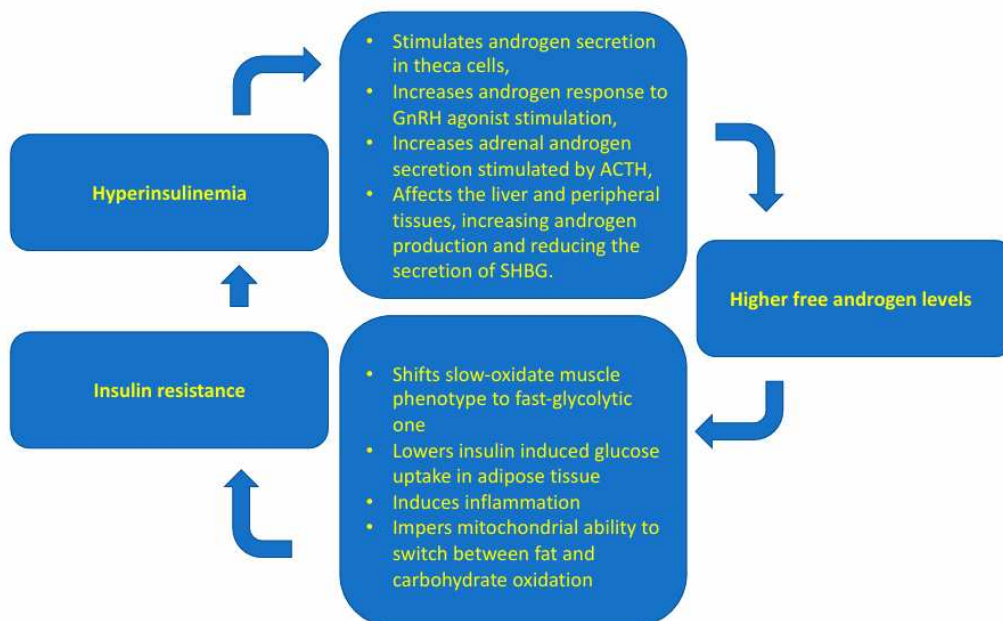


Figura 4: Ruolo sullo sviluppo e mantenimento dell'iperandrogenismo da parte dell'insulino-resistenza

1.8 DISFUNZIONE DEL TESSUTO ADIPOSO E INSULINO-RESISTENZA

Nella PMOS, l'insulino-resistenza (IR) rappresenta una delle alterazioni metaboliche più frequenti e può essere riscontrata non solo nelle pazienti obese o in sovrappeso, ma anche nelle donne normopeso. Tuttavia, la prevalenza dell'IR aumenta progressivamente con l'aumento dell'indice di massa corporea: essa è presente nel 59,3% delle pazienti normopeso, nel 77,5% delle pazienti sovrappeso e nel 93,9% delle pazienti obese ⁵.

Questa differenza suggerisce che l'aumento della massa adiposa, e in particolare del tessuto adiposo viscerale, svolga un ruolo determinante nello sviluppo dell'insulino-resistenza. Il tessuto adiposo, infatti, non rappresenta soltanto un deposito energetico, ma agisce come un vero e proprio organo endocrino, capace di modulare il metabolismo glucidico e lipidico attraverso la secrezione di adipochine e mediatori infiammatori.

La frequenza dell'insulino-resistenza varia anche in base al fenotipo della PMOS. Le forme classiche, caratterizzate da iperandrogenismo e anovulazione, presentano la maggiore prevalenza di IR (80,4%), mentre essa risulta meno frequente nel fenotipo ovulatorio (65,0%) e ulteriormente ridotta nel fenotipo normoandrogenico (38,1%).⁶ Analogamente, l'IR è più comune nelle pazienti con cicli anovulatori rispetto a quelle con cicli ovulatori.⁷ Questi dati indicano che la presenza di iperandrogenismo e disfunzione ovulatoria si associa a un quadro metabolico più compromesso.

L'accumulo di tessuto adiposo viscerale è influenzato sia da un eccessivo introito calorico sia dagli elevati livelli di androgeni tipici della PMOS. Gli androgeni favoriscono infatti una redistribuzione del grasso corporeo verso il compartimento addominale-viscerale^{8,9}. Tale modificazione è particolarmente rilevante perché il tessuto adiposo viscerale possiede una maggiore attività metabolica e infiammatoria rispetto al tessuto adiposo sottocutaneo.

Nella PMOS, gli adipociti risultano spesso ipertrofici, cioè aumentati di volume, e questa condizione si associa a importanti alterazioni metaboliche.¹⁰ Gli adipociti ipertrofici mostrano una ridotta sensibilità all'insulina e secernono un profilo alterato di adipochine. Inoltre, è stato dimostrato che il testosterone, attraverso il proprio recettore, è in grado di indurre insulino-resistenza negli adipociti, interferendo con la via di segnalazione insulinica e, in particolare, con la fosforilazione della protein chinasi C (PKC) stimolata dall'insulina.

Nel tessuto adiposo ipertrofico si osserva una riduzione della secrezione di adiponectina, una delle principali adipochine ad azione insulino-sensibilizzante e antinfiammatoria. La diminuzione dei livelli di adiponectina è strettamente associata allo sviluppo di insulino-resistenza e diabete mellito di tipo 2¹¹. L'adiponectina esercita i suoi effetti attraverso diversi meccanismi (Figura5) :

- riduce l'accumulo di lipidi nel fegato e nel muscolo;
- diminuisce l'attivazione della PKC indotta dal diacilglicerolo di membrana;
- migliora la trasduzione del segnale insulinico;

- favorisce il deposito dei trigliceridi nel tessuto adiposo bianco mediante la stimolazione della lipoproteina lipasi;
- aumenta l'ossidazione degli acidi grassi e la captazione di glucosio nel muscolo tramite l'attivazione della AMP-activated protein kinase (AMPK) ¹².

Nelle donne con PMOS, i livelli di adiponectina risultano ridotti sia nelle pazienti obese sia in quelle normopeso ^{13,14}, suggerendo che l'alterazione della secrezione adipocitaria non dipenda esclusivamente dall'eccesso ponderale, ma sia parte integrante della fisiopatologia della sindrome.

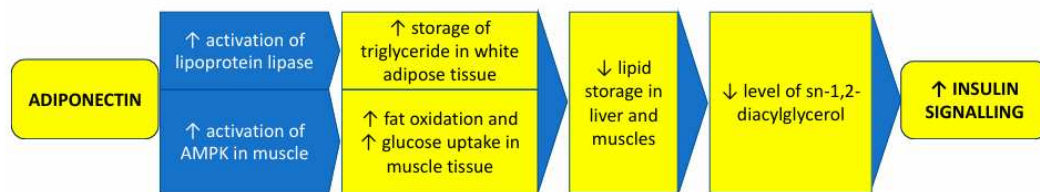


Figura 5 : Effetti della'adiponectina

Oltre all'adiponectina, nella PMOS risultano alterati anche i livelli di altre adipochine, tra cui apelina, vaspina, resistina e chemerina.

- L'apelina è espressa sia negli adipociti sia nelle cellule ovariche; la sua sintesi è stimolata dall'insulina e sembra favorire la secrezione di progesterone ed estradiolo nelle cellule della granulosa, soprattutto in risposta all'IGF-1.
- La vaspina, prodotta prevalentemente nel tessuto adiposo viscerale e nell'ovaio, promuove la proliferazione delle cellule della granulosa e la steroidogenesi.
- La resistina è positivamente regolata dagli androgeni; di conseguenza, nelle pazienti con PMOS e iperandrogenismo si osservano livelli più elevati di questa adipochina. La resistina è considerata uno dei possibili mediatori dell'insulino-resistenza nella PMOS.
- La chemerina, anch'essa espressa a livello ovarico e adiposo, partecipa ai processi infiammatori del tessuto adiposo e contribuisce al mantenimento dello stato di infiammazione cronica di basso grado tipico della PMOS. ¹⁵

Nel complesso, l'interazione tra iperandrogenismo, accumulo di tessuto adiposo viscerale, ipertrofia adipocitaria e alterata secrezione di adipochine rappresenta uno dei principali meccanismi patogenetici alla base dell'insulino-resistenza nella PMOS.

1.9 GESTIONE E TRATTAMENTO

I mezzi impiegati nel trattamento della PMOS possono inserirsi in punti diversi del circolo vizioso che perpetua la condizione morbosa, interrompendolo.

La scelta del mezzo terapeutico si basa sulla sintomatologia prevalente e sul fatto che la paziente sia o meno desiderosa di prole. In ogni caso di sovrappeso od obesità si impone il dimagrimento. In tale ottica, un ruolo centrale è svolto dalla dieta e dall'attività fisica lieve moderata regolare, che comunque vanno incentivate anche nelle donne senza eccesso ponderale, al fine di migliorare la sensibilità insulinica.

In una paziente con irsutismo che non desidera il concepimento si può bloccare la funzione ovarica mediante somministrazione di estroprogestinici. Non sono invece più considerati di prima scelta gli estro-antiandrogeni (estrogeni più ciproterone acetato, che antagonizza l'azione androgenica a livello recettoriale). Si può tuttavia considerare l'associazione di antiandrogeni, come per esempio lo spironolattone, soprattutto nei casi di importanti segni di iperandrogenismo, come irsutismo e alopecia. Nelle pazienti con amenorrea il sanguinamento da cessazione indotto da trattamento ciclico con estroprogestinici (orali o anelli vaginali) riduce anche il rischio di carcinoma dell'endometrio da iperplasia endometriale.

Gli insulino-sensibilizzanti, come l'inositolo e la metformina, nelle donne con PMOS possono aiutare a perdere peso, ma soprattutto combattono l'insulino-resistenza e di conseguenza la produzione di androgeni.

Quando le pazienti desiderano una gravidanza, si usano induttori dell'ovulazione. Nelle nuove linee guida internazionali il farmaco di prima scelta per l'induzione dell'ovulazione è il letrozolo, che è un inibitore dell'aromatasi, ma in molti stati il suo utilizzo è considerato off-label. Il farmaco di scelta diventa quindi il clomifene citrato, il cui effetto principale è quello di aumentare i livelli di FSH. Il 75-80% delle donne con PMOS trattate

con clomifene ovula. La percentuale di concepimento delle donne che ovulano secondariamente al trattamento con clomifene è superiore al 20%. Sebbene la metformina non sia considerata un farmaco in grado di indurre l'ovulazione, può avere un ruolo adiuvante in associazione a farmaci con tale ruolo. In caso di insuccesso nella induzione della ovulazione con la terapia di prima scelta, si può ricorrere, come seconda linea, all'induzione dell'ovulazione attraverso somministrazione di preparati di gonadotropine ad azione prevalentemente FSH-simile, da soli o in associazione ad analoghi del GnRH.

Tra le opzioni di seconda linea è considerata la chirurgia ovarica laparoscopica, mentre la chirurgia bariatrica per l'obesità è ad oggi da considerarsi sperimentale. La fecondazione in vitro è considerata una possibile ulteriore opzione dopo la terapia farmacologica di primo e secondo livello.²

2. AGONISTI DEL RECETTORE DEL GLP-1

Gli agonisti del recettore del GLP-1 (Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists, GLP-1RA) sono una classe di farmaci peptidici analoghi del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), un ormone incretinico prodotto dalle cellule L dell'intestino dopo un pasto. Questi farmaci mimetizzano l'azione fisiologica del GLP-1 endogeno ma sono resistenti alla degradazione enzimatica e hanno una durata d'azione terapeutica più lunga ¹⁶.

2.1. IL SISTEMA INCRETINICO

Il sistema incretinico rappresenta un complesso asse fisiologico entero-pancreatico che svolge un ruolo cardine nel mantenimento dell'omeostasi glucidica dopo i pasti attraverso la secrezione di ormoni peptidici intestinali, definiti incretine, in risposta all'ingestione di nutrienti. Il concetto di "effetto incretinico" nasce dall'osservazione clinica per cui il glucosio somministrato per via orale evoca una risposta insulinica significativamente superiore (da due a tre volte tanto) rispetto a un carico di glucosio endovenoso che produca i medesimi profili di glicemia (Figura 6). Si stima che questo sistema sia responsabile del 25-75% della risposta insulinica totale post-prandiale in soggetti sani ¹⁷. I due principali attori di questo sistema identificati nell'uomo sono il GIP (Glucose dependent Insulinotropic Polypeptide) e il GLP-1.

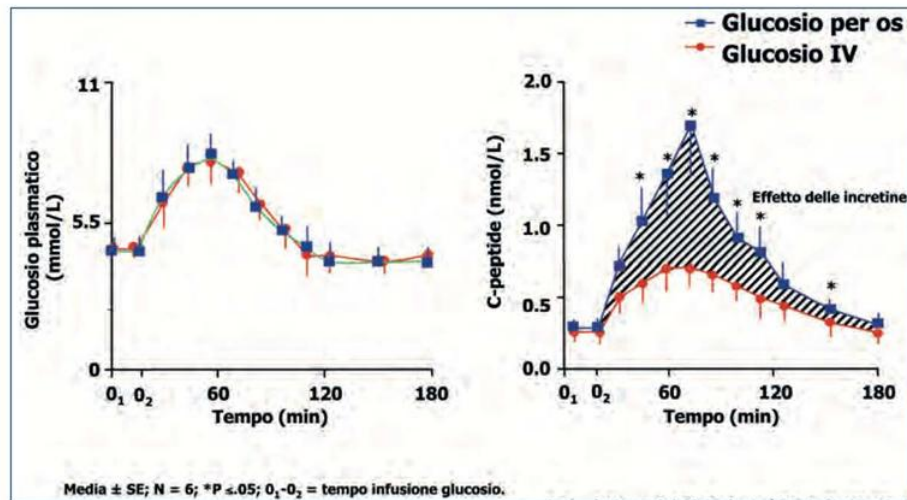


Figura 6: La secrezione insulinica in risposta a carico di glucosio è maggiore quando tale carico è effettuato per via orale rispetto a quando è effettuato per via endovenosa

Il GIP è stata la prima incretina ad essere identificata. Venne purificata per la prima volta alla fine degli anni '60 da estratti intestinali canini e inizialmente chiamata “polipeptide inibitore gastrico” poiché si era osservato che inibiva la secrezione acida stimolata dalla gastrina. Solo nei primi anni '70 si scoprì che l'infusione di GIP purificato, se combinata con il glucosio, portava a un aumento della secrezione di insulina e a un miglioramento della tolleranza al glucosio nell'uomo.

La scoperta della seconda incretina avvenne nel 1982, quando si osservò che l'mRNA del pro-glucagone della rana pescatrice conteneva sequenze codificanti per un peptide correlato al glucagone. Nel 1983 grazie alla tecnologia di ibridazione del cDNA e all'analisi del gene del preproglucagone umano, furono riportate le sequenze del gene del GLP-1 umano e di criceto. Nel 1986 il peptide GLP-1 fu identificato nei tessuti pancreatici e intestinali umani. Parallelamente, altri ricercatori riuscirono a isolare il GLP-1 dalla mucosa ileale del maiale. La natura di incretina del GLP-1 fu confermata definitivamente quando studi indipendenti dimostrarono che il peptide sintetico agiva come un potente stimolatore della secrezione di insulina in modelli di pancreas isolato di ratto e maiale ¹⁸ (Figura 7)

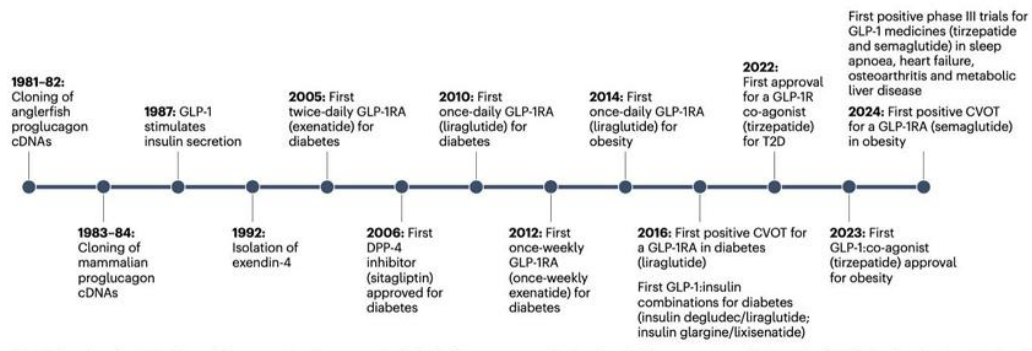


Figura 7: Storia della scoperta del GLP-1

Il GIP è un peptide di 42 amminoacidi sintetizzato dalle cellule K situate prevalentemente nella mucosa del duodeno e del digiuno prossimale. Viene sintetizzato come pro-peptide e scisso poi in GIP mediante elaborazione post-traduzionale. Tra i vari nutrienti, i lipidi sembrano essere ancora più efficaci del glucosio nella stimolazione della secrezione di GIP ¹⁹.

Il GLP-1 è un peptide di 30-31 amminoacidi prodotto dalle cellule L enteroendocrine, concentrate maggiormente nella mucosa intestinale di ileo distale e colon, sebbene la sua secrezione inizi pochi minuti dopo il pasto, suggerendo l'esistenza di segnali neurali o endocrini che attivano le cellule L distali prima dell'arrivo fisico dei nutrienti. Oltre ai nutrienti presenti nel lume intestinale, infatti, anche stimoli nervosi (vagali) ed endocrini (compreso, forse, il GIP) provenienti dallo stesso apparato digerente contribuiscono alla stimolazione della secrezione di GLP-1 nella fase post-prandiale precoce. La secrezione di GLP-1 è inoltre stimolata dalla leptina e inibita da insulina, somatostatina e galanina ¹⁹.

GIP e GLP-1 hanno basse concentrazioni plasmatiche nei soggetti umani a digiuno. Le loro concentrazioni iniziano ad aumentare pochi minuti dopo la nutrizione, raggiungono un picco dopo 1h e tornano nuovamente alle concentrazioni basali dopo diverse ore. I livelli plasmatici di GIP a digiuno variano tipicamente tra 10 e 20 pM, con valori di picco che raggiungono circa 80-150 pM dopo un pasto. D'altra parte, i livelli plasmatici a digiuno di GLP-1 bioattivo rientrano tipicamente nell'intervallo 5-15 pM e potrebbero

aumentare di 3-5 volte dopo i pasti. In condizioni fisiologiche, i livelli di GIP postprandiale sono circa 3-4 volte più alti in concentrazione molare rispetto al GLP-1, indipendentemente dallo stato diabetico. Poco dopo l'assunzione di cibo, queste incretine vengono rilasciate nella circolazione sanguigna e si legano ai loro recettori. I nutrienti che stimolano la loro secrezione sono glucosio e altri carboidrati, tra cui saccarosio e amido, i trigliceridi, alcuni amminoacidi e più debolmente le proteine.

Dal punto di vista fisiologico, le incretine agiscono legandosi a specifici recettori accoppiati a proteine G espressi sulle cellule β pancreatiche, dove stimolano la secrezione di insulina in modo strettamente glucosio-dipendente, contribuendo così al controllo post prandiale della glicemia. Oltre all'azione insulinotropica, il sistema incretinico (in particolare il GLP-1) esercita effetti pleiotropici: inibisce la secrezione di glucagone dalle cellule α pancreatiche, rallenta lo svuotamento gastrico, contribuendo a modulare l'aumento di glucosio nel sangue dopo i pasti e agisce sui centri ipotalamici per aumentare il senso di sazietà e ridurre l'appetito. Tale l'ormone, infatti, è in grado di passare la barriera ematoencefalica e determinare una stimolazione dei recettori ipotalamici con un'azione anoressizzante centrale diretta. Inoltre, studi preclinici indicano che GLP-1 e GIP possiedono anche un'importante azione trofica a livello β -cellulare inibendo l'apoptosi e stimolando la proliferazione da precursori indifferenziati presenti nel sistema dei dotti pancreatici ²⁰. Il GIP ha una influenza minore su glucagone e svuotamento gastrico, ma è considerato fisiologicamente responsabile di gran parte dell'effetto incretinico totale in condizioni normali e può stimolare anche la secrezione di glucagone in condizioni di glicemia bassa o normale, un effetto che potrebbe avere un ruolo adattativo nella regolazione energetica. Altre funzioni sono riportate in Figura 8.

SEDE	GLP-1	GIP
Azioni pancreatiche		
Cellule beta	Aumento secrezione insulinica (glucosio-dipendente) Inibizione apoptosi Stimolazione proliferazione	Aumento secrezione insulinica (glucosio-dipendente) Inibizione apoptosi Stimolazione proliferazione
Cellule alfa	Inibizione secrezione glucagone	–
Cellule delta	Aumento secrezione somatostatina	–
Azioni extra-pancreatiche		
Sistema gastrointestinale	Inibizione secrezione gastrica Ritardo svuotamento gastrico	Inibizione secrezione gastrica
Sistema cardiovascolare	Aumento pressione e frequenza Aumento funzione cardiaca Miglioramento funzione endoteliale	–
Sistema nervoso	Anoressizzante Azione trofica neuronale Miglioramento memoria (?)	?
Fegato	Riduzione gluconeogenesi	–
Muscolo	Insulino-sensibilizzante (?)	–
Tessuto adiposo	Insulino-sensibilizzante (?)	Azione anabolizzante
Tessuto osseo	–	Stimolazione osteogenesi

Figura 8: Azioni biologiche delle incretine

L'attività biologica delle incretine native è estremamente breve, con un'emivita di pochi minuti, a causa della rapida inattivazione da parte dell'enzima dipeptidil-peptidasi-4 (DPP-4), ormone presente nel plasma ed espresso alla superficie delle cellule endoteliali e di numerosi altri tipi cellulari, che scinde i peptidi a livello del loro N-terminale. Questa comprensione fisiopatologica ha portato allo sviluppo di due classi di farmaci fondamentali: i GLP-1 RA, resistenti alla degradazione enzimatica, e gli inibitori della DPP-4, che prolungano l'emivita delle incretine endogene. Le molecole più recenti, come la tirzepatide, sfruttano il potenziale di entrambi gli ormoni agendo come co-agonisti dei recettori GIP e GLP-1 per massimizzare il controllo glicemico e la perdita di peso¹⁷.

2.1.1. Ormoni incretinici nell'obesità

L'interesse per il ruolo degli ormoni incretinici nei soggetti obesi nasce da risultati che indicano un ruolo del GIP come potenziale mediatore dell'aumento dell'accumulo di

trigliceridi nel tessuto adiposo e, quindi, dell'aumento di peso e dell'obesità.

Al contrario, l'attività di riduzione dell'appetito del GLP-1 suggerisce un ruolo nell'inibizione dell'assunzione di cibo e dell'aumento di peso.

Alcuni studi suggeriscono che vi sia un'ipersecrezione di GIP nell'obesità, che potrebbe essere correlata all'ipersecrezione compensatoria di insulina che può verificarsi nel tentativo di superare le conseguenze metaboliche dell'insulino-resistenza. Per quanto riguarda la secrezione di GLP-1 nell'obesità, sono stati descritti incrementi ridotti nelle risposte GLP-1 correlate ai pasti con l'aumento dell'indice di massa corporea, in particolare in presenza di steatosi epatica. È stato riportato che l'effetto incretinico è ridotto nell'obesità, anche in assenza di ridotta tolleranza al glucosio o diabete mellito. Ciò può essere spiegato da una ridotta reattività al GIP o da un ridotto contributo del GLP-1 (che raggiunge concentrazioni inferiori dopo la stimolazione fisiologica dei nutrienti) alle risposte secretorie dell'insulina ²¹.

Il ruolo del GIP come segnale obesigenico dall'intestino si basa principalmente sullo studio di topi knock-out del recettore GIP i quali non diventano obesi se alimentati con una dieta ricca di grassi ²². Ciò può essere funzionalmente correlato all'aumento dell'assorbimento di esoso da parte dell'intestino e all'accelerazione della lipolisi dei trigliceridi dei chilomicroni attraverso una maggiore attività della lipoproteina lipasi del tessuto adiposo. Nel complesso, ciò può portare a un maggiore assorbimento e accumulo di trigliceridi nel tessuto adiposo. Alcuni polimorfismi del recettore GIP umano sono associati a differenze nel peso corporeo. Al contrario, il GLP-1 esogeno riduce l'appetito, aumenta la sazietà e riduce l'assunzione di cibo, forse anche a concentrazioni fisiologiche.

Questo, insieme alla ridotta secrezione di GLP-1 nei soggetti obesi, suggerisce un ruolo significativo del GLP-1 nella patogenesi dell'obesità. Tuttavia, non è chiaro cosa determini la ridotta secrezione di GLP-1 nell'obesità e quando nel corso dello sviluppo dell'obesità si verificano queste anomalie.

2.2. FARMACODINAMICA

Il meccanismo di azione di questi farmaci si basa sul legame agonista con il recettore del GLP-1 (GLP-1R), un recettore accoppiato a proteine G espresso in vari tessuti, tra cui pancreas, cervello, tratto gastrointestinale, cuore e reni. Questi farmaci agiscono attraverso molteplici meccanismi pleiotropici che regolano l'omeostasi del glucosio e il peso corporeo.

1. Effetti sul pancreas ed omeostasi glicemica

I GLP-1RA potenziano la secrezione di insulina in modo glucosio-dipendente, agendo sulle β -cellule pancreatiche. Allo stesso tempo, sopprimono la secrezione di glucagone dalle α cellule in presenza di iperglicemia, ma non durante l'ipoglicemia, riducendo così il rischio di cali glicemici eccessivi ¹⁸.

Studi preclinici suggeriscono che questi agonisti possano promuovere la proliferazione delle cellule beta e ridurre l'apoptosi, proteggendo la massa cellulare pancreatica. Inoltre, il legame diretto ai recettori delle cellule delta aumenta la secrezione di somatostatina, che può contribuire indirettamente alla soppressione del glucagone ¹⁸.

2. Regolazione dell'appetito e del peso corporeo

I GLP-1 RA agiscono sui centri della sazietà nel sistema nervoso centrale, in particolare nell'ipotalamo e nel tronco encefalico (nucleo del tratto solitario - NST) aumentando il senso di sazietà e pienezza, riducendo l'assunzione di cibo e la propensione al foraggiamento. Farmaci come la liraglutide ad alte dosi e la semaglutide sono stati approvati specificamente per la gestione del peso grazie a questi effetti centrali ¹⁸.

3. Svuotamento gastrico

Il GLP-1 RA esercitano un potente effetto inibitorio sulla motilità gastrointestinale, ritardando lo svuotamento gastrico. Questo meccanismo è fondamentale per ridurre i picchi glicemici postprandiali, poiché rallenta l'ingresso dei nutrienti nella circolazione sistemica. Questo effetto tende a diminuire con l'uso cronico di agenti a lunga durata

d'azione a causa della desensibilizzazione dei recettori mentre rimane più pronunciato con gli agenti a breve durata d'azione ¹⁸.

4. Metabolismo lipidico e tessuto adiposo

Sebbene i recettori del GLP-1 non siano espressi direttamente negli adipociti, il farmaco agisce indirettamente aumentando il tono simpatico, favorendo la lipolisi e l'ossidazione degli acidi grassi. Promuove inoltre la secrezione di adiponectina, una citochina con proprietà antinfiammatorie e sensibilizzanti all'insulina ¹⁸.

5. Effetti epatici e cardiovascolari

Riduce indirettamente la produzione epatica di glucosio (riducendo il glucagone e aumentando l'insulina) e attenua l'accumulo di grasso nel fegato (steatosi), migliorando la resistenza all'insulina ²³.

I GLP-1 RA inoltre riducono la pressione arteriosa sistolica attraverso la promozione della natriuresi e il miglioramento della funzione endoteliale. È stato osservato anche un lieve aumento della frequenza cardiaca (2-5 bpm) con gli agenti a lunga durata d'azione ²³.

2.3. FARMACOCINETICA

La farmacocinetica dei GLP-1 RA e dei doppi agonisti (come tirzepatide) è definita dalla necessità di superare la brevissima emivita del GLP-1 nativo, che viene degradato dall'enzima DPP-4 in meno di 2 minuti ¹⁸. Per estendere la durata d'azione, questi farmaci utilizzano diverse strategie di ingegneria molecolare che influenzano il loro assorbimento, la distribuzione e l'eliminazione.

I farmaci sono progettati per resistere alla degradazione enzimatica e rallentare la clearance renale attraverso tre meccanismi principali:

- Modifiche degli aminoacidi: sostituzioni nella sequenza peptidica (come la glicina in posizione 2 per l'exenatide o l'acido alfa-aminoisobutirrico per semaglutide e tirzepatide) rendono la molecola resistente alla DPP-4 ¹⁸.

- Acilazione con acidi grassi: liraglutide, semaglutide e tirzepatide presentano una catena di acidi grassi che permette il legame non covalente con l'albumina sierica, rallentando la degradazione e la filtrazione renale ¹⁸.

- Fusione con proteine di grandi dimensioni: l'albiglutide è fusa con l'albumina, mentre la dulaglutide è legata a un frammento Fc di una IgG4 modificata; queste grandi dimensioni molecolari ne ritardano notevolmente la clearance renale ¹⁸.

In base al loro profilo farmacocinetico i farmaci GLP-1 RA vengono suddivisi in farmaci a breve durata d'azione e farmaci a lunga durata d'azione.

Farmaci come exenatide IR (emivita di 2,4 ore) e lixisenatide (emivita di circa 3 ore) a breve durata d'azione richiedono somministrazioni giornaliere multiple o singole e agiscono principalmente sui picchi glicemici postprandiali ¹⁸.

La liraglutide ha un'emivita di circa 13 ore, che consente una somministrazione una volta al giorno mantenendo livelli plasmatici costanti per 24 ore.

Farmaci come semaglutide (emivita di circa 160 ore), dulaglutide (4,7 giorni) e tirzepatide (circa 5 giorni/120 ore) permettono la somministrazione monosettimanale.

Esistono poi formulazioni a rilascio prolungato come l'exenatide ER che utilizza microsfere polimeriche biodegradabili che rilasciano gradualmente il principio attivo nel corso di diverse settimane ¹⁸.

La semaglutide orale rappresenta un'eccezione, poiché i peptidi vengono normalmente degradati nello stomaco. Per permetterne l'assorbimento, è co-formulata con un promotore dell'assorbimento chiamato SNAC, questo protegge la semaglutide dalla degradazione acida nello stomaco e facilita il suo trasporto transcellulare attraverso la mucosa gastrica. Nonostante la biodisponibilità orale sia inferiore all'1%, la potenza della molecola permette di raggiungere concentrazioni terapeutiche efficaci simili alla formulazione sottocutanea ¹⁸.

Per quanto riguarda metabolismo ed eliminazione di tali farmaci, i GLP-1 RA basati su exendin-4, un peptide di 39 aa con sequenza del 53% omologa al GLP-1 umano, (come exenatide e lixisenatide) sono eliminati principalmente per filtrazione glomerulare e non sono raccomandati in pazienti con insufficienza renale grave (eGFR < 30 mL/min) ²³.

I farmaci basati sulla struttura del GLP-1 umano (liraglutide, semaglutide, dulaglutide) vengono degradati metabolicamente in peptidi più piccoli e aminoacidi attraverso le vie generali del catabolismo proteico, con una minore dipendenza dalla funzione renale per l'eliminazione della molecola intatta ²³.

2.4. INDICAZIONI TERAPEUTICHE

I GLP-1RA rappresentano attualmente una delle classi farmacologiche di maggiore rilevanza nella gestione del DM2 e dell'obesità.

Secondo gli Standards of Care dell'American Diabetes Association (ADA) e il consenso congiunto ADA/European Association for the Study of Diabetes (EASD), i GLP-1RA sono raccomandati nei pazienti con DM2 e malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) o ad alto rischio cardiovascolare, indipendentemente dai livelli basali di HbA1c o dall'uso di metformina, in virtù della documentata riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori ^{24 25 26}.

Analogamente, le linee guida della European Society of Cardiology (ESC) attribuiscono a specifici GLP-1 RA (quali liraglutide, semaglutide e dulaglutide) una raccomandazione di classe I, livello di evidenza A, per la riduzione del rischio cardiovascolare nei pazienti con DM2 e ASCVD ²⁷.

Oltre al controllo glicemico, tale classe farmacologica si associa a significativa riduzione ponderale e a un basso rischio di ipoglicemia, grazie al meccanismo d'azione glucosio dipendente.

Più recentemente, le linee guida dell'World Health Organization hanno riconosciuto l'impiego dei GLP-1RA anche nel trattamento cronico dell'obesità (BMI ≥ 30 kg/m² o ≥ 27 kg/m² con comorbidità), raccomandandone l'utilizzo in associazione a interventi sullo stile di vita (dieta, attività fisica, gestione comportamentale) ²⁸.

2.5 GLP-1 E PMOS

La perdita di peso è un elemento fondamentale nella gestione terapeutica di molti casi di PMOS²⁹. L'approccio raccomandato per la perdita di peso è multimodale e combina interventi dietetici, attività fisica regolare e terapia comportamentale, con opzioni aggiuntive come la farmacoterapia e la chirurgia bariatrica per le pazienti che necessitano di interventi più intensivi o specializzati³⁰.

Nelle donne con PMOS e sovrappeso, la perdita di peso può portare a miglioramenti in diversi parametri ormonali, cardiometabolici e riproduttivi. I benefici includono la riduzione dell'iperandrogenismo, dell'insulino-resistenza e del rischio cardiovascolare, nonché il ripristino di cicli mestruali regolari. Tuttavia, raggiungere una significativa riduzione del peso di almeno il 5% è spesso difficile con i soli interventi sullo stile di vita per la maggior parte delle donne con PMOS³¹. In questo contesto, gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1 RA) rappresentano un approccio terapeutico interessante, affrontando diversi aspetti della fisiopatologia della PMOS.

Gli agonisti del recettore del GLP-1 possono contrastare parzialmente l'insulino-resistenza, un problema comune nella PMOS. Questa classe di farmaci ha dimostrato in numerosi studi di ridurre l'insulino-resistenza non solo attraverso la riduzione del peso, ma anche abbassando l'infiammazione, riducendo lo stress ossidativo, modulando l'omeostasi del metabolismo lipidico e aumentando l'attività del trasportatore del glucosio³².

Si prevede che questo approccio migliori i parametri metabolici, potenzialmente riduca gli eventi cardiovascolari e affronti i disturbi della funzione riproduttiva. L'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi (HPG) rappresenta un altro potenziale bersaglio terapeutico per gli agonisti del recettore del GLP-1 nella PMOS.

Studi in vitro condotti su una linea cellulare ipotalamica murina hanno dimostrato che l'agonista del recettore del GLP-1 exendin-4 stimola il rilascio di GnRH in modo dose-dipendente. Inoltre, questo studio ha rilevato che la somministrazione intracerebroventricolare di exendin-4 nei ratti maschi ha portato a un rapido aumento dei livelli di LH³³. Uno studio in vivo su ratti femmina ha dimostrato che la somministrazione di GLP-1RA ha aumentato l'ampiezza della secrezione di LH durante la fase pre-

ovulatoria ³⁴. Questo effetto è stato associato a livelli più elevati di estradiolo e progesterone e a un aumento del numero di follicoli di Graaf durante il ciclo mestruale.

A livello meccanicistico, l'impatto positivo del GLP-1 sull'asse ipotalamo-ipofisi-gonadi sembra essere mediato dall'attivazione del sistema della kisspeptina ipotalamica, un importante regolatore del rilascio di GnRH ³⁴.

Resta da determinare se gli agonisti del recettore del GLP-1 (GLP-1RA) riducano la produzione di androgeni nel tessuto adiposo bianco attraverso un'azione diretta o tramite un meccanismo indiretto legato alla riduzione della massa del tessuto adiposo bianco, che potrebbe essere associata alla diminuzione dell'assunzione di cibo indotta da questa classe terapeutica. Si ritiene che la riduzione della secrezione di androgeni osservata con i GLP-1RA derivi principalmente da meccanismi secondari sistemici, come miglioramenti metabolici o cambiamenti nella dinamica del tessuto adiposo.

Tuttavia, è possibile un potenziale effetto diretto sul tessuto ovarico o sulla steroidogenesi surrenalica, che merita ulteriori indagini.

Nel complesso, sembra che i GLP-1 RA possano avere un impatto positivo su diversi aspetti patologici della PMOS, tra cui l'insulino-resistenza, la disregolazione del rilascio di GnRH e i disturbi della maturazione dei follicoli ovarici.

Ciò suggerisce che i GLP-1 RA rappresentino una promettente opportunità terapeutica.

3. PARTE SPERIMENTALE

3.1 PREMESSE

Negli ultimi anni, i GLP-1RA hanno assunto un ruolo sempre più rilevante non solo nel trattamento del diabete mellito di tipo 2 e dell'obesità, ma anche nella gestione delle alterazioni metaboliche ed endocrine associate alla sindrome poliendocrino-metabolica ovarica (PMOS).³²

L'iperinsulinemia contribuisce all'aumento della produzione ovarica di androgeni e alla riduzione dei livelli di SHBG, determinando un incremento del testosterone libero e del FAI, con conseguente alterazione della funzione ovulatoria e della regolarità mestruale.³²

In questo contesto, i GLP-1RA hanno mostrato effetti promettenti grazie alla loro capacità di ridurre il peso corporeo e migliorare la sensibilità insulinica. Diversi studi hanno evidenziato una riduzione dei livelli di testosterone e del FAI, associata a un aumento dell'SHBG e a un miglioramento della regolarità mestruale nelle donne trattate con GLP-1RA. Inoltre, il miglioramento dei parametri androgenici appare strettamente correlato alla riduzione dell'insulino-resistenza e del peso corporeo.³²

3.2. SCOPO DELLO STUDIO

L'obiettivo della presente meta-analisi è indagare il potenziale ruolo dei GLP-1RA nel miglioramento dei parametri metabolici e ormonali delle pazienti affette da PMOS e, di conseguenza, il loro possibile impatto sulla fertilità femminile.

3.3. MATERIALI E METODI

Questo studio è stato condotto seguendo le linee guida della dichiarazione The Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (PRISMA)³⁵.

3.3.1. Strategia di ricerca

È stata condotta una ricerca sistematica attraverso i database Scopus e PubMed.

I termini "PCOS", "polycystic ovary syndrome", "polycystic ovary" sono stati combinati con "GLP-1", "glucagon like", "semaglutide", "liraglutide", "tirzeparide", "dulaglutide" e "menstrual", "hormone"

3.3.2. Criteri di selezione

Gli studi idonei sono stati selezionati seguendo il modello PICO: popolazione (P: pazienti con PCOS/PMOS), intervento (I: trattamento con analoghi del GLP-1), confronto (C: stesse pazienti prima-dopo il trattamento e confronto con terapia alternativa), esito (O: livelli ormonali e regolarità mestruale). Sono stati inclusi studi clinici randomizzati controllati, studi osservazionali retrospettivi e prospettici. Non sono state applicate restrizioni linguistiche.

3.3.3. Estrazione dei dati e valutazione della qualità

Sono stati raccolti i seguenti dati: primo autore, anno, paese, disegno dello studio, tipo e dosaggio di GLP-1RA, trattamenti associati, tipo di controllo, durata del follow-up, età, peso, indice di massa corporea (BMI), circonferenza vita (WC), rapporto vita fianchi (WHR), glicemia a digiuno, livelli sierici di emoglobina glicata (HbA1c), HOMA index, testosterone totale (TT), testosterone libero (FT), SHBG, ormone luteinizzante (LH), ormone follicolo-stimolante (FSH), indice FAI, Androstenedione, DHEAS, ormone antimulleriano (AMH), l'irregolarità del ciclo mestruale e il numero di gravidanze spontanee o dopo PMA.

3.3.4. Analisi statistica

L'analisi è stata eseguita utilizzando i software RevMan v. 5.4.1 (Cochrane Collaboration, Oxford, Regno Unito) e Comprehensive Meta-Analysis v. 3.7 (Biostat Inc., Englewood, USA). Sono stati calcolati la differenza media standardizzata (sMD) e gli intervalli di confidenza (IC) al 95% per confrontare le misure di esito dopo il trattamento. È stata applicata la statistica I² per verificare l'eterogeneità, con I² > 50% e p < 0,1 che indicano un'elevata eterogeneità tra gli studi. In caso di eterogeneità significativa, è stata eseguita una meta-analisi utilizzando un modello “random effects”. In caso contrario, è stato utilizzato un modello “fixed effects”. Se era disponibile più di una misurazione longitudinale, è stato selezionato il follow-up più lungo di ogni studio (come raccomandato nel Cochrane Handbook for Systematic Reviews for Interventions). Per indagare la fonte di eterogeneità, è stata condotta un'analisi di sensibilità (omettendo ogni singolo studio per esplorarne l'effetto sulla meta-analisi complessiva) e un'analisi di sottogruppo è stata condotta differenziando i soggetti trattati con altri farmaci antidiabetici da quelli trattati con ormoni. Inoltre, è stata eseguita anche una meta regressione univariata per esplorare gli effetti della variazione percentuale di peso, BMI, WC e livelli di HbA1c sui livelli di androgeni circolanti. La significatività statistica è stata fissata a 0,05.

3.4. RISULTATI

3.4.1. Selezione degli studi

Utilizzando la strategia di ricerca sopra menzionata, sono stati trovati 442 abstract. Dopo la rimozione di 98 duplicati, sono stati esaminati 344 articoli. Di questi, 327 sono stati identificati per titolo o abstract come articoli su altri argomenti, articoli di revisione, editoriali, case report, metanalisi, studi su animali o in vitro. Dei restanti 17 articoli valutati per l'idoneità, 14 sono stati inclusi nella presente meta-analisi (Figura 9)

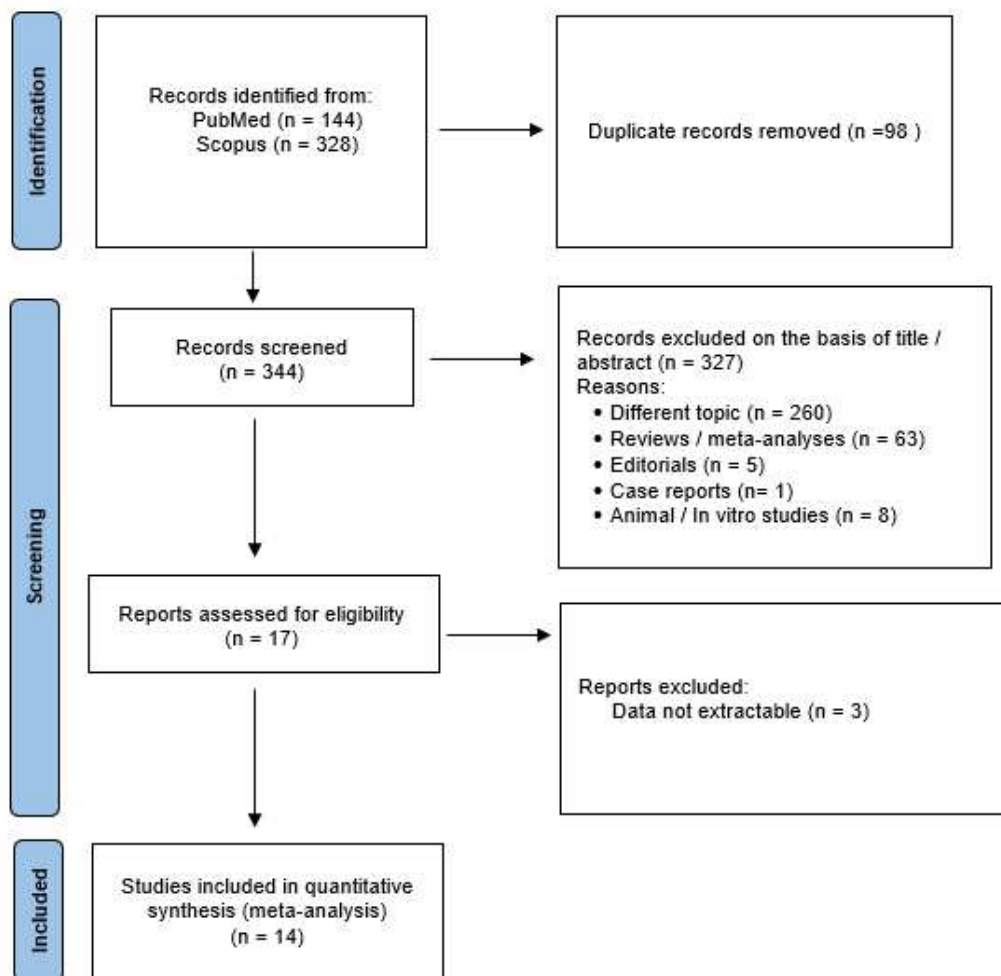


Figura 9. PRISMA-P flowchart

Degli studi inclusi, nove erano trial randomizzati, tre osservazionali prospettici, uno osservazionale retrospettivo e uno studio interventistico prospettico. Quasi tutti gli studi inclusi nella nostra meta-analisi presentavano un gruppo di controllo. Le caratteristiche principali degli studi inclusi sono mostrate nella Tabella 2.

Autore	Anno	Paese	Disegno dello studio	Numero pazienti (n. trattate)	Età casi/controlli (media \pm DS)	Trattamento (GLP-1) e dose	Eventuale terapia aggiuntiva	Controllo	Follow-up (mesi)
Chen H. et al.	2025	Cina	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	80 (40)	Casi: 28 \pm 5 Controlli: 29 \pm 4	Semaglutide 1 mg/settimana	Metformina 1000 mg BID	Metformina 1000 mg BID	4 + 6
Xing C.; Zhao H.; Zhang J.	2022	Cina	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	52 (27)	Casi: 25,85 \pm 4,45 Controlli: 23,52 \pm 4,65	Liraglutide 1,2 mg/die	Metformina 1000 mg BID	Metformina 1000 mg BID	3
Su L. et al.	2025	Cina	Studio prospettico osservazionale	135	28,16 \pm 4,12	Liraglutide 0,6 mg/die-1,2 mg/die fino a 1,8 mg/die			6
Nylander M. et al.	2027	Danimarca	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	72 (48)	Casi: 31,4 (24,6-35,6) Controlli: 26,2 (24,8-31,5)	Liraglutide 0,6 mg/die-1,2 mg/die fino a 1,8 mg/die		Placebo	6
Karen E. Elkind-Hirsch et al.	2022	USA	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	82 (55)	Casi: 31,5 Controlli: 31,5	Liraglutide 3 mg/die		Placebo	7,5
Salmanu V. et al.	2018	Slovenia	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	27 (13)	Casi: 30,1 \pm 3,6 Controlli: 31,1 \pm 4,7	Liraglutide 1,2 mg/die	Metformina 1000 mg BID	Metformina 1000 mg BID	3 + 1
Zhang W. et al.	2026	Cina	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	64 (32)	Casi: 32,77 \pm 6,1 Controlli: 31,93 \pm 4,81	Semaglutide 1 mg/settimana	Metformina 500 mg x3/die	Metformina 500 mg x3/die	4,5
Carmina E.; Longo R.A.	2023	Italia	Studio prospettico osservazionale	27	30 \pm 9	Semaglutide 0,5 mg/settimana			6
Jansterle M. et al.	2015	Slovenia	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	27 (14)	Casi: 30,7 \pm 7,9 Controlli: 30,7 \pm 7,9	Liraglutide 1,2 mg/die		Metformina 1000 mg BID/ Roflumilast 500 mcg/die	3
Zheng S. et al.	2017	Cina	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	82 (41)	Casi: 27,7 \pm 3,41 Controlli: 28,16 \pm 3,92	Exenatide 10 microgrammi BID		Metformina 1000 mg BID	3
Ma R.L. et al.	2021	Cina	Trial randomizzato, prospettico, open-label, controllato	50 (25)	Casi: 30,1 \pm 4,52 Controlli: 28,17 \pm 4,4	Exenatide 2 mg/settimana	Metformina 500 mg x3/die	Metformina 500 mg x3/die	3
Cannarella R. et al.	2025	Italia	Studio prospettico osservazionale	65 (50)	Casi: 27 (25,0-30,0) Controlli: 25 (25,5-30,8)	Liraglutide 3 mg/die	Restrizione calorica	Metformina 500-1000 mg/die + restrizione calorica / Restrizione calorica	4
Allawmi F. et al.	2026	Irlanda	Studio retrospettivo osservazionale	58	34,7 \pm 6,8	Semaglutide 1 mg/settimana			3
Jensterle M. et al.	2014	Slovenia	Studio interventistico prospettico a braccio singolo	36	31,2 \pm 7,8	Liraglutide 1,2 mg/die			3

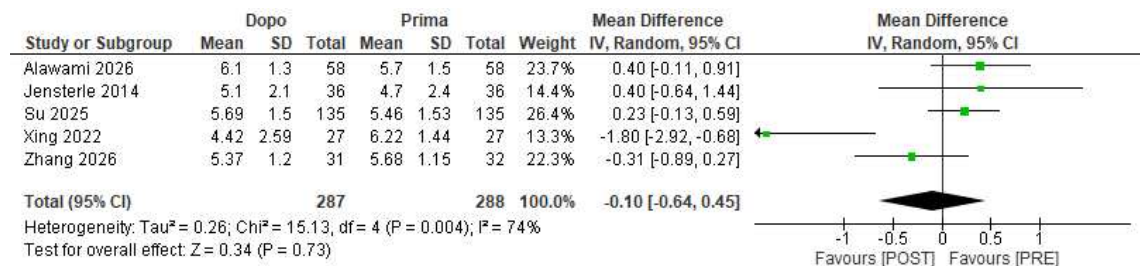
Tabella 2: Caratteristiche degli studi inclusi

3.4.2 Analisi pre-post trattamento

Inizialmente, è stata eseguita un'analisi pre-post trattamento per valutare gli effetti dei GLP-1RA sui livelli ormonali sierici e sulla regolarità mestruale.

Cinque studi³⁶⁻⁴⁰, per un totale di 287 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli di FSH (Figura 11A). Il trattamento ha determinato una riduzione dei livelli di FSH non staticamente significativa (-0,10, IC 95% -0,64, 0,45 UI/l, p=0,73) con elevata eterogeneità (I²=74%). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 11B) e del test di Egger (p =0,231) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio Xing et al⁴⁰ si osservava una riduzione dell'eterogeneità (I²=19%), mentre l'effetto della terapia sui livelli di FSH continuava ad apparire non significativo (0,18, IC 95% -0,0,8, 0,43UI/l, p=0,17)

A)



B)

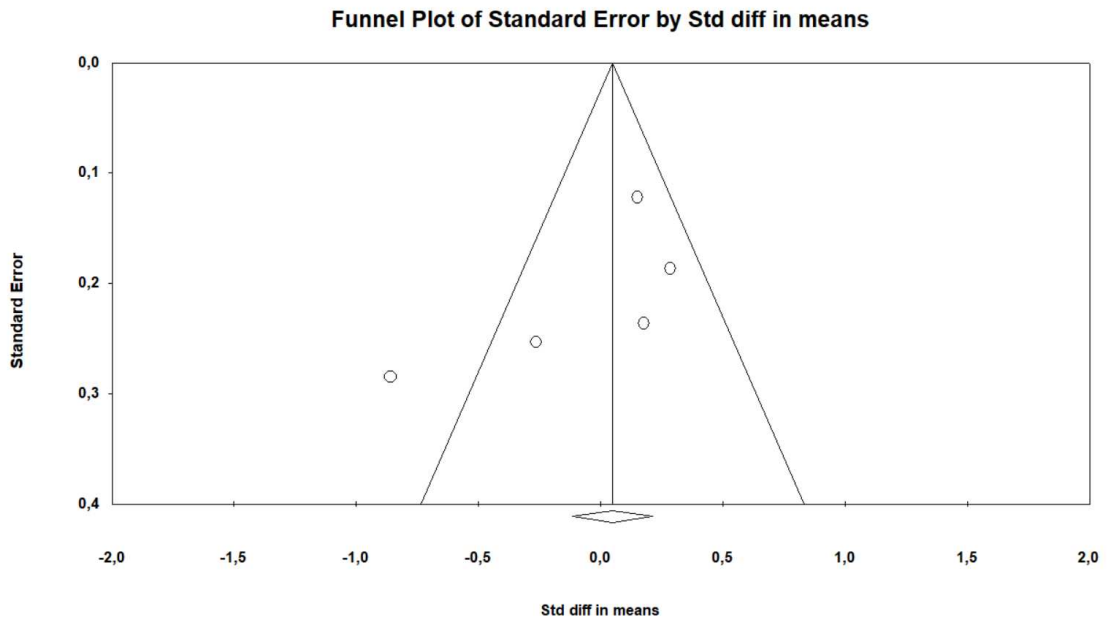
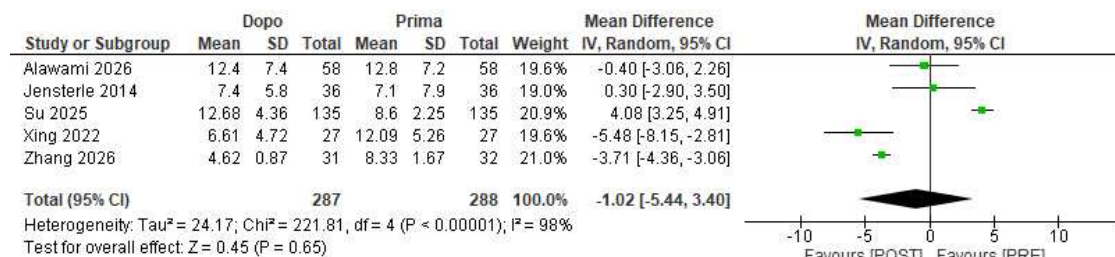


Figura 10 : A) Forest plot dei livelli sierici di FSH (UI/l) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RA. GLP-1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; FSH, ormone follicolo-stimolante B) Funnel plot.

Sempre i precedenti cinque studi³⁶⁻⁴⁰, per un totale di 287 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli di LH (Figura 11A). Il trattamento ha determinato una riduzione dei livelli di LH non staticamente significativa (-1,02, IC 95% -5,44,0,3,40 UI/l, $p=0,65$) con elevata eterogeneità ($I^2=98\%$). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 11B) e del test di Egger ($p=0,086$) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio Su et al³⁸ si osservava una modesta riduzione dell'eterogeneità ($I^2=77\%$), mentre l'effetto della terapia sui livelli di LH appare significativo (-2,54, IC 95% -4,79,-0,29 UI/l, $p=0,03$)

A)



B)

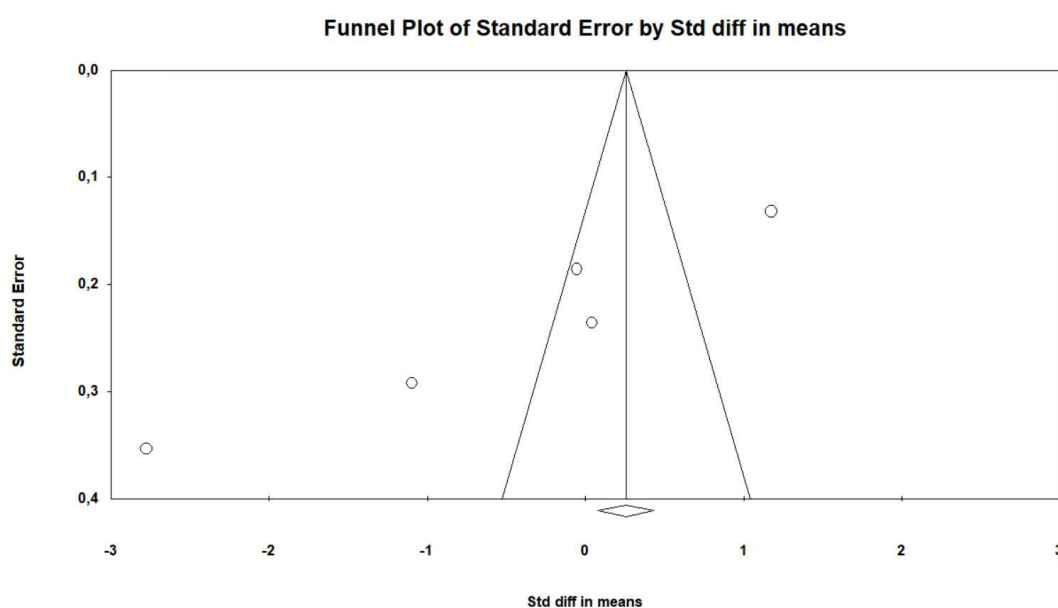
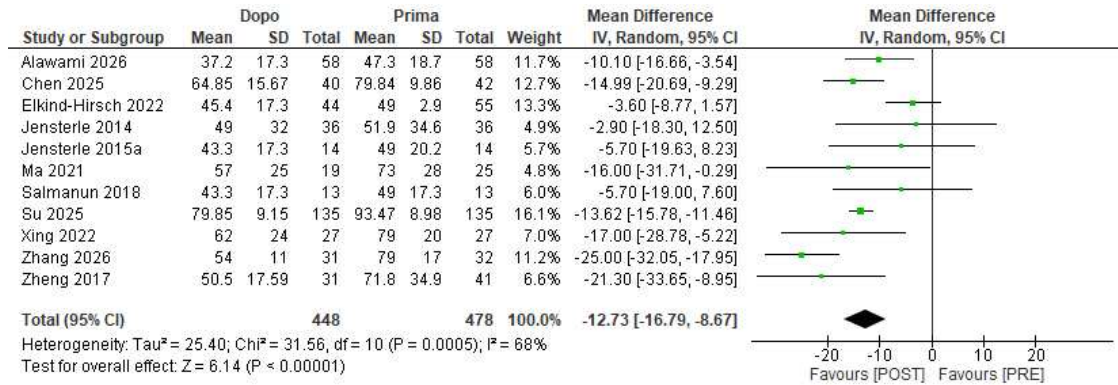


Figura 11: A) Forest plot dei livelli sierici di LH (UI/l) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP-1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; LH, ormone luteinizzante.
 B) Funnel plot

Undici studi ³⁶⁻⁴⁶, per un totale di 448 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli di TT (Figura 12A). Il trattamento ha determinato una riduzione dei livelli di TT staticamente significativa (-12,73, IC 95% -16,79,-0,87 ng/dl, $p \leq 0,00001$) con modesta eterogeneità ($I^2=68\%$). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 12B) e del test di Egger ($p=0,186$) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio Elkind-Hirsch et al ⁴², si osservava una riduzione

dell'eterogeneità ($I^2=48\%$), mentre l'effetto della terapia sui livelli di TT continuava ad apparire significativo (-14,07, IC 95% -15,83, -12,30 ng/dl, $p \leq 0,00001$)

A)



B)

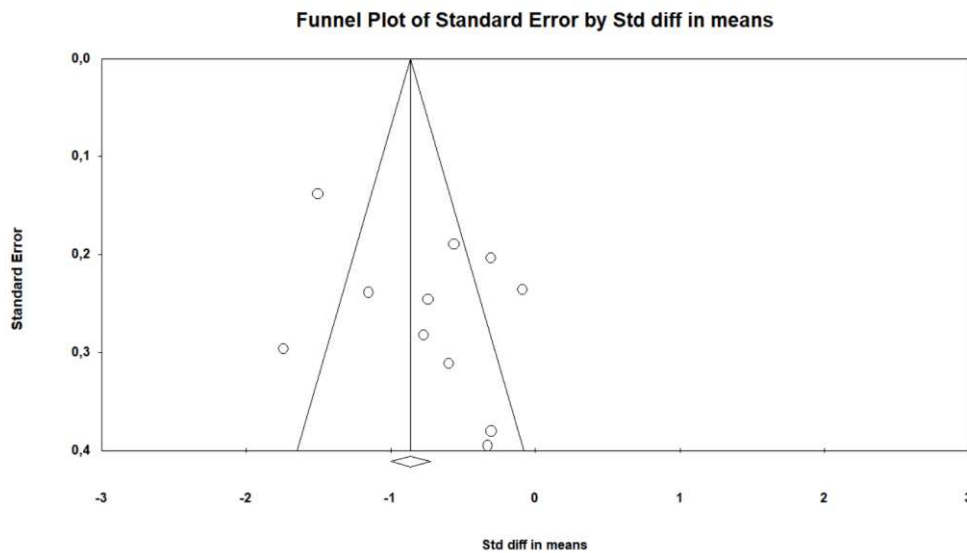
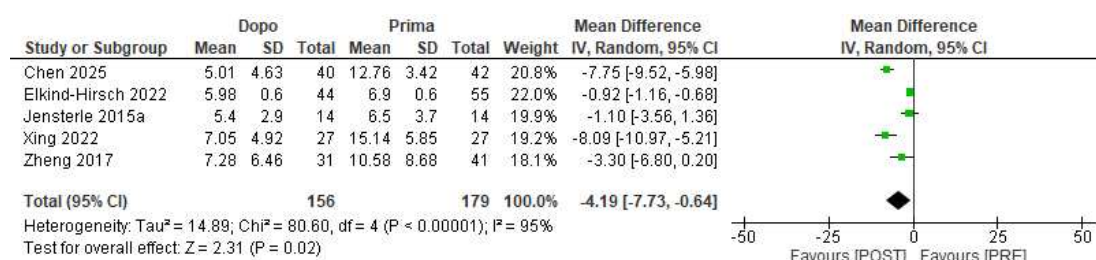


Figura 12: A) Forest plot dei livelli sierici di TT (ng/dl) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; TT, testosterone totale.
 B) Funnel plot

Cinque studi⁴⁰⁻⁴⁴, per un totale di 156 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli del FAI (Figura 13A). Il trattamento ha determinato una riduzione dei livelli del FAI staticamente significativa (-4,19, IC 95% -7,73, -0,64 %, p=0,02) con elevata eterogeneità (I²=95%). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 13B) e del test di Egger (p =0,714) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio Elkind-Hirsch et al.⁴² si osservava una lieve riduzione dell'eterogeneità (I²=87%), mentre l'effetto della terapia sui livelli del FAI continuava ad apparire significativo (-5,12, IC 95% -8,66,-1,58 %, p=0,0005)

A)



B)

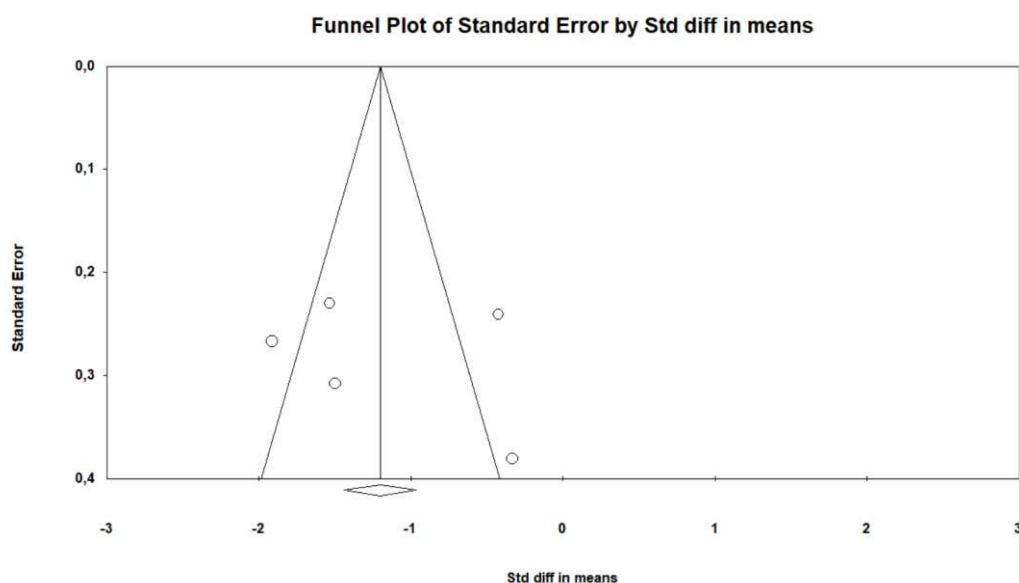
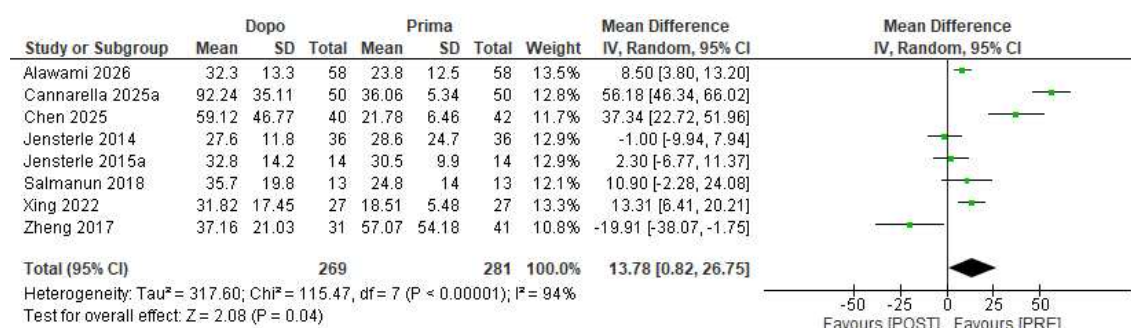


Figura 13: A) Forest plot dei livelli sierici del FAI in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; FAI, free androgen index.
B) Funnel plot

Otto studi ^{36,37,40,41,43-45,47}, per un totale di 269 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli di SHBG (Figura 14A). Il trattamento ha determinato un aumento dei livelli di SHBG staticamente significativa (13,78, IC 95% 0,82,26,75 nmol/L p=0,04) con elevata eterogeneità (I²=94%). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 14B) e del test di Egger (p =0,964) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio di Cannarella et al. ⁴⁷ si osservava una lieve riduzione dell'eterogeneità (I²=81%), mentre l'effetto della terapia sui livelli del SHBG appariva non significativo (7,81, IC 95% -0,29,15,91nmol/L , p=0,06)

A)



B)

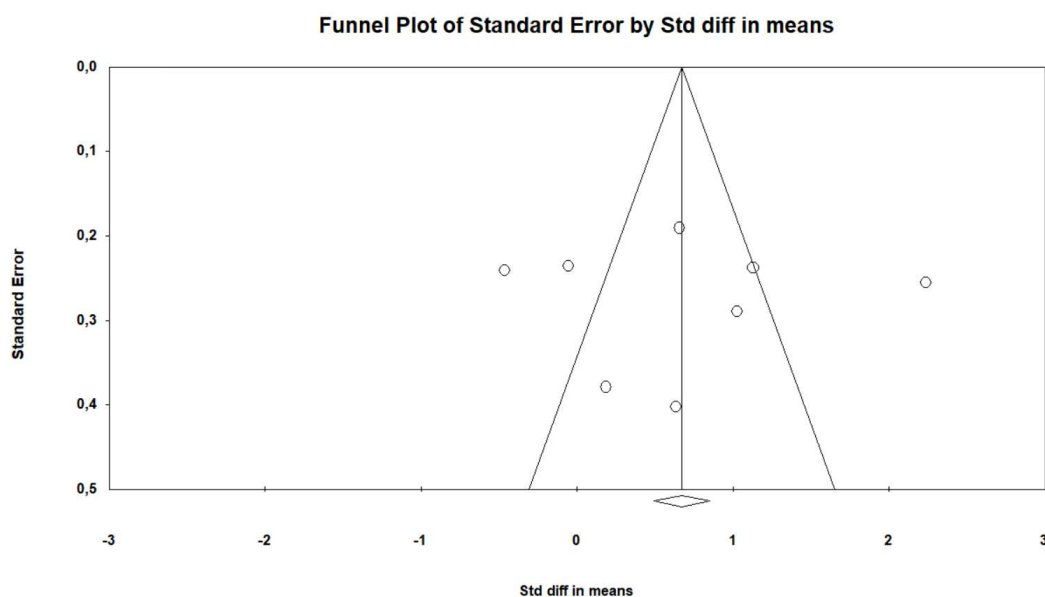
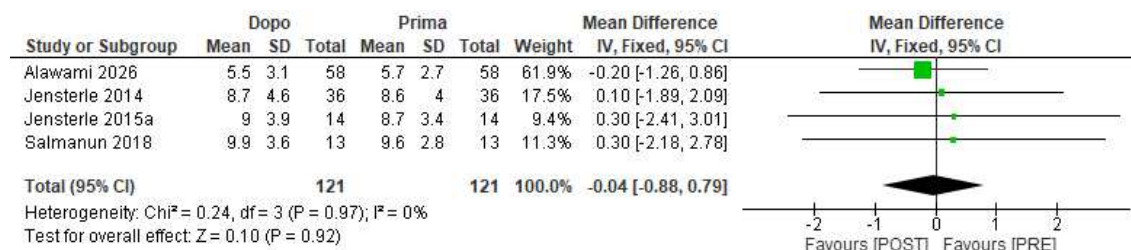


Figura 14: A) Forest plot dei livelli sierici di SHBG (nmol/L) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; SHBG, Sex Hormone-Binding Globulin.

B) Funnel plot

Quattro studi^{36,37,43,45}, per un totale di 121 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli dell'Androstenedione (Figura 15A). Il trattamento ha determinato risultati non staticamente significativa (-0,04, IC 95% -0,88,0,79 nmol/L p=092) con assenza di eterogeneità (I²=0%). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 15B) e del test di Egger (p =0,074) non sono emersi bias di pubblicazione.

A)



B)

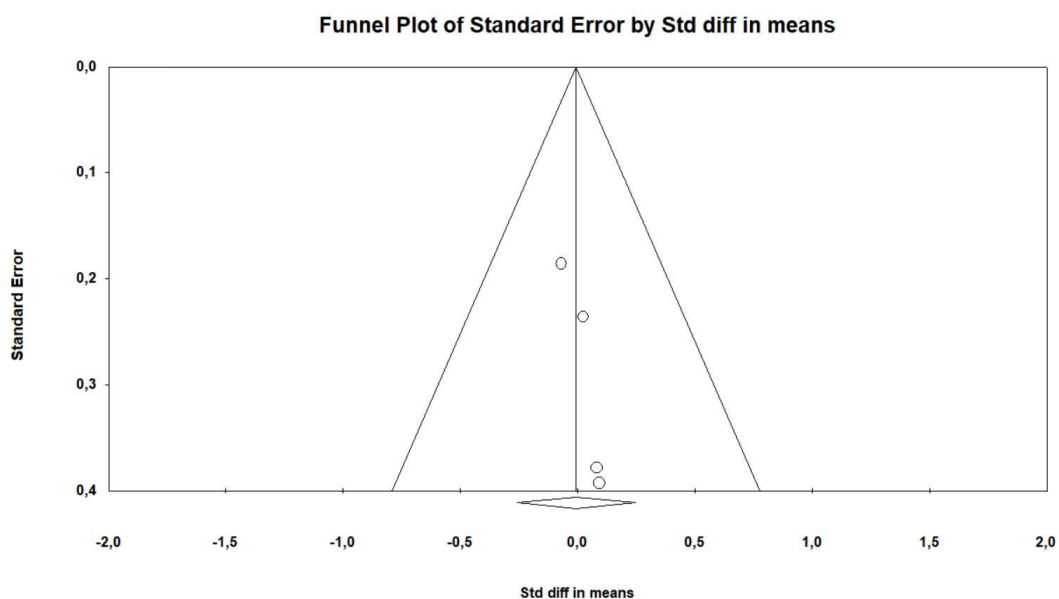
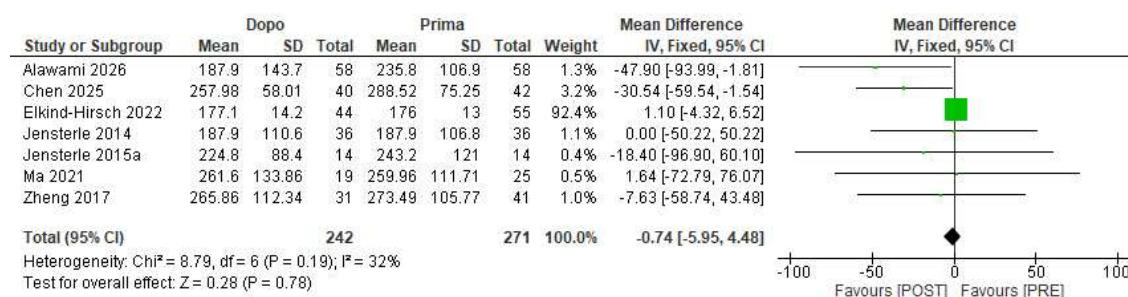


Figura 15: Forest plot dei livelli sierici di Androstenedione (nmol/L) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists.

B) Funnel plot

Sette studi^{36,37,41-44,46}, per un totale di 242 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sui livelli del DHEAS (Figura 16A). Il trattamento ha determinato una diminuzione dei livelli del DHEAS non staticamente significativa (-0,74, IC 95% - 0,595, 4,48 microg/dl p=0,78) con bassa eterogeneità (I²=32%). In base ai risultati del Funnel plot (Figura 16B) e del test di Egger (p =0,607) non sono emersi bias di pubblicazione. L'analisi di sensibilità ha mostrato che escludendo lo studio di Alawami et al.³⁶ si osservava una perdita dell'eterogeneità (I²=0%), mentre l'effetto della terapia sui livelli del DHEAS continuava ad apparire non significativo (-0,12, IC 95% - 5,37,5,12 microg/dl , p=0,96)

A)



B)

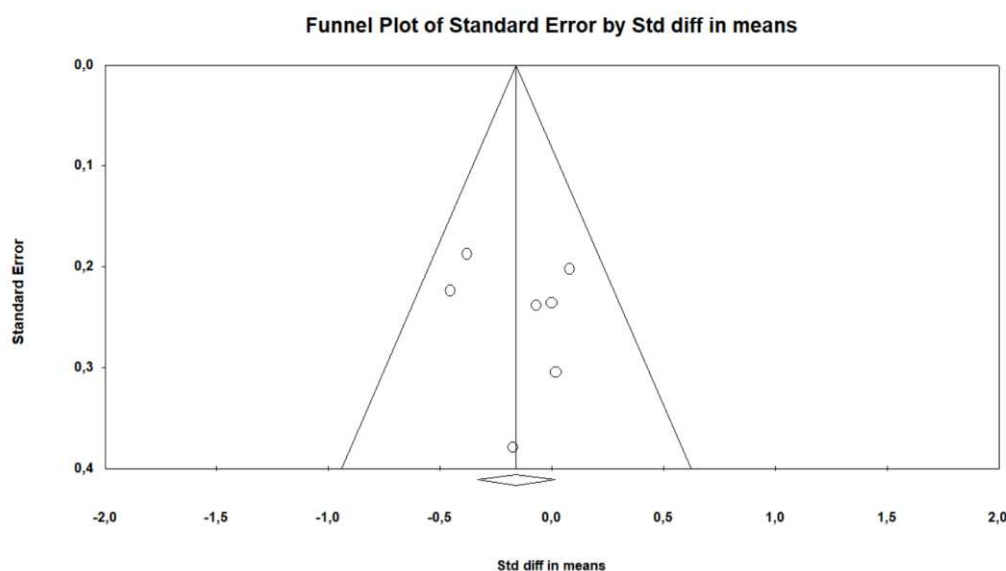


Figura 16: Forest plot dei livelli sierici di DHEAS (microg/dl) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, DHEAS, Deidroepiandrosterone Solfato.

B) Funnel plot

Sette studi^{36,39-41,43,48,49}, per un totale di 235 pazienti, hanno riportato gli effetti della terapia sull'irregolarità mestruale (Figura 17). Il trattamento ha determinato un miglioramento della regolarità mestruale staticamente significativo (OR 44,08, IC 95% 9,11,231,39 $p \leq 0,00001$) con modesta eterogeneità ($I^2=79\%$).

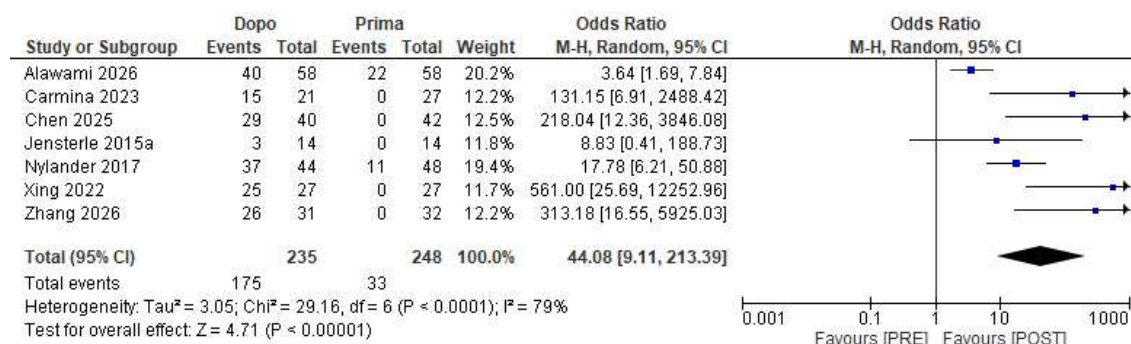


Figura 17: Forest plot sull'irregolarità mestruale in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1 IRAs. GLP 1 IRAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Come esiti secondari, sono stati valutati gli effetti della somministrazione dei GLP-1 RA su peso, BMI, circonferenza vita, livelli di glicemia e sull'HOMA -IR. Tutti i parametri sopra menzionati hanno mostrato un miglioramento significativo. In dettaglio, una riduzione media di 7,13 kg di peso corporeo ($p < 0,00001$), 3,24 kg/m² di BMI ($p < 0,00001$), 9,68 cm di circonferenza vita ($p < 0,00001$), 5,93 mg/dl dei livelli di glicemia ($p < 0,00001$) e 1,37 sull'indice HOMA-IR ($p = 0,0002$), hanno confermato gli effetti positivi dei GLP-1 RA come agenti dimagranti, antidiabetici e insulino-sensibilizzanti (Figure 18-22).

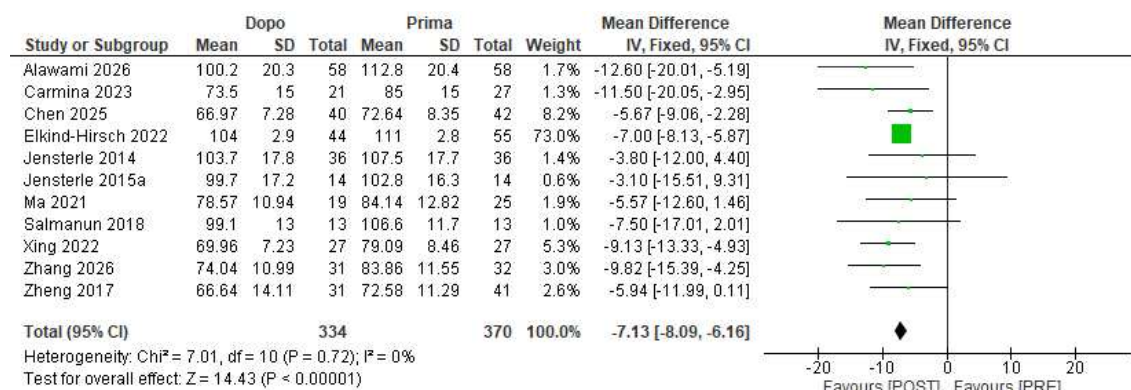


Figura 18: Forest plot sul peso (kg) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

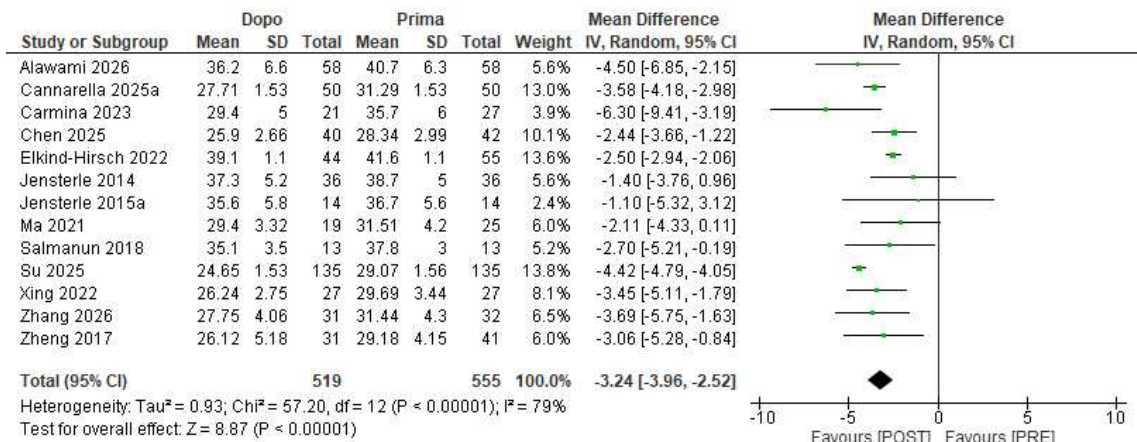


Figura 19: Forest plot sul BMI (kg/m²) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, BMI, body mass index

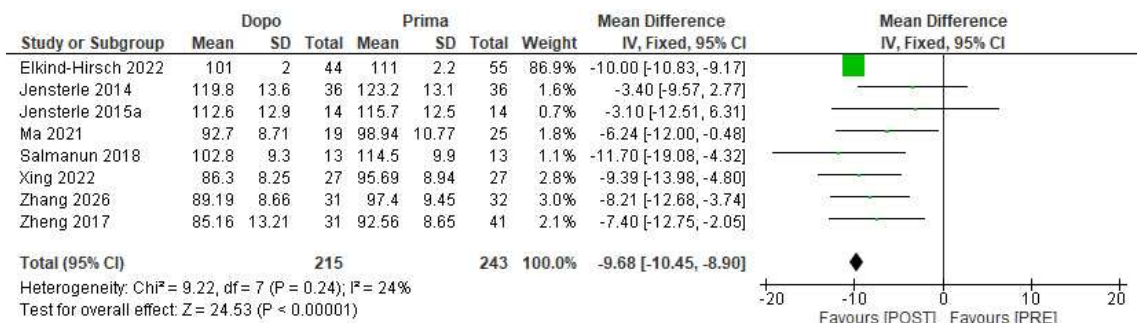


Figura 20: Forest plot sulla CV (cm) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, CV, circonferenza vita

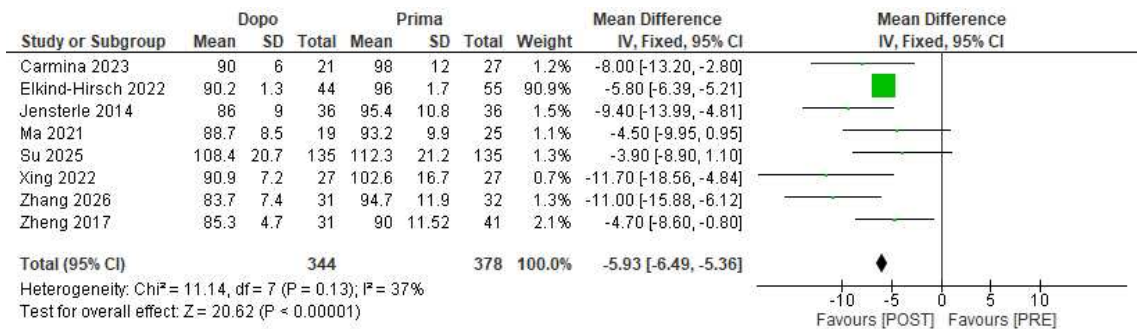


Figura 21: Forest plot sulla glicemia (mg/dl) in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1RAs. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

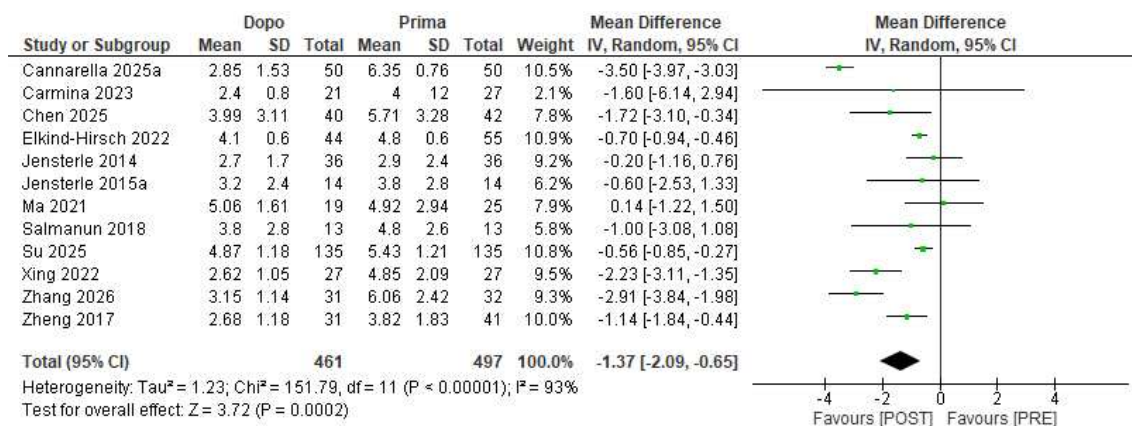


Figura 22: Forest plot sull'HOMA in pazienti prima e dopo trattamento con GLP-1Ras. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists, HOMA, Homeostatic Model Assessment

3.4.3. Analisi comparativa

L'analisi comparativa è stata condotta confrontando i soggetti trattati con GLP-1 RA e i gruppi di controllo sui parametri clinici e sui livelli ormonali ottenuti dopo il trattamento. Degli studi inclusi, tutti tranne i quattro studi osservazionali presentavano un gruppo di controllo e sono stati inclusi nell'analisi comparativa.

L'analisi dei sottogruppi è stata condotta per confrontare il trattamento con metformina/restrizione calorica/refluminast o nessun trattamento rispetto alla terapia con GLP-1RA.

Analizzando i livelli ormonali sierici, i soggetti trattati con GLP-1RA hanno mostrato una diminuzione maggiore dei livelli di TT rispetto ai controlli (-4,36; IC 95% -7,02,-1,62 ng/dl; p = 0.02; I² = 23%), (Figura 23) . Si è dimostrata staticamente significativa anche l'aumento di SHBG nei soggetti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli (Figura 24), (11,29; IC 95% -2,74,19,85 nmol/L; p = 0.010; I² = 81%).

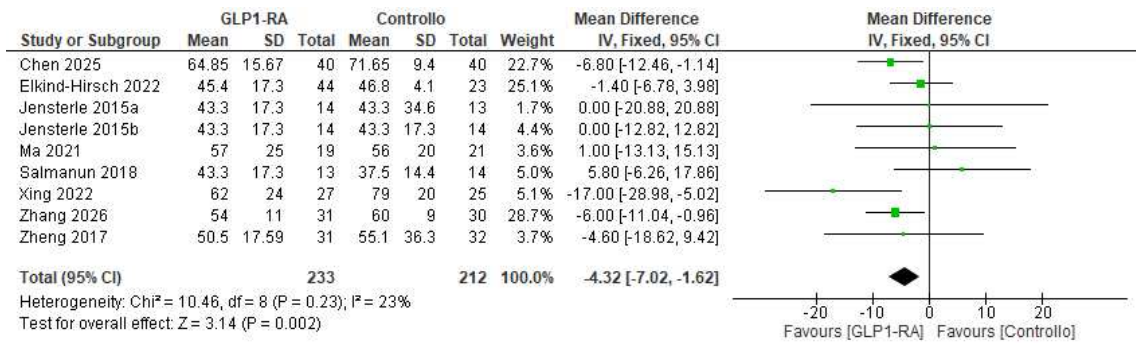


Figura 23: Forest plot sui lavori di TT (ng/dl) nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; TT, testosterone totale.

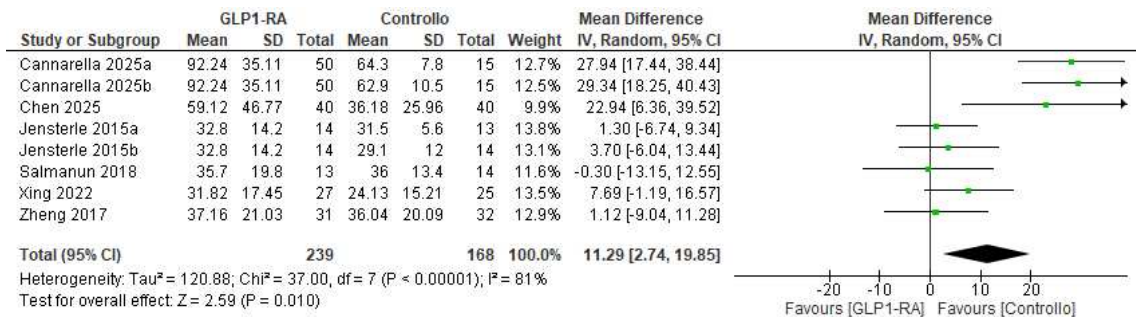


Figura 24: Forest plot sui lavori di SHBG (nmol/L) nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli.. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; SHBG, Sex Hormone-Binding Globulin

D'altra parte, la somministrazione di farmaci GLP-1RA non ha portato a cambiamenti nei livelli del FAI, del DHEAS, dell'Androstenedione e sul miglioramento dell'irregolarità mestruale (Figura 24-27)

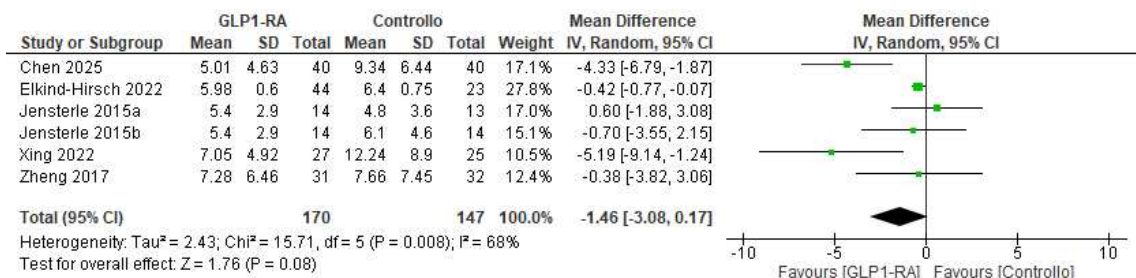


Figura 24: Forest plot sui lavori del FAI nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; FAI, free androgenic index

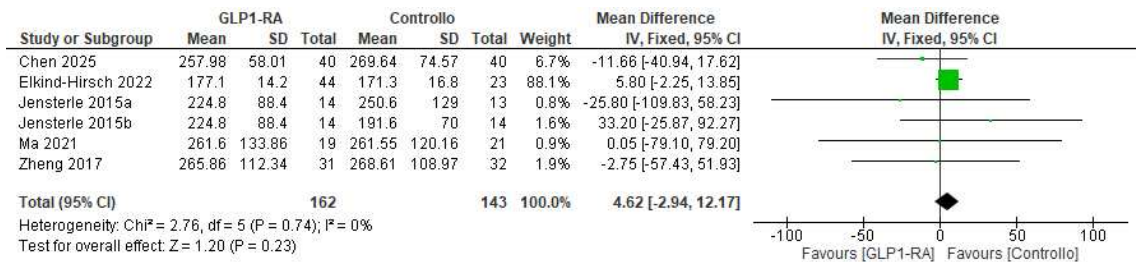


Figura 25: Forest plot sui lavori del DHEAS (microg/dl) nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists; DHEAS, deidroepiandrosterone solfato

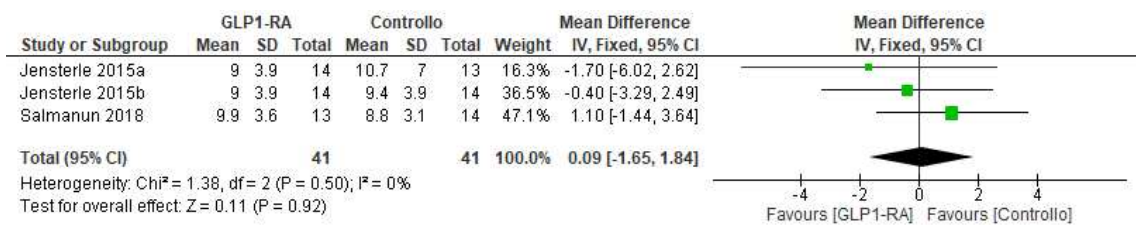


Figura 26: Forest plot sui lavori dell'Androstenedione (nmol/L) nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

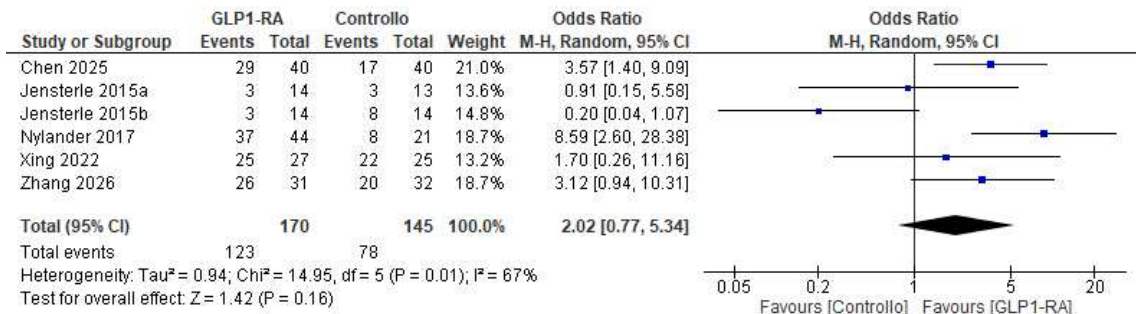


Figura 27: Forest plot sui lavori dell'irregolarità mestruale nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Analizzando gli outcome secondari, i pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli hanno mostrato un miglioramento statisticamente significativo solo per la glicemia (-3,20; IC 95% -5,24,-1,16 mg/dl; p = 0.002; I² = 68%), (Figura 28)

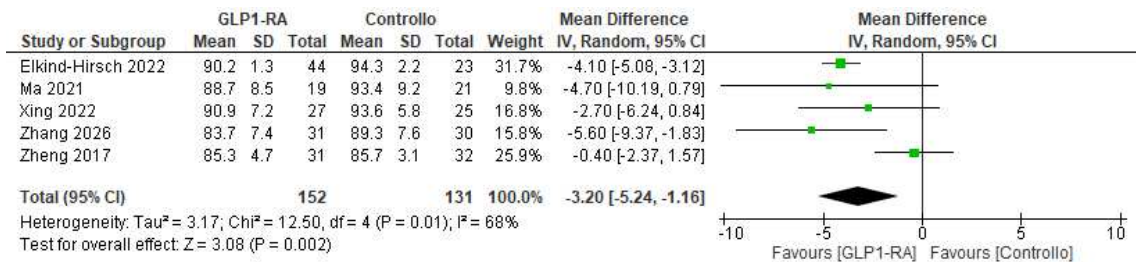


Figura 28: Forest plot sui lavori della glicemia(mg/dl) nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli. GLP 1RAs, glucagon-like peptide 1 receptor agonists

Per quanto riguarda gli altri outcome secondari, peso, BMI, circonferenza vita e HOMA-IR, i risultati nei pazienti trattati con GLP-1RA rispetto ai controlli non si sono mostrati statisticamente significativi.

Non è stato possibile eseguire un'analisi di sottogruppo in base ai diversi tipi di controllo a causa dell'esiguo numero di studi disponibili. In particolare, oltre agli studi con gruppo di controllo trattato con metformina, era presente un solo studio con controllo basato esclusivamente sulla restrizione calorica e uno con somministrazione di roflumilast.

3.4.3. Meta-regressione

L'analisi di meta-regressione ha mostrato che la sMD (Differenza media standardizzata) dei livelli di TT prima e dopo il trattamento con GLP-1 RA aumentava in funzione della percentuale di perdita di peso e dell'HOMA-IR (Figura 28 e Tabella 3). D'altra parte, la differenza media nei livelli di TT era indipendente dalla variazione percentuale di CV e glicemia.

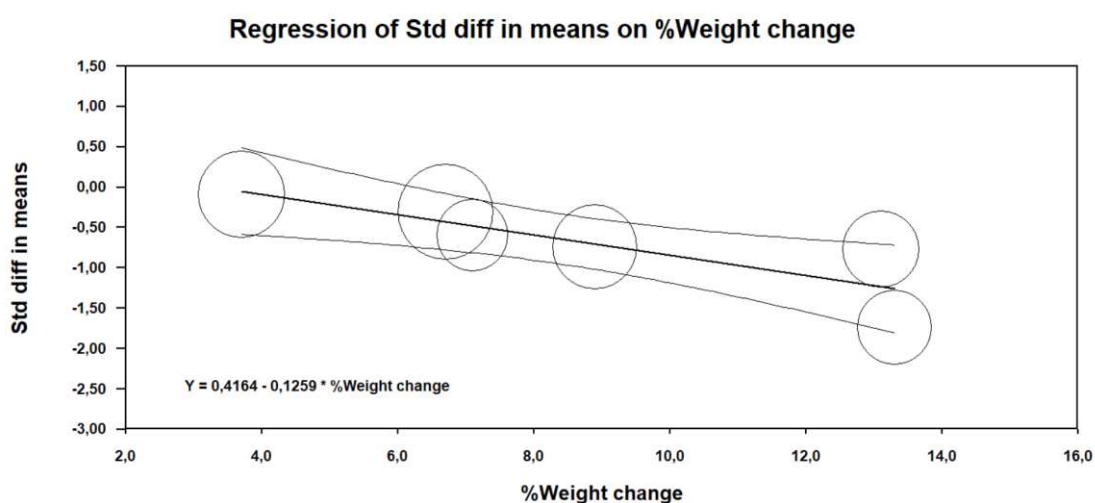


Figura 29: Scatter plot che mostra l'effetto della variazione percentuale del peso sulla media standardizzata della differenza dei livelli totali di testosterone prima e dopo il trattamento con GLP-1RA.

Differenza media	Moderatore	R ²	Coefficiente (IC 95%)	Errore standard	p-value
TT	% variazione peso	0,86	-0,1259 (-0,1992,-0,0525)	0,0374	0,0008
	% variazione BMI	0,80	-0,1145 (-0,1880,-0,0410)	0,0375	0,0023
	%variazione CV	0,00	-0,0922 (-0,2551,0,0708)	0,0831	0,2676
	% variazione glicemia	0,00	-0,0646 (-0,1979,0,0688)	0,0680	0,3427
	% variazione HOMA-IR	0,75	-0,0115 (-0,0195,-0,0035)	0,0041	0,0047

Tabella 3: Analisi di meta-regressione che mostra l'effetto della variazione percentuale del peso, del BMI, della CV, della glicemia e dell'HOMA-IR sulla differenza media standardizzata dei livelli totali di testosterone osservata prima e dopo il trattamento con GLP-1RA.

3.5 DISCUSSIONE

La presente meta-analisi ha valutato l'effetto dei farmaci GLP-1RA sui parametri metabolici e ormonali nelle donne affette da PMOS, evidenziando risultati particolarmente interessanti soprattutto sul versante endocrino-riproduttivo. In particolare, il trattamento con GLP-1RA ha determinato una significativa riduzione dei livelli di TT e del FAI, associata a un incremento dei livelli di SHBG. Tali risultati assumono particolare rilevanza poiché l'aumento della SHBG contribuisce a ridurre la quota libera e biologicamente attiva degli androgeni, migliorando potenzialmente sia il quadro clinico sia quello riproduttivo della regolarità mestruale.³

Tali miglioramenti risultano inoltre direttamente correlati alla variazione di peso, di BMI e di HOMA. Questo sottolinea il ruolo centrale di insulino-resistenza e sovrappeso nel determinare le alterazioni ormonali caratteristiche della PMOS.¹

Quindi questi risultati rafforzano l'ipotesi che la sindrome non debba essere interpretata esclusivamente come una patologia ginecologica o riproduttiva, ma piuttosto come una complessa condizione endocrino-metabolica, nella quale l'insulino-resistenza, il sovrappeso e la disfunzione metabolica rappresentano elementi centrali nella fisiopatologia della malattia. In quest'ottica, emerge sempre più la necessità di superare la tradizionale denominazione di PCOS fortemente focalizzata sull'aspetto ovarico e morfologico, a favore del termine PMOS che meglio riflette la natura sistemica della patologia. Il cambiamento di nomenclatura non rappresenta soltanto una modifica terminologica, ma sottolinea un'evoluzione concettuale importante: dalla visione di una semplice patologia ginecologica a quella di una sindrome endocrino-metabolica complessa, nella quale le alterazioni metaboliche costituiscono non solo una conseguenza, ma uno dei principali driver delle manifestazioni cliniche e riproduttive.

I risultati ottenuti appaiono coerenti con le più recenti evidenze presenti in letteratura. Diverse meta-analisi e revisioni sistematiche hanno infatti dimostrato come i GLP-1RA, oltre a favorire la perdita di peso e il miglioramento dell'insulino-resistenza, siano associati a una riduzione dell'iperandrogenismo biochimico nelle donne con PMOS.³⁶⁻

Un dato particolarmente interessante emerso dalla presente meta-analisi riguarda il fatto che l'effetto dei GLP-1RA sui parametri ormonali sembra essere relativamente maggiore rispetto a quello osservato sui parametri metabolici e antropometrici. Infatti, mentre nel confronto con i gruppi di controllo non sono emerse differenze statisticamente significative per peso corporeo, BMI e HOMA-IR, gli outcome ormonali, in particolare testosterone e SHBG, hanno mostrato variazioni significativamente favorevoli ai GLP-1RA. Questo aspetto potrebbe suggerire che il beneficio endocrino dei GLP-1RA non dipenda esclusivamente dalla perdita di peso o dal miglioramento dell'insulino-resistenza. Alla luce di questi risultati, è possibile ipotizzare una potenziale azione diretta dei GLP-1RA a livello ovarico.

Infatti, sebbene il GLP-1R sia stato tradizionalmente studiato nei tessuti pancreatici, gastrointestinali e neurologici, recenti scoperte rivelano la sua esistenza anche nell'ovaio, in particolare nelle cellule della granulosa dei follicoli in via di sviluppo. Questa scoperta fornisce una base fisiologica per il potenziale effetto diretto del GLP-1R sulle ovaie, indipendentemente da eventuali miglioramenti del metabolismo sistemico.⁵¹ La presenza di GLP-1R nelle ovaie suggerisce che la segnalazione delle incretine possa influenzare percorsi essenziali che regolano la sopravvivenza follicolare, la steroidogenesi e la maturazione degli ovociti.⁵² La segnalazione del GLP-1R può modulare attività essenziali come la proliferazione delle cellule della granulosa, l'apoptosi e la responsività alle gonadotropine attraverso l'attivazione della PKA e della proteina di scambio direttamente attivata dal cAMP (EPAC) a valle. I risultati sperimentali indicano che un bersaglio primario a valle della segnalazione del GLP-1R è FOXO1, un fattore di trascrizione essenziale cruciale per l'apoptosi delle cellule della granulosa e il controllo del ciclo cellulare. Nei modelli murini di PMOS, l'iniezione di GLP-1RA aumenta la fosforilazione di FOXO1, portando alla sua esclusione dal nucleo e diminuendo in definitiva la sua funzione pro-apoptotica.⁵¹ Questo processo migliora la vitalità delle cellule della granulosa, facilitando forse la maturazione follicolare. L'aumentata morte cellulare programmata delle cellule della granulosa spesso osservata nella PMOS, associata a stress ossidativo, iperandrogenismo e disregolazione metabolica, può quindi essere alleviata da queste azioni anti-apoptotiche.⁵³

L'effetto dei GLP-1RA sulle ovaie è fortemente influenzato dal contesto fisiologico, dalla durata del trattamento e dalla dose somministrata. Alcuni studi indicano che la liraglutide può essere benefica accelerando la proliferazione delle cellule della granulosa, inibendo l'apoptosi e migliorando lo sviluppo follicolare. Tuttavia, ulteriori ricerche, in particolare su animali trattati con dosi elevate di liraglutide, indicano potenziali effetti avversi. Questi fattori includono un aumento dello stress ossidativo, disfunzione mitocondriale, morte delle cellule della granulosa e modificazione della forma ovarica, il che indica che un'esposizione eccessiva o prolungata ai GLP-1RA può alterare l'omeostasi ovarica.⁵⁰

Un ulteriore elemento di interesse riguarda il miglioramento della regolarità mestruale osservato nelle pazienti trattate con GLP-1RA. Sebbene il confronto con i gruppi di controllo non abbia raggiunto la significatività statistica, probabilmente a causa della limitata numerosità campionaria e dell'elevata eterogeneità tra gli studi, il dato appare clinicamente rilevante e in linea con precedenti evidenze che riportano un miglioramento dell'ovulazione e della fertilità nelle pazienti trattate con questa classe farmacologica. Cheng et al., ad esempio, hanno osservato un miglioramento dei tassi di gravidanza e della funzione riproduttiva nelle pazienti obese con PMOS trattate con semaglutide in associazione ai trattamenti convenzionali.⁴¹

Per quanto riguarda gli altri parametri endocrini, non sono state osservate variazioni significative di FSH, LH, androstenedione e DHEAS. Questo dato potrebbe indicare che l'effetto dei GLP-1RA si concentri prevalentemente sulla quota androgenica ovarica e sulla biodisponibilità degli androgeni piuttosto che sull'intero asse ipotalamo-ipofisi-gonade o sulla steroidogenesi surrenalica. Per quanto riguarda gli altri parametri endocrini, non sono state osservate variazioni significative di FSH, LH, androstenedione e DHEAS. Questo dato suggerisce che l'azione dei GLP-1RA si espliciti principalmente sulla produzione androgenica ovarica e sulla biodisponibilità degli androgeni, senza determinare effetti diretti e misurabili sull'intero asse ipotalamo-ipofisi-gonade o sulla steroidogenesi surrenalica. Tali risultati sono coerenti con l'ipotesi che i benefici endocrini osservati siano mediati soprattutto dal miglioramento del quadro metabolico e della sensibilità insulinica. Di conseguenza, eventuali modificazioni delle gonadotropine potrebbero rappresentare un effetto secondario e più tardivo della perdita

di peso e del recupero dell'omeostasi metabolica, risultando meno evidenti nei tempi di follow-up considerati negli studi inclusi.

La presente meta-analisi presenta tuttavia alcuni limiti. Innanzitutto, il numero di studi inclusi risulta relativamente ridotto e caratterizzato da campioni spesso di piccole dimensioni, sebbene la qualità metodologica complessiva fosse elevata, considerando che 9 dei 14 studi inclusi erano trial randomizzati controllati. Un ulteriore limite riguarda l'impossibilità di eseguire un'analisi di sottogruppo in base ai differenti controlli utilizzati. Infatti, oltre agli studi con gruppo di controllo trattato con metformina, era disponibile un solo studio con restrizione calorica e uno con roflumilast, rendendo impossibile un confronto stratificato affidabile. Inoltre, la durata del follow-up risultava spesso limitata, impedendo di valutare in maniera completa gli effetti a lungo termine dei GLP-1RA sugli outcome riproduttivi. Sebbene siano emersi miglioramenti significativi dei parametri metabolici e ormonali già nel breve periodo, follow-up più prolungati potrebbero evidenziare un impatto ancora maggiore sulla regolarità mestruale, sull'ovulazione, sulla fertilità e sugli esiti gravidici. Saranno pertanto necessari studi prospettici di più lunga durata e con campioni numericamente più ampi per chiarire il reale ruolo dei GLP-1RA nella gestione riproduttiva e metabolica delle donne affette da PMOS.

Nonostante tali limitazioni, i risultati ottenuti rafforzano l'ipotesi che i GLP-1RA rappresentino una strategia terapeutica promettente nella PMOS non solo per il trattamento dell'obesità e dell'insulino-resistenza, ma anche per il miglioramento dell'iperandrogenismo e della funzione riproduttiva.

3.6 CONCLUSIONI

La presente meta-analisi conferma il potenziale ruolo degli agonisti recettoriali del GLP-1 nel trattamento della PMOS, evidenziando benefici non solo sul piano metabolico e antropometrico, ma soprattutto sui parametri ormonali e riproduttivi. In particolare, il trattamento con GLP-1RA si è associato a una significativa riduzione dei livelli di testosterone e FAI, a un incremento della SHBG e a un miglioramento della regolarità mestruale, suggerendo un effetto favorevole sull'iperandrogenismo tipico della sindrome.

Tali miglioramenti risultano inoltre direttamente correlati alla variazione di peso, di BMI e di HOMA, sottolineando il ruolo centrale di insulino-resistenza e sovrappeso nel determinare le alterazioni ormonali caratteristiche della PMOS.

I risultati ottenuti indicano inoltre che il miglioramento dei parametri endocrini potrebbe essere relativamente superiore rispetto a quello osservato sugli outcome metabolici, facendo ipotizzare una possibile azione diretta dei GLP-1RA a livello ovarico, indipendente dal solo calo ponderale e dal miglioramento dell'insulino-resistenza.

Nonostante i limiti metodologici legati all'eterogeneità e alla ridotta numerosità degli studi inclusi, i GLP-1RA emergono come una promettente strategia terapeutica integrata nella gestione della PMOS. Saranno tuttavia necessari ulteriori studi prospettici randomizzati, con follow-up più prolungati, per chiarire i meccanismi fisiopatologici coinvolti e definire meglio il ruolo di questi farmaci nel trattamento delle alterazioni riproduttive ed endocrine della sindrome.

4. BIBLIOGRAFIA

1. Teede HJ, Khomami MB, Morman R, et al. Polyendocrine metabolic ovarian syndrome, the new name for polycystic ovary syndrome: a multistep global consensus process. *The Lancet*. Published online May 2026:S0140673626007178. doi:10.1016/S0140-6736(26)00717-8
2. Claudio Rugarli. *Medicina Interna Sistemica*. 8° 2021. Edra.
3. International evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome – 2023. *RE*. 2023;(69):59-79. doi:10.18370/2309-4117.2023.69.59-79
4. Gardner DG, Shoback D. Greenspan's Basic & Clinical Endocrinology.
5. Tosi F, Bonora E, Moghetti P. Insulin resistance in a large cohort of women with polycystic ovary syndrome: a comparison between euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp and surrogate indexes. *Human Reproduction*. 2017;32(12):2515-2521. doi:10.1093/humrep/dex308
6. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, et al. Divergences in Insulin Resistance Between the Different Phenotypes of the Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(4):E628-E637. doi:10.1210/jc.2012-3908
7. Cho LW, Kilpatrick ES, Keevil BG, et al. Insulin Resistance Variability in Women with Anovulatory and Ovulatory Polycystic Ovary Syndrome, and Normal Controls. *Horm Metab Res*. 2011;43(02):141-145. doi:10.1055/s-0030-1270450
8. Polak AM, Adamska A, Krentowska A, et al. Body Composition, Serum Concentrations of Androgens and Insulin Resistance in Different Polycystic Ovary Syndrome Phenotypes. *JCM*. 2020;9(3):732. doi:10.3390/jcm9030732
9. Borrueal S, Fernández-Durán E, Alpañés M, et al. Global Adiposity and Thickness of Intra-peritoneal and Mesenteric Adipose Tissue Depots Are Increased in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS). *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013;98(3):1254-1263. doi:10.1210/jc.2012-3698
10. Mannerås-Holm L, Leonhardt H, Kullberg J, et al. Adipose Tissue Has Aberrant Morphology and Function in PCOS: Enlarged Adipocytes and Low Serum Adiponectin, But Not Circulating Sex Steroids, Are Strongly Associated with Insulin Resistance. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011;96(2):E304-E311. doi:10.1210/jc.2010-1290
11. Liu C, Feng X, Li Q, Wang Y, Li Q, Hua M. Adiponectin, TNF- α and inflammatory cytokines and risk of type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Cytokine*. 2016;86:100-109. doi:10.1016/j.cyto.2016.06.028

12. Li X, Zhang D, Vatner DF, et al. Mechanisms by which adiponectin reverses high fat diet-induced insulin resistance in mice. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2020;117(51):32584-32593. doi:10.1073/pnas.1922169117
13. Li S, Huang X, Zhong H, et al. Low circulating adiponectin levels in women with polycystic ovary syndrome: an updated meta-analysis. *Tumor Biol*. 2014;35(5):3961-3973. doi:10.1007/s13277-013-1595-0
14. Lin K, Sun X, Wang X, Wang H, Chen X. Circulating Adipokine Levels in Nonobese Women With Polycystic Ovary Syndrome and in Nonobese Control Women: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol*. 2021;11:537809. doi:10.3389/fendo.2020.537809
15. Mehrabani S, Arab A, Karimi E, Nouri M, Mansourian M. Blood Circulating Levels of Adipokines in Polycystic Ovary Syndrome Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci*. 2021;28(11):3032-3050. doi:10.1007/s43032-021-00709-w
16. Min JS, Jo SJ, Lee S, et al. A Comprehensive Review on the Pharmacokinetics and Drug–Drug Interactions of Approved GLP-1 Receptor Agonists and a Dual GLP-1/GIP Receptor Agonist. *DDDT*. 2025;Volume 19:3509-3537. doi:10.2147/DDDT.S506957
17. Nauck MA, Meier JJ. Incretin hormones: Their role in health and disease. *Diabetes Obesity Metabolism*. 2018;20(S1):5-21. doi:10.1111/dom.13129
18. Liu QK. Mechanisms of action and therapeutic applications of GLP-1 and dual GIP/GLP-1 receptor agonists. *Front Endocrinol*. 2024;15:1431292. doi:10.3389/fendo.2024.1431292
19. Brubaker PL. The Glucagon-Like Peptides: Pleiotropic Regulators of Nutrient Homeostasis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2006;1070(1):10-26. doi:10.1196/annals.1317.006
20. Drucker DJ. Glucagon-Like Peptides: Regulators of Cell Proliferation, Differentiation, and Apoptosis. *Molecular Endocrinology*. 2003;17(2):161-171. doi:10.1210/me.2002-0306
21. Muscelli E, Mari A, Casolaro A, et al. Separate Impact of Obesity and Glucose Tolerance on the Incretin Effect in Normal Subjects and Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes*. 2008;57(5):1340-1348. doi:10.2337/db07-1315
22. Miyawaki K, Yamada Y, Ban N, et al. Inhibition of gastric inhibitory polypeptide signaling prevents obesity. *Nat Med*. 2002;8(7):738-742. doi:10.1038/nm727
23. Sfairopoulos D, Liatis S, Tigas S, Liberopoulos E. Clinical pharmacology of glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Hormones*. 2018;17(3):333-350. doi:10.1007/s42000-018-0038-0

24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141
25. Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2022;45(11):2753-2786. doi:10.2337/dci22-0034
26. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2020;43(2):487-493. doi:10.2337/dci19-0066
27. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal*. 2021;42(34):3227-3337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484
28. Koskinas KC, Van Craenenbroeck EM, Antoniadis C, et al. Obesity and cardiovascular disease: an ESC clinical consensus statement. *European Heart Journal*. 2024;45(38):4063-4098. doi:10.1093/eurheartj/ehae508
29. American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, et al. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S167-S180. doi:10.2337/dc25-S008
30. Kim CH, Lee SH. Effectiveness of Lifestyle Modification in Polycystic Ovary Syndrome Patients with Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Life*. 2022;12(2):308. doi:10.3390/life12020308
31. Lie Fong S, Douma A, Verhaeghe J. Implementing the international evidence-based guideline of assessment and management of polycystic ovary syndrome (PCOS): how to achieve weight loss in overweight and obese women with PCOS? *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*. 2021;50(6):101894. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101894
32. Lee SH, Park SY, Choi CS. Insulin Resistance: From Mechanisms to Therapeutic Strategies. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):15-37. doi:10.4093/dmj.2021.0280
33. Beak SA, Heath MM, Small CJ, et al. Glucagon-like peptide-1 stimulates luteinizing hormone-releasing hormone secretion in a rodent hypothalamic neuronal cell line. *J Clin Invest*. 1998;101(6):1334-1341. doi:10.1172/JCI610
34. Outeiriño-Iglesias V, Romani-Pérez M, González-Matías LC, Vigo E, Mallo F. GLP-1 Increases Preovulatory LH Source and the Number of Mature Follicles, As Well As Synchronizing the Onset of Puberty in Female Rats. *Endocrinology*. 2015;156(11):4226-4237. doi:10.1210/en.2014-1978

35. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. Published online March 29, 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71
36. Alawami F, Novaes O, Gibney J, Phelan N, Behan LA, Owens L. The metabolic benefits associated with semaglutide use in obese women with polycystic ovary syndrome- a retrospective study of clinical practice. *Ir J Med Sci*. 2026;195(1):131-136. doi:10.1007/s11845-025-04194-x
37. Jensterle M, Kocjan T, Kravos NA, Pfeifer M, Janez A. Short-term intervention with liraglutide improved eating behavior in obese women with polycystic ovary syndrome. *Endocrine Research*. 2015;40(3):133-138. doi:10.3109/07435800.2014.966385
38. Su L, Hao X, Lu W. Effects of Liraglutide on Leptin Promoter Methylation in Ovarian Granulosa Cells of Obese Polycystic Ovary Syndrome Patients. *Tohoku J Exp Med*. 2025;266(3):199-207. doi:10.1620/tjem.2025.J009
39. Zhang W, Xue J, Wang J, et al. Semaglutide and metformin improve menstrual cyclicity in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized trial. *Metab Target Organ Damage*. 2026;6(1). doi:10.20517/mtod.2025.210
40. Xing C.; Zhao H.; Zhang J. Effect of metformin versus metformin plus liraglutide on gonadal and metabolic profiles in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Published online 2022.
41. Chen H, Lei X, Yang Z, et al. Effects of combined metformin and semaglutide therapy on body weight, metabolic parameters, and reproductive outcomes in overweight/obese women with polycystic ovary syndrome: a prospective, randomized, controlled, open-label clinical trial. *Reprod Biol Endocrinol*. 2025;23(1):108. doi:10.1186/s12958-025-01447-3
42. Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Shaler D, Storment J, Bellanger D. Liraglutide 3 mg on weight, body composition, and hormonal and metabolic parameters in women with obesity and polycystic ovary syndrome: a randomized placebo-controlled-phase 3 study. *Fertility and Sterility*. 2022;118(2):371-381. doi:10.1016/j.fertnstert.2022.04.027
43. Jensterle M, Salamun V, Kocjan T, Vrtacnik Bokal E, Janez A. Short term monotherapy with GLP-1 receptor agonist liraglutide or PDE 4 inhibitor roflumilast is superior to metformin in weight loss in obese PCOS women: a pilot randomized study. *J Ovarian Res*. 2015;8(1):32. doi:10.1186/s13048-015-0161-3
44. Zheng S, Zhang Y, Long T, et al. Short term monotherapy with exenatide is superior to metformin in weight loss, improving insulin resistance and inflammation in Chinese overweight/obese PCOS women. *Obesity Medicine*. 2017;7:15-20. doi:10.1016/j.obmed.2017.06.003

45. Salamun V, Jensterle M, Janez A, Vrtacnik Bokal E. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *European Journal of Endocrinology*. 2018;179(1):1-11. doi:10.1530/EJE-18-0175
46. Ma RL, Deng Y, Wang YF, Zhu SY, Ding XS, Sun AJ. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chinese Medical Journal*. 2021;134(23):2882-2889. doi:10.1097/CM9.0000000000001712
47. Cannarella R, Calogero AE, Barbagallo F, et al. The effect of liraglutide on metabolic and reproductive outcomes in infertile women with PCOS: A prospective cohort study. *Human Nutrition & Metabolism*. 2025;41:200331. doi:10.1016/j.hnm.2025.200331
48. Nylander M, Frøssing S, Clausen HV, Kistorp C, Faber J, Skouby SO. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reproductive BioMedicine Online*. 2017;35(1):121-127. doi:10.1016/j.rbmo.2017.03.023
49. Carmina E, Longo RA. Semaglutide Treatment of Excessive Body Weight in Obese PCOS Patients Unresponsive to Lifestyle Programs. *JCM*. 2023;12(18):5921. doi:10.3390/jcm12185921
50. Voros C, Chatzinikolaou F, Papapanagiotou I, et al. A Systematic Review on GLP-1 Receptor Agonists in Reproductive Health: Integrating IVF Data, Ovarian Physiology and Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*. 2026;27(2):759. doi:10.3390/ijms27020759
51. Sun Z, Li P, Wang X, et al. GLP-1/GLP-1R Signaling Regulates Ovarian PCOS-Associated Granulosa Cells Proliferation and Antiapoptosis by Modification of Forkhead Box Protein O1 Phosphorylation Sites. *International Journal of Endocrinology*. 2020;2020:1-10. doi:10.1155/2020/1484321
52. Diz-Chaves Y, Herrera-Pérez S, González-Matías LC, Lamas JA, Mallo F. Glucagon-Like Peptide-1 (GLP-1) in the Integration of Neural and Endocrine Responses to Stress. *Nutrients*. 2020;12(11):3304. doi:10.3390/nu12113304
53. Liu S, Jia Y, Meng S, Luo Y, Yang Q, Pan Z. Mechanisms of and Potential Medications for Oxidative Stress in Ovarian Granulosa Cells: A Review. *IJMS*. 2023;24(11):9205. doi:10.3390/ijms24119205