

Oggi iniziamo a parlare di steroidi, la lezione di oggi la dedicheremo agli iperandrogenismi femminili; prima però di parlare degli iperandrogenismi femminili vi voglio introdurre la sintesi degli androgeni e poi degli estrogeni che ‘ce la teniamo buona’ anche per parlare di ipogonadismi femminili e di ipogonadismi maschili.

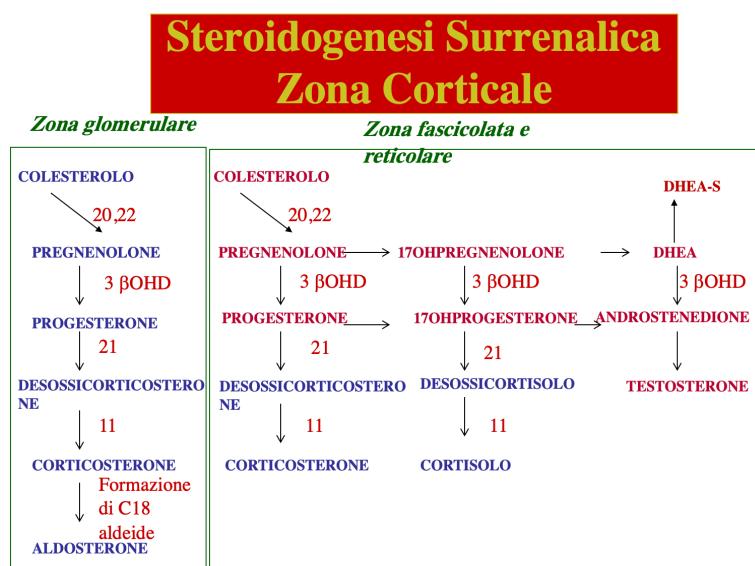
STEROIDOGENESI

La prima cosa importante da tenere in considerazione è che gli steroidi derivano dal colesterolo e il colesterolo è il precursore degli androgeni, degli estrogeni, dei glucocorticoidi e dei mineralcorticoidi.

Focalizzandoci sugli androgeni, vi ricordo che **gli androgeni sono sintetizzati a livello della corteccia surrenalica, a livello delle gonadi (quindi ovaie e testicoli), ma sono anche sintetizzati negli organi periferici**: in particolare il **tessuto adiposo** è un organo che ha un suo pattern enzimatico, che poi vedremo si avvicina in parte al pattern che hanno sia la corteccia surrenalica che l’ovaio e il testicolo, e partecipa attivamente nel sintetizzare quegli androgeni che poi andranno in circolo.

Quindi, quando guardiamo il profilo ormonale di una persona dobbiamo tener conto che c’è tutta una parte che deriva dalla corteccia surrenalica, una parte che deriva dalla gonade e una parte che viene sintetizzata perifericamente e che si riflette a livello circolatorio.

Ci sono poi delle **strutture che sintetizzano localmente gli androgeni, come l’unità pilo-sebacea, il follicolo pilifero**, ma che li producono per un effetto autocrino e paracrino, non partecipano ai livelli circolanti ormonali, però sicuramente se c’è uno squilibrio locale nella sintesi degli androgeni, possono dare una sintomatologia locale da espressione di eccesso androgenico: è quello che si chiama *irsutismo idiopatico*, cioè ci può essere una donna che ha un irsutismo ma ha i livelli ormonali circolanti normali —> questo non vuol dire che non abbia un iperandrogenismo, può voler dire che sicuramente non c’è una patologia surrenalica, ovarica o per esempio da tessuto adiposo, ma ci può essere un’iperproduzione a livello dell’unità pilo-sebacea e questo ci sta per esempio anche con l’acne.



Non dovete assolutamente imparare tutte le tappe enzimatiche che portano alla sintesi degli steroidi, però per farvi vedere e rendere conto come qui in rosso ci sono tutti i vari enzimi che partecipano alle varie tappe biosintetiche; per esempio vedete che tra la zona glomerulare, che è quella della corticale che produce mineralcorticoidi (aldosterone), e la zona fascicolata e reticolare che sono le due zone che producono glucocorticoidi e androgeni, quello che cambia è in questo caso l'enzima che converte nella tappa finale il corticosterone in aldosterone, enzima che è presente nella zona glomerulare e non è presente nella zona fascicolata e reticolare.

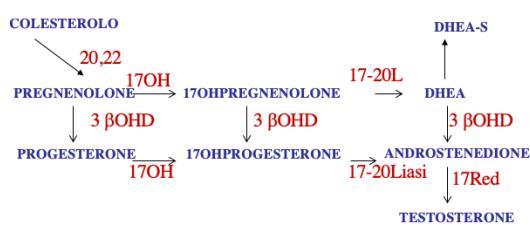
Lasciando un attimo da parte i glucocorticoidi e i mineralcorticoidi di cui ve ne riparerò quando sarà il momento, questa in rosso (*vedi immagine sopra*) è la **tappa con tutti i vari passaggi che dal colesterolo portano alla sintesi del testosterone**. Questo avviene nella corticale del surrene, in particolare **nella zona fascicolata e reticolare del surrene** e a livello testicolare e a livello ovarico dove, a livello ovarico, c'è una cosa in più: a livello delle cellule del follicolo ovarico c'è l'aromatasi che attiva il testosterone in estradiolo. Nel testicolo non c'è l'aromatasi, quindi l'estradiolo che comunque è presente anche nell'uomo non è sintetizzato a livello intratesticolare ma è attivato alla periferia.

Quindi, stesse tappe biosintetiche che fanno sì che in particolare gonadi e corticale del surrene producano androgeni.

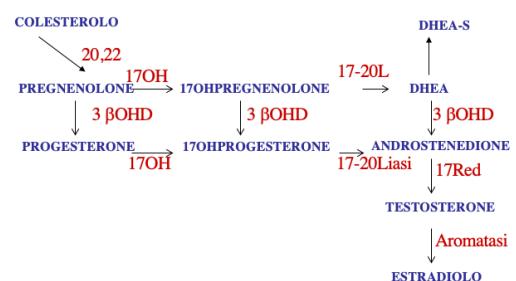
Cos'è che fa un po' la differenza? L'entità di espressione enzimatica: noi sappiamo che nel surrene sono più espressi enzimi che portano alla biosintesi del deidroepiandrosterone DHEA e del deidroepiandrosterone solfato DHEAS, mentre nelle gonadi sono più espressi quegli enzimi che portano alla sintesi del testosterone.

Questo lo sappiamo dai vari studi e ci aiuta quando troviamo elevato un androgeno: sapendo se è più alto il DHEA, il DHEAS, il testosterone o altri precursori, ci orientiamo sulla sede di iperproduzione.

Steroidogenesi testicolare

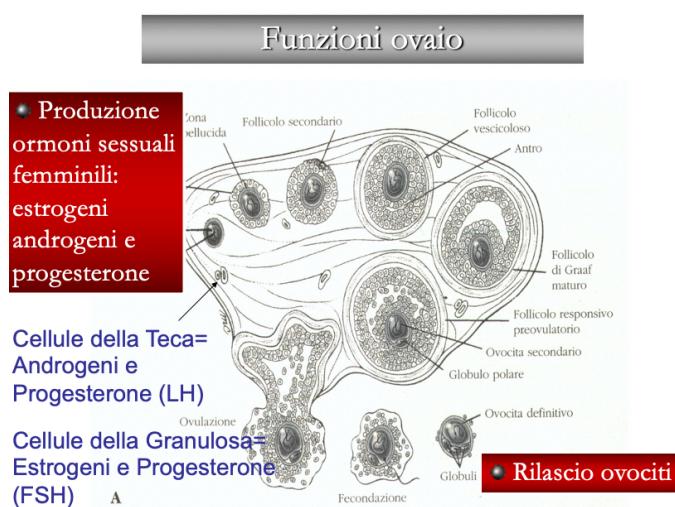


Steroidogenesi ovarica



La cosa che si complica ancora di più in questo sistema è che in particolare l'androstenedione e il DHEA sono precursori del testosterone in vari organi periferici, tra cui il tessuto adiposo; quindi, io posso avere delle condizioni in cui magari a livello gonadico o surrenalico non iperproduco testosterone, magari però iperproduco androstenedione o il DHEA, questi vanno a finire nel tessuto adiposo, in parte a livello cutaneo e localmente si produce tanto testosterone. Questo per dire come dietro l'iperandrogenismo femminile c'è molta complessità diagnostica e interpretativa, non è una patologia semplice.

La zona fascicolata e reticolare del surrene, quindi gli androgeni surrenalici, sono sotto il controllo dell'ACTH.



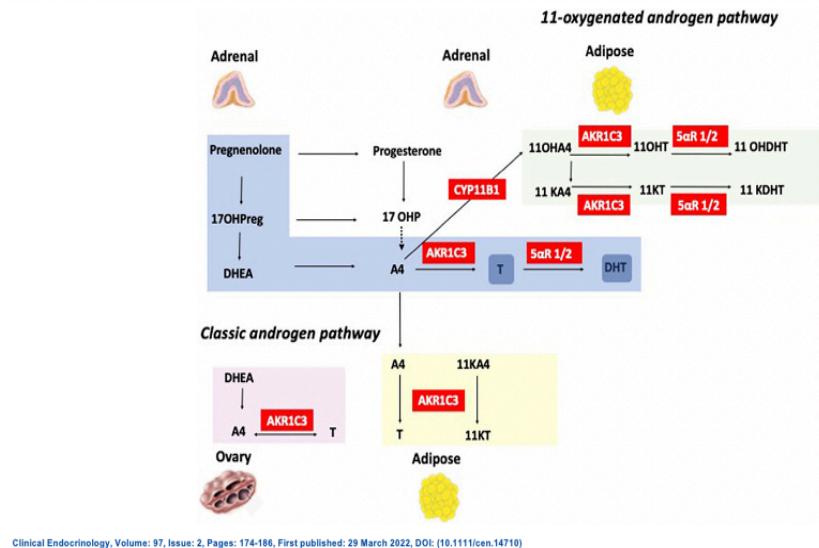
Le cellule che producono il testosterone e gli androgeni nell'ovaio sono le cellule della teca, che sono delle cellule interstiziali e sono sotto il controllo dell'LH. Quindi l'LH stimola la funzionalità delle **cellule tecali**, attiva tutta la cascata enzimatica che dal colesterolo porta alla sintesi di testosterone, il testosterone in parte viene immesso in circolo, in parte va a finire nelle **cellule della granulosa**, dove grazie all'azione dell'FSH si attiva l'enzima aromatasi che attiva il testosterone in estradiolo.

Diciamo che in generale **nella donna l'iperandrogenismo, quindi un eccesso di androgeni, si traduce sempre anche in un iperestrogenismo**, perchè questi androgeni in eccesso in parte prendono la via circolante, in parte però vanno nelle cellule della granulosa e grazie all'azione dell'aromatasi si convertono in estradiolo: non esiste iperandrogenismo femminile senza iperestrogenismo.

Gli estrogeni hanno poi un'azione di feedback negativo sull'FSH e (*questa riduzione dell'FSH*) partecipa a contrastare il normale sviluppo della cellula follicolare, quindi contribuisce all'anonovulatorietà o irregolarità mestruale, che è una caratteristica che hanno queste donne con l'iperandrogenismo.

Adrenal, ovarian and peripheral androgen metabolism

Ribadisce di non dover imparare le vie biosintetiche



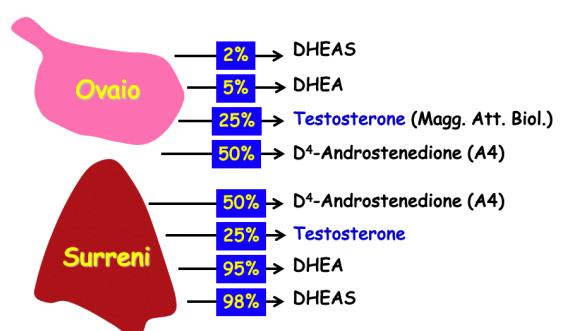
Per farvi vedere che quando parliamo di androgeni, in questo caso focalizzandoci sulla donna, si parla sempre di una serie surrenalica, di una serie ovarica e di una serie periferica e vedete come è messo in evidenza il tessuto adiposo, che è delle stesse dimensioni del surrene e dell'ovaio. Un precursore a livello della sintesi intraadipocitaria di androgeni è l'androstenedione.

L'**androstenedione** è un **precursore ormonale** perché non ha nessuna attività androgenetica e non è in grado di attivare il recettore degli androgeni però è un importante precursore del testosterone grazie a questo enzima che è un'aldo-cheto reduttasi.

Parlando di testosterone nella donna, i livelli circolanti che si trovano derivano per il 50 % dal tessuto adiposo o comunque dagli organi periferici, per il 25% dalla corticale del surrene e per il 25% dall'ovaio.

E' logico che quindi l'obesità femminile è una causa potenziale di iperandrogenismo: avere tanto grasso, tanto tessuto adiposo può voler dire attivare tanto androstenedione in testosterone e quindi avere un'iperandrogenismo.

ORIGINE DEGLI ANDROGENI CIRCOLANTI NELLA DONNA



Nella donna qual è il contributo dei vari androgeni che trovo in circolo da parte dell'ovaio, del surrene o degli organi periferici?

- Il **testosterone** deriva per il 25% ovaio, 25% surrene e l'altro 50% tramite attivazione periferica da parte dal principale precursore che è l'**androstenedione**. Quindi cosa vuol dire? Che se ho un rialzo del testosterone nella donna devo pensare a tre possibili fonti di sintesi, non solo una.

- L'**androstenedione** che NON è un androgeno attivo (*vedi slide dopo*), quindi averlo alto non vuol dire niente, vuol dire però che ho qualcosa che sta iperproducendo e in questo caso può essere o l'ovaio o il surrene, perché deriva da queste due sedi; però, l'**androstenedione** poi si converte in testosterone sia localmente (quindi a livello ovarico e a livello surrenalico), ma soprattutto alla periferia (quindi tessuto adiposo, cutaneo ecc).

- Il **DHEA**, e soprattutto il **DHEA solfato**, ha quasi del tutto origine surrenalica, una minima quota è prodotta dall'ovaio ma la stragrande maggioranza è surrenalica. Cosa vuol dire questo? Che se ho un iperandrogenismo devo sempre valutare il DHEA, e meglio ancora il solfato, perché circola a concentrazioni più alte e quindi è più attendibile, perché mi fa indirizzare sull'origine dell'iperandrogenismo: può essere una patologia surrenalica, un tumore surrenalico, ovarico. Quindi:

- se inizio a vedere un testosterone alto e un DHEAS molto alto, è logico che mi oriento verso una patologia surrenalica;
- se invece ho un testosterone alto e un DHEAS normale, mi oriento di più su una patologia ovarica o da attivazione periferica.

L'androgeno più potente in assoluto è il diidrotestosterone: questa è l'ultima tappa di attivazione enzimatica degli androgeni, ha una potenza biologica circa 100 volte più alta del testosterone, è prodotto ad opera della 5alfa-reduttasi, che è un enzima che, a partire dal testosterone, lo attiva a livello intratissutale. Quindi, non lo troverete mai in circolo e non lo dovete neanche cercare, perché è un androgeno che viene attivato localmente e molto rapidamente viene anche inattivato, e anche le patologie da iperconversione di testosterone in diidrotestosterone non riuscite a diagnosticarle col dosaggio biochimico del diidrotestosterone perché non viene messo in circolo e agisce localmente.

Ripete: è un potentissimo androgeno, ha sintesi locale che rende ancora più difficile la diagnosi, perché magari trovate una clinica particolarmente importante con gli androgeni quasi tutti normali, potenzialmente è un eccesso di diidrotestosterone che però non potete dosare, o quantomeno lo potete dosare ma non serve a niente perché non esprime la reale attività o la reale conversione del testosterone in diidrotestosterone.

*L'androgeno più importante è il **testosterone***

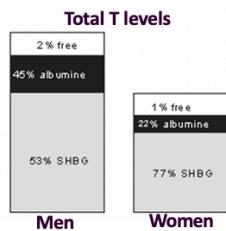
ATTIVITA' ANDROGENICA RELATIVA (%)	
• Testosterone	100
• Diidrotestosterone	250
• Androstenedione	10-20
• DHEA	5
• DHEA-S	<1

Anche nella donna, come nell'uomo, l'androgeno più importante è il testosterone mettendo insieme la quantità che viene prodotta e dismessa giornalmente con l'attività androgenica, quindi la capacità di legarsi e di attivare i recettori degli androgeni. Nonostante il diidrotestosterone abbia

una potenza decisamente più alta del testosterone, la sua quantità in relazione al testosterone è molto bassa e tra l'altro il diidrotestosterone agisce solo in alcuni organi e tessuti grazie alla presenza di questo enzima che è la 5alfa-reduttasi.

SHBG: Low SHBG is characterized by high Free T

< 30 nmol/L



Effects of sex hormone binding globulin concentration on bioavailable and free testosterone.
Patient 1 is a woman with insulin resistance; patient 2 is on treatment with oral contraceptives.

	Patient 1	Patient 2	Reference Range
Total testosterone	50.4	48.9	11–56 ng/dL
SHBG	25.1	186.0	30–135 nmol/L
Bioavailable testosterone	26.0	5.8	4.1–22.6 ng/dL
Free testosterone	10.2	2.3	1.3–9.2 ng/mL

Per quanto riguarda gli androgeni, c'è anche il problema della **proteina di trasporto SHBG**, proteina che lega a livello circolante in particolare il testosterone e minimamente gli altri androgeni deboli, quindi androstenedione e DHEAS, e preserva quindi il testosterone dall'inattivazione enzimatica e dal catabolismo, però fin tanto che il testosterone è legato all'SHBG non è attivo biologicamente. Quindi, se noi vogliamo capire quanto effettivamente è l'attività androgenica di quella donna, dobbiamo calcolare il testosterone libero, cioè sapere quanta quota di testosterone disponibile per il legame recettoriale è presente in quel momento della valutazione. Questo **lo facciamo dosando il testosterone totale, dosando l'SHBG e calcolando la quota di testosterone libero** che, come vedete, possiamo calcolare con il **FAI** (free-androgen index), una formula che è data dal testosterone (nmol/L)X 100/ SHBG(nmol/L) o meglio ancora una formula ancora più attendibile è la **formula di Vermeulen**.

Se cercate questo sito (*vedi slide a fianco*), chiede il testosterone totale, l'albumina che è uno standard, l'SHBG e vi calcola la quota di testosterone biodisponibile.

Questo è utile perché l'SHBG può variare in tante circostanze e soprattutto nell'insulino resistenza, condizione frequentemente presente nella donna iperandrogenica in cui l'SHBG è spesso ridotta.

Quindi quando c'è l'insulino resistenza e l'iperinsulinemia, l'SHBG viene ipoprodotta e si hanno dei valori di SHBG molto bassi e il testosterone totale può essere falsamente normale o comunque ridotto da questa quota bassa di SHBG, e calcolando il testosterone

Come valutare la concentrazione del testosterone libero?

- Non ci sono metodi di riferimento
- Assenza di accuratezza diagnostica nei metodi commerciali
- Raccomandazione:
 - Calcolare il "Free T" =
 - **FAI (free-androgen index):**
 $T(\text{nmol/L}) \times 100 / \text{SHBG}(\text{nmol/L})$
 - **Free and bioavailable testosterone calculator**
(ISSAM) www.issam.ch

libero si può trovare una quota aumentata, come è successo in questa pz (*nds: fa riferimento a Patient1 in basso*) che aveva già fatto vedere. Può essere il tipico esempio di una ragazza con iperandrogenismo dove si trova un testosterone totale falsamente normale dovuto al fatto che c'è una quota di SHBG ridotta dall'insulina resistenza, ma se vado a calcolare la quota di testosterone libero la trovo aumentata. Quindi, in questo caso, dosando il testosterone totale avrei un'interpretazione sbagliata della biochimica di questa ragazza.

Effects of sex hormone binding globulin concentration on bioavailable and free testosterone.
Patient 1 is a woman with insulin resistance; patient 2 is on treatment with oral contraceptives.

	Patient 1	Patient 2	Reference Range
Total testosterone	50.4	48.9	11–56 ng/dL
SHBG	25.1	186.0	30–135 nmol/L
Bioavailable testosterone	26.0	5.8	4.1–22.6 ng/dL
Free testosterone	10.2	2.3	1.3–9.2 ng/mL

Domanda di uno studente: la sintesi di SHBG è ridotta nell'insulino resistenza perchè è controllata direttamente dall'insulina?

Risposta: è uno dei fattori, sono tanti. Quando è presente, l'insulino resistenza è sulla parte glucoregolatoria dell'insulina, quindi gli organi che sono resistenti all'azione insulinica / maggiormente resistenti sono il muscolo, il tessuto adiposo e il fegato solo su alcune funzioni (quelle glucoregolatorie), il resto rimane sensibile; il resto vuol dire alcuni aspetti della funzionalità epatica e alcuni organi come può essere l'ovaio o il surrene. Quando c'è l'insulino resistenza il pancreas iperproduce insulina, e questa iperinsulinemia va a ridurre alcune attività tra cui la sintesi di SHBG e di altre macroproteine.

IPERANDROGENISMI FEMMINILI

Definizione iperandrogenismo

Condizione clinica/subclinica caratterizzata da eccessiva produzione o azione degli androgeni nella donna

Si definisce iperandrogenismo femminile la condizione clinica o subclinica che deriva da un'eccessiva produzione o un'eccessiva azione degli androgeni nella donna, perchè l'iperandrogenismo può derivare anche da un'aumentata sensibilità recettoriale androgenica o da un'aumentata sintesi di androgeni per esempio nell'unità pilo-sebacea senza che ci sia un eccesso di produzione androgenica sistematica.

In questi ultimi anni in realtà si è iniziato a parlare anche di iperandrogenismo maschile, ma non ci sono ancora dei criteri clinici; in realtà, è stato visto che esiste anche un equivalente iperandrogenico nell'uomo, con dei criteri diagnostici che ancora non sono targettati.

MANIFESTAZIONI CLINICHE

Manifestazioni cliniche dell' iperandrogenismo

- Irsutismo
- Alopecia androgenetica
- Acne moderato-severo non responsivo alle terapie dermatologiche
- Irregolarità mestruali
- Virilizzazione

Ancora oggi, quando parliamo di iperandrogenismo ci riferiamo a una patologia femminile.

Quali sono le manifestazioni cliniche?

- **Irsutismo**, che è la trasformazione da vello a pelo terminale in zone androgeno-sensibili;
- Una forma di alopecia, la **Alopecia androgenetica** che ha dei criteri classificativi microscopici, e obiettivamente può essere o di facile rilevazione se è molto lieve, oppure essere talmente diffusa da assomigliare a un'alopecia areata;
- **Acne moderata-severa** che o persiste oltre l'età tipica dell'acne oppure non risponde alle comuni terapie dermatologiche, e quindi spesso è il dermatologo che dice di andare dall'endocrinologo perché ci potrebbe essere un'origine iperandrogenica;
- **Le irregolarità mestruali** sono una possibile espressione dell'iperandrogenismo: ovviamente non sono l'unica espressione perché irregolarità mestruale può voler dire anche il contrario, quindi un ipogonadismo;
- E poi l'estremo clinico dell'iperandrogenismo che richiede anche una valutazione rapida dell'assetto ormonale della ragazza/donna, che è la **virilizzazione**. La virilizzazione si identifica con, oltre alla presenza della clinica dell'iperandrogenismo e non necessariamente di tutti i criteri, un abbassamento del tono della voce e un'ipertrofia clitoridea. Ovviamente un'ipertrofia del clitoride e una modifica del tono della voce sono dei segnali di virilizzazione, quindi segnali di iperandrogenismo estremo che deve richiedere una valutazione rapida della paziente.

A parte la virilizzazione, le manifestazioni possono combinarsi diversamente tra di loro, non esiste la regola assoluta cioè una donna che ha un iperandrogenismo e si esprime solo con l'irsutismo, in altri casi solo con l'alopecia, in altri casi solo con l'acne, a volte si combinano.

Cos'è che il clinico deve guardare? Sicuramente l'**età di esordio** e la **rapidità con cui questi processi evolvono nel tempo**. E' logico che se ho un quadro che inizia in giovane età magari con le prime mestruazioni e poi rimane stabile mi tranquillizza abbastanza dal punto di vista clinico rispetto a magari una donna che sta benissimo fino a un certo punto della sua vita riproduttiva e poi improvvisamente sviluppa una di queste manifestazioni o addirittura la virilizzazione: in questo ultimo caso significa che c'è una patologia acuta iperandrogenica che preoccupa un po' di più.

E poi oggi vi farò vedere le tre patologie più frequenti/importanti che hanno un esordio diverso tra di loro.

IRSUTISMO

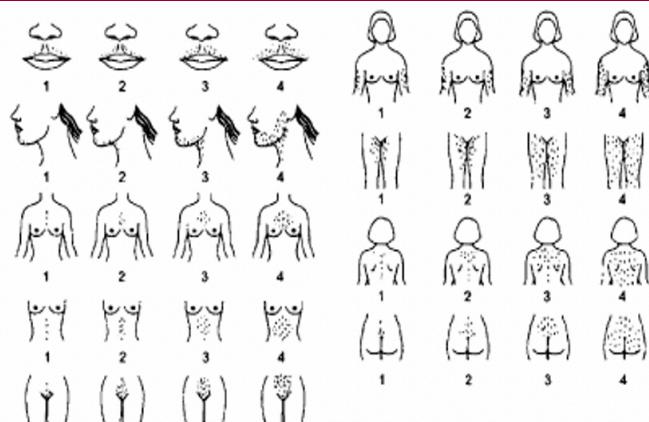
Trasformazione androgeno-dipendente dei peli del vello, quindi quella peluria sottile e pigmentata, interessante le aree caratterizzate dalla presenza dei peli costituenti un carattere sessuale secondario maschile.

Definizione di irtsutismo

Transformazione androgeno-dipendente dei peli del vello in peli terminali nei soggetti di sesso femminile, interessante le aree caratterizzate dalla presenza dei peli costituenti un carattere sessuale secondario maschile

Peli terminali ≠ da vello per lunghezza (> 0.5cm) e per la pigmentazione

Quantificazione ed epidemiologia dell'irtsutismo



Score di FG² modificato (mFG): No avambraccio e gamba perché zone sensibili a bassissime concentrazioni di androgeni (pres. anche nella donna normale)

Quali sono le zone androgeno dipendenti?

Ovviamente le zone del volto, i baffetti ma soprattutto la zona del mento, del torace e addome, la zona del braccio e della coscia e la zona del dorso superiore e inferiore.

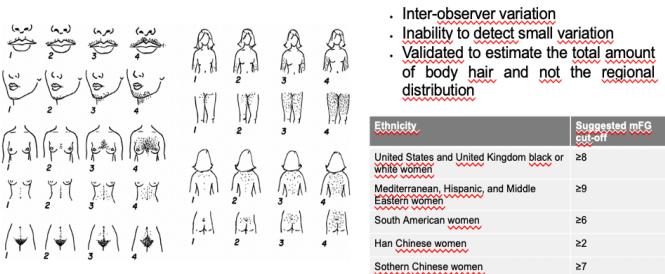
Ancora oggi si classifica l'irtsutismo con uno score: lo **Score di FG (Ferriman- Gallwey) modificato**, modificato perché rispetto al passato sono state tolte due zone che sono l'avambraccio e la gamba perché sono delle zone dove i peli sono sensibili a bassissime concentrazioni androginiche, e quindi non mi danno l'idea di un iperandrogenismo se anche c'è l'attivazione in peli terminali.

Quando c'è una ragazza o una donna che arriva con irtsutismo, la guardiamo in tutte queste zone e diamo uno score di gravità che va da 1 a 4 a seconda della zona, e facciamo la valutazione dello score finale.

Ogni etnia ha un cut off di normalità, per l'etnia caucasica è 9 e quindi consideriamo irsuta una donna caucasica che ha score superiore o uguale a 9. E' logico che diamo un'importanza diversa a seconda della sede: se trovo un irsutismo anche di 9 che è quasi tutto determinato dalla presenza di peli pigmentati a livello delle cosce, delle braccia e un pochino dei baffetti è logico che darò meno importanza rispetto a una donna che arriva con la barba o un irsutismo a livello della zona toracica. Alla zona dell'addome inferiore diamo sicuramente meno importanza rispetto ad un irsutismo nella parte superiore del tronco.

Il problema di questi score è che sono un po' soggettivi, perchè io posso dare un'interpretazione e magari un'altra persona che è meno abituato a vederli dà un'altra interpretazione: per questo sono state fatte delle scale anche visive e questa (*a dx, slide*) è quella più utilizzata per dare un'idea di cosa vuol dire per esempio a livello del volto passare da uno score 1, 2, 3 fino a 4 dove se non ci fossero peli nel resto del corpo, è logico che una donna che si presenta così (*fa riferimento alla slide a dx zona chin=mento con lo score 4*) va comunque valutata, anche se lo score rimane 4 e non ha raggiunto 9, però ovviamente avere un quadro di questo tipo può voler dire che c'è qualcosa che non va a livello ormonale.

Hirsutism is a clinical diagnosis: the importance of an appropriate physical examination



Endocrine Society Clinical Practice Guideline, J Clin Endocrinol Metab 2018

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA



Qui (*slide che seguono*) vedete dei vari tratti del torace, addome superiore, addome inferiore, arti.





Score di mFG totale: 0-36

Irsutismo lieve: ≤ 15

Irsutismo moderato: 16-25

Irsutismo severo: > 25

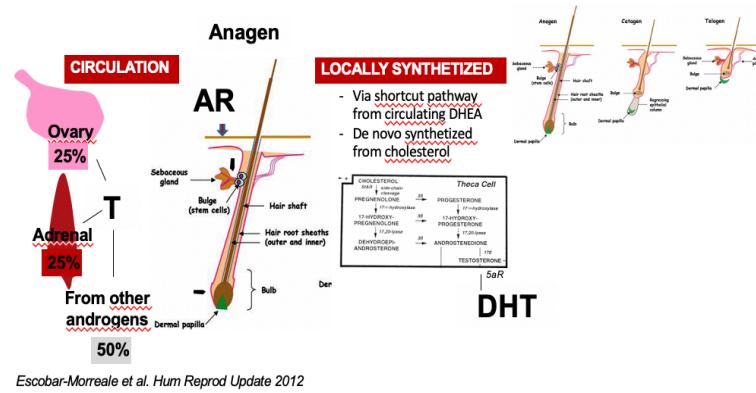
Raccomandazioni: No laser o affini nei 3 mesi precedenti; no depilazione nelle 4 settimane precedenti; no radersi con rasoio nei 5 giorni precedenti

Può essere difficile valutare l'irsutismo se la donna, cosa che capita frequentemente, si è depilata: è difficile chiedere a una ragazza o a una donna, soprattutto se ha un irsutismo in zone visibili come il volto, di venire alla visita aspettando 4 settimane prima di depilarsi, quindi in generale lo score è sempre un pochino sottostimato, ma guardando ci si rende conto se c'è o non c'è l'irsutismo, anche perché in realtà la gravità dell'irsutismo per capire se devo studiare questa donna o no conta poco —> se c'è l'irsutismo, io la devo studiare dal punto di vista ormonale.

È uno score che serve tantissimo nella ricerca, può avere una valenza come base per capire/ricordarmi le zone che devo guardare, però è logico che la presenza di peli terminali, scuri in una zona in cui la donna non li deve avere, richiede sempre lo studio del profilo ormonale.

PATOFIOSOLOGIA DELL'IRSUTISMO: IL RUOLO DEGLI ANDROGENI

Pathophysiology of hirsutism: the role of androgens



Escobar-Morreale et al. Hum Reprod Update 2012

ALMA MATER STUDIORUM
UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Non c'è quasi mai una corrispondenza tra gli androgeni circolanti e l'entità dell'irsutismo perché esistono i recettori androgenici, che possono avere geneticamente una sensibilità diversa. Quindi, io posso rispondere diversamente da un'altra donna che ha gli stessi valori ormonali in termini di irsutismo per la sensibilità recettoriale, e ricordiamoci sempre che l'unità pilo-sebacea produce i suoi androgeni e ha il suo set ormonale come ce l'ha il surrene o l'ovaio per produrre il suo testosterone localmente, e lo produce sia a partire dal colesterolo che a partire dall'androstenedione e produce anche il diidrotestosterone. Quindi, se ho un iperandrogenismo clinico, quindi l'irsutismo, l'alopecia o l'acne, può voler dire che ho una malattia per cui ho più androgeni circolanti ma può voler dire che ho qualcosa ai recettori androgenetici che li rendono più sensibili agli androgeni, o posso avere un'iperproduzione locale di diidrotestosterone o degli altri androgeni a partire da una sua linea biosintetica localizzata.

La slide illustra la **fisiopatologia dell'irsutismo** e il ruolo degli androgeni nella regolazione della crescita dei peli.

Concetti principali

1. Fonti circolanti di androgeni (T)

Gli androgeni in circolo che influenzano la crescita dei peli derivano da:

- **Ovaio** (25%)
- **Surrene** (25%)
- **Altri precursori androgeni** (es. DHEA) (50%)

2. Azione a livello del follicolo pilifero

Durante la fase **anagen** (crescita attiva del pelo), gli androgeni si legano ai recettori androgenici (**AR**) localizzati nel follicolo, in particolare nella **papilla dermica** e nella zona del **bulge** (dove risiedono le cellule staminali).

3. Sintesi locale di androgeni

Oltre a quelli circolanti, gli androgeni possono essere **sintetizzati localmente** a livello del follicolo:

- **Via corta** da DHEA circolante
- **De novo** a partire dal **colesterolo**

La conversione locale è evidenziata dallo schema biochimico nella cellula della **teca ovarica**, dove il **colesterolo** viene trasformato in **testosterone** e successivamente in **DHT** (diidrotestosterone) tramite l'enzima **5α-reduttasi (5αR)**.

4. Ruolo del DHT

Il **DHT** è l'androgeno più potente e il principale responsabile della trasformazione del pelo vello in **pelo terminale** (più spesso e pigmentato) nelle aree androgeno-dipendenti.

5. Fasi del ciclo del pelo

- **Anagen**: fase di crescita (stimolata dagli androgeni)
- **Catagen**: fase di transizione
- **Telogen**: fase di riposo

Conclusione

L'irsutismo è causato da un'eccessiva azione degli androgeni (sistematica o locale) sul follicolo pilifero, che favorisce la crescita di peli terminali in sedi tipicamente maschili nelle donne. I bersagli principali sono il recettore degli androgeni (AR) e la sintesi di DHT.

ALOPECIA ANDROGENETICA

Alopecia androgenetica- Definizione

Progressiva miniaturizzazione
non cicatrizziale dei follicoli piliferi di aree
caratteristiche del capo,
in maschi e femmine predisposti geneticamente



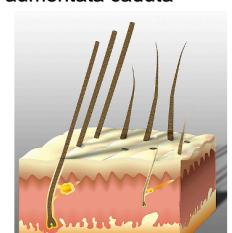
Blume-Peytavi et al. Br J Dermatol 2011, 164: 5-15.

L'alopecia androgenetica può avere un'espressione clinica diversa, a volte può essere anche molto lieve (*immagine a sx nella slide*) per cui difficile da valutare, magari la pz dice che perde molti capelli e quindi per esempio quando è molto lieve la paziente viene mandata dal dermatologo, che con la videodermatoscopia fa una valutazione. Alopecia completamente diversa (*immagine a dx nella slide*) entra in diagnosi differenziale con l'alopecia areata che è autoimmunitaria e non c'entra niente con gli androgeni e si può ritrovare o isolatamente se c'è un processo autoimmunitario, o nel contesto di altre malattie autoimmunitarie.

In questo caso ci vuole per forza il dermatologo per fare diagnosi differenziale perché l'alopecia androgenetica con la **videodermatoscopia** ha caratteristiche completamente diverse dall'alopecia areata: si vedono dei follicoli vuoti e quindi delle aree cicatrizziali, dei capelli di diverso spessore in un'immagine che è molto diversa rispetto all'alopecia areata. Magari arriva una ragazza che ha alopecia e prima di etichettarla la inviamo al dermatologo per fare una sua valutazione.

Alopecia androgenetica - Patogenesi

- Miniaturizzazione follicolare
 - Capelli più sottili, corti e chiari
 - Variabilità del diametro
 - Anagen più breve
 - ↓ aumentata caduta
- Allungamento fase catagen (fenomeno dei follicoli vuoti)



L'alopecia androgenetica può avere queste tipologie di espressione (*nds: riporto per completezza*):

- Diradamento diffuso della regione della 'corona' con mantenimento attaccatura frontotemporale;
- Diradamento della regione centrale con accentuazione frontale;
- Recessione bitemporale.

3 tipi clinici

1. Diradamento diffuso della regione della 'corona' con mantenimento attaccatura frontotemporale (scala di Ludwig e di Sinclair)
2. Diradamento della regione centrale con accentuazione frontale (aspetto 'ad albero di natale' Olsen)
3. Recessione bitemporale (pattern maschile, Hamilton-Norwood)



Altre slide

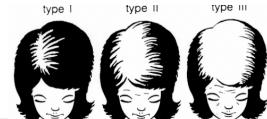
Scala di Ludwig



[Nessun titolo]
Scala di Sinclair



Scala di Ludwig



ALTERAZIONI MESTRUALI

Mentre l'irsutismo e l'alopecia androgenetica sono espressioni di iperandrogenismo, che poi ci sia o non ci sia l'alterazione ormonale periferica sono comunque segnali di iperandrogenismo, non lo è invece l'alterazione mestruale: l'irregolarità mestruale può essere espressione di un iperandrogenismo, però può essere anche espressione di altre cose.

Irregolarità mestruali

Oligomenorrea (durata ciclo mestruale >35 gg)

Amenorrea (assenza mestruazioni ≥ 3 mesi)

Polimenorrea (durata ciclo mestruale <20 gg)

NB: Nelle adolescenti le irregolarità del ciclo e/o dell'ovulazione sono frequenti e, spesso, transitorie. Si considerano patologiche le alterazioni del ciclo mestruale dopo 5 anni dal menarca

Che alterazioni mestruali posso avere in un iperandrogenismo?

Mestruazioni più lunghe del normale:

- **oligomenorrea**, cioè cicli sopra i 35 giorni, quindi passano più di 35 giorni tra una mestruazione e l'altra ma sotto i 3 mesi;
- oppure l'**amenorrea**, assenza del ciclo per oltre 3 mesi.

Ma può esserci anche la **polimenorrea**, cioè cicli mestruali che compaiono entro i 20 gg, quindi una donna che dice che aveva le mestruazioni regolari e improvvisamente si sono iniziate ad accorciare ogni 14-20 gg è una polimenorrea e anche questa può essere espressione di iperandrogenismo.

Dietro queste irregolarità mestruali sta di solito **l'anovulazione**, cioè l'assenza dell'ovulazione e quindi in quel momento, e non vuol dire che è cronico, l'infertilità.

DA RICORDARE è che **non si può etichettare la presenza di irregolarità mestruale negli adolescenti entro i 5 anni dall'inizio della mestruazione, dal menarca**; alcuni libri di testo dicono entro i 7 anni dal menarca, perché l'asse gonadico ha una sua maturazione nel tempo e **l'asse si considera maturo dopo i 5 anni dal menarca** quindi può essere normale avere queste irregolarità dalla prima mestruazione ai 5 anni successivi: se arriva una ragazzina per irregolarità mestruale entro i 5 anni dal menarca non lo posso considerare un segnale di iperandrogenismo e neppure di ipogonadismo; devo ovviamente andare a valutare altre cose e tenerla poi monitorata nel tempo.

VIRILIZZAZIONE

Virilizzazione

Abbassamento timbro voce
Ipertrofia clitoride

Sottende SEMPRE un iperandrogenismo SEVERO che necessita di una valutazione urgente

CAUSE DI IPERANDROGENISMO

Cause di Iperandrogenismo

Surrenali	-- Iperplasia surrenalica congenita (deficit 21-idrossilasi, deficit 11β idrossilasi, deficit 3β idrossisteroidodeidrogenasi) -- Cushing -- Neoplasie
Ovariche	- PCOS - Neoplasie - Ipertecosi
Idiopatico	Irsutismo idiopatico (??)
Genetico	Disgenesie gonadiche
Varie	- Iperprolattinemia, Ipotiroidismo, Ipertiroidismo, Obesità, Severa resistenza insulinica, Acromegalia - Farmaci (<u>Acido Valproico</u>)

Se io ho una ragazza che sviluppa una o più di queste manifestazioni, devo pensare che possa avere una patologia iperandrogenica.

- La patologia iperandrogenica più frequente è la **Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)**. La PCOS è una patologia geneticamente determinata, quindi c'è una predisposizione genetica, è poligenica quindi tanti geni che possono essere coinvolti ed essendo genetica non compare dall'oggi al domani ma compare al menarca, quindi quando l'ovaio inizia a funzionare. È una forma di iperandrogenismo a cui dobbiamo pensare e se già la ragazza ci riferisce che i suoi segni clinici (tutti quelli che abbiamo visto) sono comparsi al momento delle prime mestruazioni o un po' più avanti, ci tranquillizziamo abbastanza nel senso che può essere questa o vedremo altre forme genetiche, o anche forme acquisite che compaiono in quel momento però difficilmente pensiamo ad una patologia neoplastica. Quindi, la sindrome dell'ovaio politeistica è sicuramente la causa più frequente di iperandrogenismo, un iperandrogenismo prevalentemente ovarico;

- A livello surrenalico esistono anche qui delle cause genetiche: l'**iperplasia surrenalica congenita**, sono patologie che interessano un enzima, in particolare la più frequente riguarda il deficit 21-idrossilasi che fa sì che gli androgeni vengano iperprodotti. Sono forme autosomiche recessive e nelle forme più lievi possono comparire di solito dopo le prime mestruazioni nella donna;
- Esiste l'**Irsutismo idiopatico**, quindi quella forma in cui non si troveranno degli androgeni alterati, l'unità pilo-sebacea che o produce i suoi androgeni o è più sensibile all'attività androgenica, ma in questo caso avrà per esempio un ragazza irsuta e non ci saranno alterazioni ormonali, non ci saranno irregolarità mestruali, è un problema di irsutismo isolato, idiopatico in questo caso perchè non ha gli androgeni aumentati;
- Però devo pensare anche che possono esserci sotto delle **cause secondarie**: l'iperprolattinemia è una causa possibile di iperandrogenismo, la tiroide in termini di ipofunzionalità o iperfunzionalità, l'obesità, una serie di patologie in cui c'è una resistenza insulinica severa, l'acromegalia, il Cushing e sicuramente una cosa che si deve sempre tenere in considerazione ed escludere sono i tumori. Ci sono, anche se rari, tumori surrenalici o tumori ovarici che producono androgeni. Ovviamente in questo caso del tumore avrà una clinica molto più severa, spesso una clinica evolutiva, cosa che per esempio non trovo mai nell'iperplasia surrenalica o nella PCOS in cui quello che c'è rimane, e poi spesso ad esordio acuto: una ragazza che è sempre stata bene e improvvisamente inizia ad avere i disturbi dell'iperandrogenismo; questo me lo ritrovo anche nelle altre cause secondarie, per esempio l'iperprolattinemia pensiamo ad un adenoma prolattino secernente è ovvio che darà i segni quando comparirà, così come ipo/iptertiroidismi ecc.

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO (PCOS)

È una patologia scoperta molti anni fa, quando Stein e Leventhal notarono alcune donne con delle caratteristiche in comune:

irsutismo, amenorrea e ovaie ingrandite.

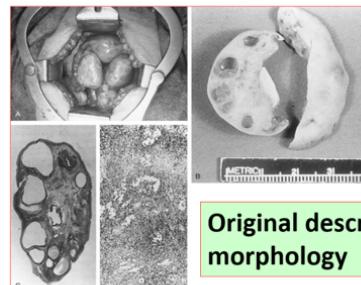
La presenza di strutture anomale all'interno dell'ovaio venne inizialmente interpretata erroneamente come la presenza di numerose cisti dando così il nome alla patologia.

In realtà, la denominazione non è precisa perché queste strutture rappresentano dei **follicoli ovarici** ad uno stadio precoce, **la cui maturazione si è arrestata** che si accumulano a livello ovarico conferendogli questo aspetto multifollicolare.

Al momento della diagnosi, è bene spiegare alla pz questa ambiguità rassicurandolo riguardo alla non necessità di effettuare ulteriori indagini perché non trattandosi di cisti, ma di follicoli ovarici, non presentano alcun rischio di ingrandimento, rottura o trasformazione.

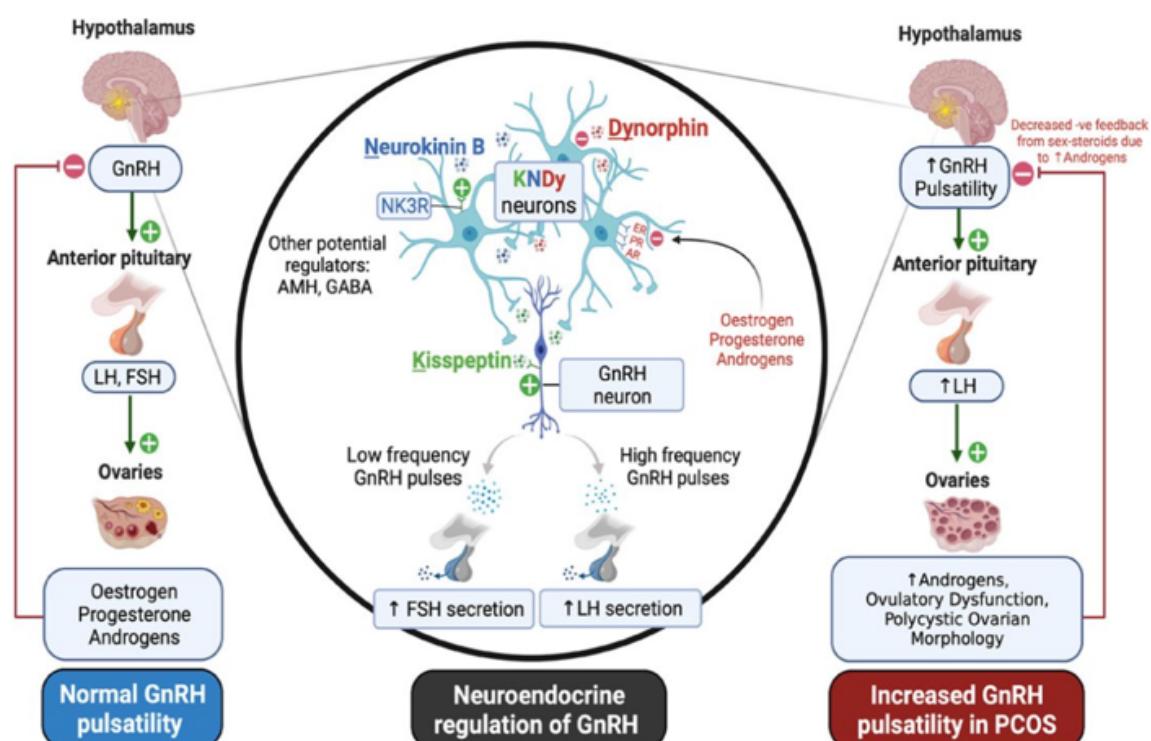


Irving F. Stein, Sr.,
and
Michael L. Leventhal



Original description of the ovarian morphology

Stein IF, Leventhal ML.
Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am J Obstet Gynecol 1935; 29:181.



Garg A et al, Clin Endocrinol 2022

PATOGENESI

Questa sindrome è causata principalmente da un'alterazione geneticamente determinata del sistema adibito alla sintesi del GnRH, alterazione che porta ad un incremento della produzione di gonadotropine (LH in particolare).

L'ipersecrezione ormonale di LH, che diventa clinicamente manifesta a partire dal menarca, causa una stimolazione eccessiva delle cellule tecali a livello ovarico portando ad una aumentata sintesi di androgeni.

Questi ultimi, insieme all'eccesso di FSH, stimolano le cellule della granulosa a produrre estrogeni in eccesso.

La PCOS risulta, quindi, essere un iperandrogenismo accompagnato anche da iperestrogenismo.

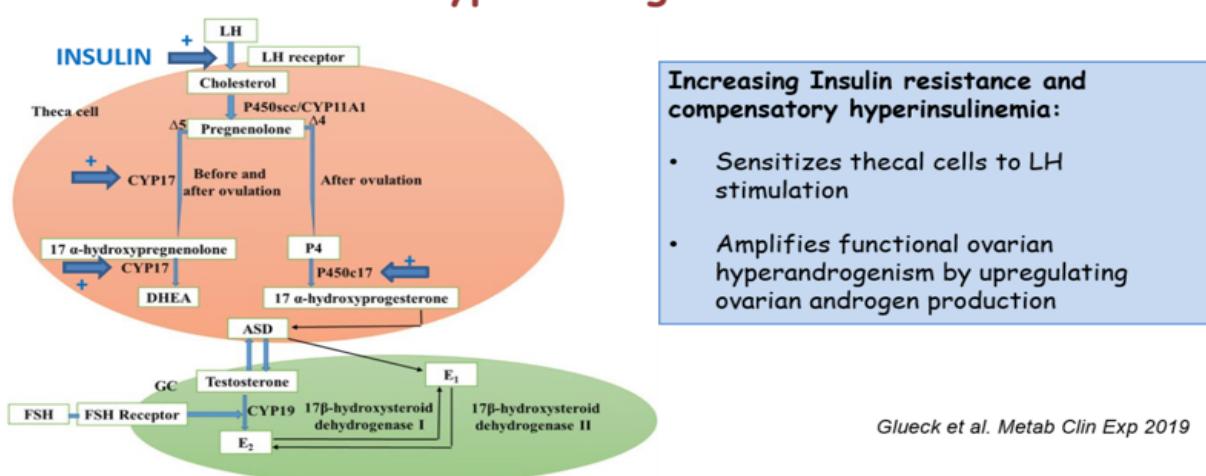
Alcuni pazienti con PCOS, inoltre, spesso hanno anche altri enzimi ovarici che tendono geneticamente a funzionare di più: enzimi coinvolti nella sintesi di LH, androgeni, iperproduzione di insulina perché gli androgeni in eccesso causano insulino-resistenza.

La maggior parte delle pazienti affette da PCOS presentano quindi un'**iperinsulinemia da insulino-resistenza**.

Tuttavia, l'ovaio rimane comunque sensibile all'insulina e ne viene iperstimolato.

L'insulina, a livello ovarico, è percepita come una stimolazione LH-dipendente: va ad attivare alcuni enzimi della sindrome androgenica e riduce le SHBG amplificando l'iperandrogenismo.

Insulin Resistance/Hyperinsulinemia and Ovarian Hyperandrogenism



DIAGNOSI

Criteri diagnostici (2 su 3 per diagnosi)

■ Iperandrogenismo biochimico e/o

Manifestazioni da eccesso di androgeni (irsutismo, alopecia androgenetica, acne)

■ Disturbi mestruali (oligomenorrea, amenorrea, polimenorrea), ovulatori (ipo/anovulatorietà)

■ Ovaio policistico ecografico

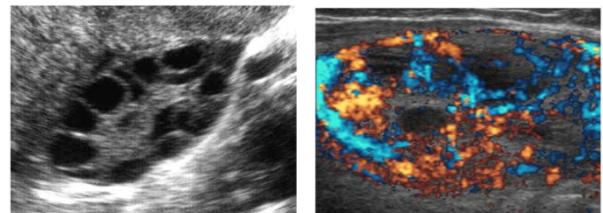
con esclusione delle altre cause di iperandrogenismo

I principali criteri diagnostici di interesse endocrinologico sono l'**iperandrogenismo clinico** (almeno una manifestazione tra irsutismo, alopecia androgenetica, acne...) e **biochimico** (rialzo di almeno un androgeno tra testosterone, DHEAS etc.).

Oltre a questo riscontro, per poter far diagnosi di PCOS è necessario almeno un altro criterio diagnostico tra l'**irregolarità mestruale** e un **reperto ecografico di ovaio policistico**.

N.B: la PCOS è una diagnosi di esclusione ed è quindi da effettuare solo previa esclusione delle altre possibili cause della sintomatologia riportata (deficit surrenalici, iperprolattinemia, tumori androgeno-secernenti, acromegalia, morbo di Cushing, alterazioni della funzionalità tiroidea).

The PCO morphology (Rotterdam's)



Criteria fulfilling sufficient specificity/sensitivity to define PCO are: (i) presence of ≥ 12 follicles in each ovary measuring 2–9 mm in diameter, and/or (ii) $>$ ovarian volume (>10 ml).

Although increased stromal volume is a feature of PCOM, it has been shown that the measurement of the ovarian volume is a good surrogate for the quantification of stromal volume.

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Fertil Steril. 2004; 82(4): 908-21.

ECOGRAFIA

Slide La morfologia dell'ovaio policistico (criteri di Rotterdam)

I criteri che soddisfano sufficiente specificità/sensibilità per definire l'ovaio policistico (PCO) sono:

- (i) presenza di **≥ 12 follicoli in ciascun ovaio** con diametro compreso tra **2–9 mm**, e/o
- (ii) **volume ovarico >10 ml**.

Sebbene l'aumento del volume stromale sia una caratteristica dell'ovaio policistico, è stato dimostrato che la misurazione del volume ovarico è un buon surrogato per la quantificazione del volume stromale.

Dal punto di vista ecografico, l'ovaio policistico è un'entità con delle caratteristiche ben precise e viene diagnosticato in caso di:

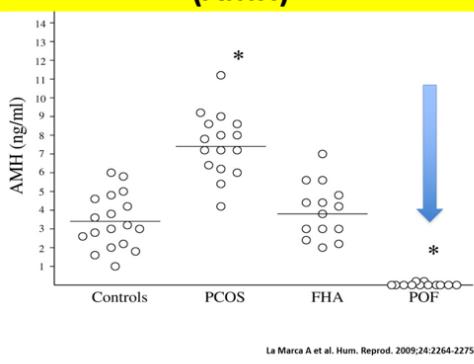
- dimensioni aumentate, con almeno un ovaio di volume **>10ml** (in fase follicolare perché dopo l'ovulazione l'ovaio appare più grande per la presenza del corpo luteo);
- presenza di **dodici** o più follicoli visibili in sezione sagittale (sono follicoli immaturi che misurano 2-9 mm).

La conta follicolare è però un parametro soggettivo ed operatore-dipendente e quindi per la diagnosi si deve dare maggiore importanza al volume ovarico in fase follicolare; inoltre, un'ecografia positiva non è sufficiente per porre la diagnosi di PCOS in quanto esistono alcune situazioni in cui l'ovaio può comparire come multifollicolare ma di dimensioni normali (varianti anatomiche che presentano ovaio multifollicolare, fisiologicamente nella prima fase post-menarcale, esiti reversibili di irregolarità mestruale).

Dei tre criteri diagnostici per PCOS, quindi, quest'ultimo è quello più vacillante e di veramente affidabili abbiamo l'iperandrogenismo e l'irregolarità mestruale.

L'ecografia può essere importante e di aiuto nella diagnosi ma necessita di essere eseguita e refertata in maniera corretta.

Livelli sierici di ormone anti-Mulleriano (AMH)



Ad oggi, abbiamo anche un altro parametro biochimico importante che è l'**AMH (ormone anti-Mulleriano)**.

(nds: integrato in parte da Wikipedia perché la spiegazione non era esaustiva).

L'AMH ha un ruolo fondamentale durante lo sviluppo embrio-fetale nella differenziazione sessuale e, nella donna adulta, viene prodotto dai follicoli antrali e preantrali.

La presenza dell'AMH è correlata con il numero di follicoli antrali precoci e funge da regolatore della folliculogenesi; per questo motivo, il dosaggio dei suoi livelli sierici è proposto come **test di riserva ovarica** per misurare quanti follicoli sono ancora a disposizione all'interno dell'ovaio. Il suo decrescere a livelli minimi si potrebbe correlare ad un ridotto numero di follicoli ovarici, mentre un suo abnorme aumento si correla ad un eccesso di follicoli a stadio maturativo precocissimo, come nella PCOS; il valore di cut-off stabilito per la diagnosi di PCOS è AMH >4 ng/ml.

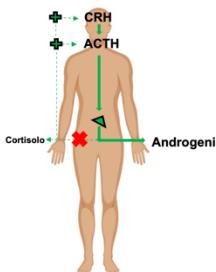
Il test che valuta l'AMH viene utilizzato anche in sospetto di ipogonadismo o sospetto di ipofertilità/infertilità.

IPERPLASIA SURRENALE CONGENITA (ISC)

Iperplasia Surrenale Congenita (ISC) o Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)

- Famiglia di patologie AR
- 95% deficit 21 idrossilasi
- Fenotipo classico e non-classico
- Fenotipo classico (anche deficit biosintetico di cortisolo): SW e SV

Iperplasia Surrenale Congenita (ISC)
o Congenital Adrenal Hyperplasia (CAH)



- Famiglia di patologie AR
- >95% deficit 21 idrossilasi
- Fenotipo classico e non-classico
- Fenotipo classico (anche deficit biosintetico di cortisolo): SW e SV

El-Maouche D, et al. Lancet 2017

È una patologia iperandrogenica geneticamente determinata.

Ne distinguiamo una forma **classica**, più severa e caratterizzata, oltre che da iperandrogenismo, da un deficit biosintetico di cortisolo (*questi argomenti verranno ripresi parlando di insufficienza surrenalica*), ed una **non classica**, più lieve, in cui il surrene riesce a compensare il difetto di cortisolo ed è quindi caratterizzata solo dall'iperandrogenismo.

La forma più frequente è una condizione autosomica recessiva che determina un **deficit di 21-idrossilasi**, enzima essenziale per la produzione di cortisolo e aldosterone.

In questa immagine viene schematizzato il **meccanismo patogenetico** della 21-NCCAH.

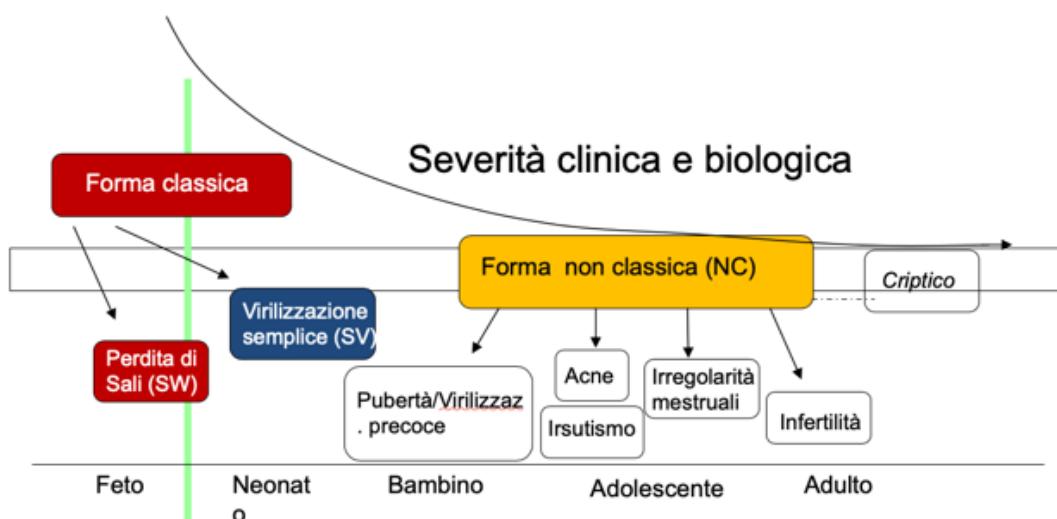
Il deficit enzimatico di 21-idrossilasi fa sì che si accumulino a monte il 17-OH-progesterone ed il progesterone che non vengono trasformati in glucocorticoidi.

Questi precursori finiranno per prendere la via degli androgeni causando iperandrogenismo.

Il gene della 21-idrossilasi può essere colpito da tantissime mutazioni ed in base al tipo di mutazione si avranno forme diverse con sintomatologie diverse. Ad oggi, è consuetudine fare un mappaggio completo del gene ed a seconda della mutazione (o della combinazione delle mutazioni sui due alleli) e della loro gravità è possibile avere un **fenotipo non-classico** in cui permane un 30-50% di attività enzimatica residua oppure un **fenotipo classico**.

Tra le varianti con fenotipo classico si riconoscono una forma “simple virilizing” associata ad un difetto di cortisolo ed attività enzimatica ridotta al 1-2% ed una forma “salt-wasting”, ancor più severa (0% di attività enzimatica) associata anche ad ipoaldosteronismo e conseguente perdita di sali.

FENOTIPO



Anche il **fenotipo** del soggetto è diverso a seconda della mutazione:

- la **forma classica** esordisce in età neonatale con possibile crisi addisoniana (insufficienza surrenale, ipotensione, perdita di coscienza, apatia...) e/o con una virilizzazione;
- la **forma non-classica** esordisce in tarda infanzia o adolescenza e si manifesta con i classici segni e sintomi dell'iperandrogenismo (pubertà precoce, età ossea -biologica- maggiore dell'età anagrafica, acne, irsutismo...), in quanto la funzione surrenale è preservata.

N.B.: l'età ossea si ottiene valutando i nuclei di ossificazione delle ossa delle mani ed è indice dell'età biologica del soggetto. Visto che gli ormoni androgeni hanno un ruolo fondamentale nell'ossificazione definitiva si effettua quindi una lastra del bambino e si comparano le immagini ottenute con alcune di controllo. Nei bambini con iperandrogenismo solitamente è presente un'età biologica maggiore di 1-2 anni rispetto all'età anagrafica.

DIAGNOSI

Proprio a causa dell'età d'esordio e delle manifestazioni cliniche simili, la 21-NCCAH entra in diagnosi differenziale con la PCOS.

Essendo il deficit di 21-idrossilasi caratterizzato dall'accumulo di precursori degli androgeni, il primo marker di patologia è il **dosaggio sierico di 17OHP** durante la fase follicolare del ciclo mestruale: questo esame viene sempre effettuato nello screening di pazienti con iperandrogenismo e valori normali dell'ormone (<200 ng/dL) consentono di escludere la patologia.

In caso di positività al test ($17\text{OHP} > 200 \text{ ng/dL}$), si effettua il **test a stimolo con l'ACTH** andando a misurare la concentrazione di 17OHP un'ora dopo la somministrazione intramuscolare di $250 \mu\text{g}$ di ACTH biosintetico: se $17\text{OHP} > 6.77 \text{ ng/mL}$ (ndr: da slide n° 50), si effettua la **mappatura genetica completa del gene CYP21A2 mutato**, responsabile del deficit enzimatico, e in caso di positività si pone la diagnosi definitiva.

Questi test vanno effettuati durante la fase follicolare del ciclo ovarico, (entro 10 giorni dalle ultime mestruazioni) perché in seguito all'ovulazione si assiste ad un aumento fisiologico del progesterone e del 17OHP con il conseguente rischio di falsa positività.

Slide

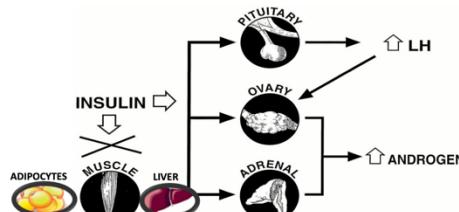
RESISTENZA SEVERA ALL'INSULINA E IPERINSULINEMIA

La resistenza all'insulina è stata tradizionalmente definita come una ridotta capacità dell'insulina di mediare le azioni metaboliche sull'assorbimento del glucosio da parte degli adipociti e del muscolo scheletrico e cardiaco, sulla produzione epatica di glucosio e sulla lipolisi da parte del tessuto adiposo, con conseguente necessità di quantità aumentate di insulina per ottenere una determinata azione metabolica.

Severe resistenze insuliniche

Sono condizioni caratterizzate da una diminuzione della capacità dell'insulina di regolare il metabolismo glucidico a livello epatico, adiposo e muscolare determinando la necessità di un'ipersecrezione compensatoria dell'ormone stesso.

SEVERE INSULIN RESISTANCE & HYPERINSULINEMIA



Insulin resistance has traditionally been defined as a decreased ability of insulin to mediate metabolic actions on glucose uptake by adipocytes, and skeletal and cardiac muscle, hepatic glucose production, and lipolysis by adipose tissue, resulting in a requirement for increased amounts of insulin to achieve a given metabolic action

Esistono sia delle forme genetiche (mutazioni del recettore insulinico, presenza di anticorpi anti-recettore insulinico), sia delle forme acquisite (associate ad obesità addomino-viscerale), tra le quali una serie di forme legate alle lipodistrofie.

[nds: La **lipodistrofia** racchiude un gruppo di malattie rare, accomunate dalla mancanza o perdita di t. adiposo sottocutaneo in alcune parti (LD parziale) o in tutto il corpo (LD generalizzata) e un accumulo dello stesso in zone del corpo dove non dovrebbe normalmente esserci, come nel fegato dove di riflesso si sviluppa steatosi epatica].

Una forma comune di lipodistrofia generalizzata acquisita è quella che caratterizza i soggetti HIV+ in terapia perché i farmaci antiretrovirali, assunti in cronico da questi pazienti, distruggono il grasso sottocutaneo partendo dalle parti alte del corpo: in soggetti in terapia antiretrovirale si osserva infatti un dimagrimento importante che si manifesta a livello dapprima del viso e successivamente degli arti superiori. Altre lipodistrofie acquisite si presentano a causa di patologie autoimmuni o in seguito a radioterapie oncologiche ematologiche.

Forme di lipodistrofia su base genetica sono, invece, caratterizzate dalla presenza di mutazioni che colpiscono il tessuto adiposo causando il rimpicciolimento progressivo della cellula adiposa fino all'atrofia.

La slide seguente descrive i **segni clinici e biochimici di severa insulino-resistenza (IR)**, utili per riconoscere condizioni gravi o genetiche di insulino-resistenza, anche in soggetti non diabetici o normopeso.

Segni fisici di supporto (Supportive Physical Signs)

- **Acanthosis nigricans:** Ispessimento e pigmentazione cutanea, spesso a livello di collo e pieghe cutanee (segno precoce di IR).
 - **Xantomatosi:** Lesioni cutanee da accumulo di lipidi, legate ad alterazioni lipidiche (\uparrow TG, \downarrow HDL).
 - **NAFDL:** Steatosi epatica non alcolica, frequente nella IR.
 - **PCOS o iperandrogenismo isolato:** Sindrome dell'ovaio policistico o segni da eccesso di androgeni (irsutismo, acne), spesso legati alla IR.
 - **Lipodistrofia:** Distribuzione anomala del grasso corporeo (perdita in alcune aree, accumulo in altre).
 - **Flebomegalia:** Vene prominenti.
 - **Ipertrofia muscolare:** Aspetto muscolare eccessivo (soprattutto arti inferiori), a volte fuorviante.
 - **Ipertensione precoce e malattie aterosclerotiche:** Complicanze vascolari anticipate.
-

Biomarcatori biochimici di supporto (Supportive Biochemistry)

1. Non diabetico con BMI <30 kg/m²

- **Insulina a digiuno >20.9 µU/mL**
- **Insulina al picco OGTT >209 µU/mL**
→ Sospetta IR severa, in assenza di obesità e diabete.

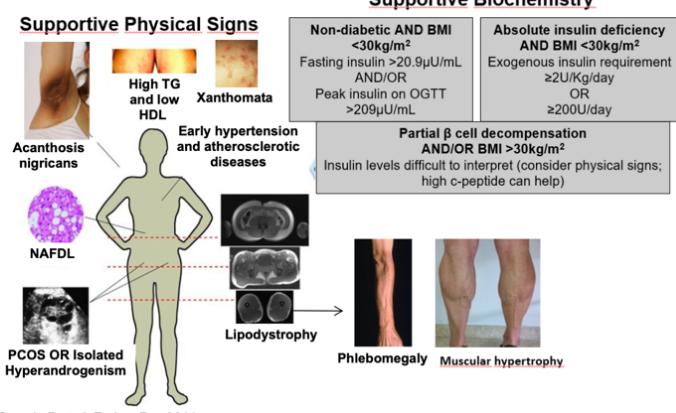
2. Deficit assoluto di insulina e BMI <30 kg/m²

- Necessità di insulina esogena ≥ 2 U/kg/die o ≥ 200 U/die
→ Può suggerire forme gravi o genetiche di IR.

3. Scompenso parziale delle β-cellule e/o BMI >30 kg/m²

- I livelli di insulina diventano difficili da interpretare.
- Si suggerisce di **considerare i segni clinici e valutare il C-peptide** (se elevato → insulino-resistenza).

Severe IR States



Semple R et al. Endocr Rev 2011
Brown RJ et al. J Clin Endocrinol Metab 2016

In tutte queste condizioni quindi, indipendentemente dalla causa, il grasso sottocutaneo perde la sua funzione di immagazzinamento lipidico e non è più in grado di difendere l'organismo dalla **lipotossicità**: i lipidi si accumulano a livello epatico, pancreatico e muscolare, nei vasi e nelle gonadi maschili e femminili.

Così come avviene nell'obesità severa (in cui si ha lipotossicità perché l'adipocita ipertrofico non è più in grado di immagazzinare altri lipidi), una delle manifestazioni della lipodistrofia è l'**insulino-resistenza severa con iperinsulinemia**.

Questa condizione associata alla lipodistrofia porta poi a sviluppare una forma di diabete secondario e iperandrogenismo (*a causa dello stimolo dell'insulina a livello ovarico visto precedentemente con la PCOS*).

Il marker clinico che si associa all'insulino-resistenza severa è l'**acantosi nigricans**: condizione dermatologica caratterizzata dall'ispessimento e dall'iperpigmentazione della superficie cutanea a livello nucale e delle zone di frizione (ascelle, inguine) causata proprio dall'effetto dell'insulina in eccesso sulla cute.

Inoltre, è possibile "quantificare" l'insulino-resistenza grazie all'utilizzo di numerosi indici e algoritmi che permettono di stimare la sensibilità insulinica: il principale dei quali è l'**indice HOMA** che considera il rapporto tra glicemia ed insulinemia (si fa diagnosi di insulino-resistenza se HOMA-IR Index>3).

Per poterla definire una forma severa di IR è necessario effettuare anche altre analisi: l'insulinemia a digiuno (cut off per la diagnosi: >21 μg/mL) o picco insulinemico in seguito a carico orale di glucosio (cut off per la diagnosi:>209 μg/mL).

HOMA-IR

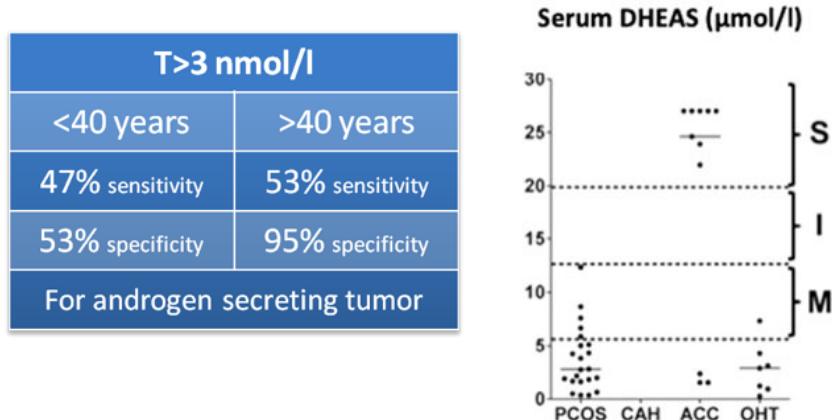
Glicemia
(Mmol/L)Xinsulina
(microU/ml)/22.5

>3.0

Infine, se l'insulino-resistenza è causata da una lipodistrofia, saranno presenti anche i segni clinici di quest'ultima come, ad esempio, un'apparente flebomegalia ed ipertrofia muscolare per via della mancanza di grasso sottocutaneo che rende vene e muscoli particolarmente superficiali ed evidenti.

N.B: nella diagnosi differenziale di iperandrogenismo vanno sempre considerati anche i **tumori ovarici e surrenalici** che vanno tassativamente ricercati in caso di livelli ematici di testosterone aumentati ($T >3$ nmoli/L corrispondenti a 0,87 ng/mL). E' comunque importante ricordare che non in tutti i casi in cui ci sono livelli aumentati di testosterone è presente un tumore.

Per ricercare un tumore ovarico si esegue un'ecografia ginecologica di secondo livello, mentre per quelli surrenalici si fa il dosaggio del DHEAS (i cut-off che impongono una TC/RM di approfondimento del surrene sono 20 nmol/L per donne in età fertile e 5 nmol/L post-menopausa).



TERAPIA PCOS

La **terapia** della PCOS (intesa come iperandrogenismo femminile) è diversa a seconda della causa e della sintomatologia presente. La scelta della terapia da utilizzare è, quindi, da effettuare in maniera oculata sia per quanto riguarda la categoria di farmaci da utilizzare, sia per quanto riguarda la selezione singolo farmaco all'interno di una determinata categoria sulla base delle caratteristiche farmacocinetiche e farmaco dinamiche.

Procede leggendo la slide facendo alcuni esempi:

PCOS: Terapia

Forme secondarie ad altre patologie: Tratto la patologia di base, se possibile

Se insulino-resistenza/iperinsulinemia: uso insulino-sensibilizzanti (metformina, pioglitazone)

Se iperandrogenismo: uso contraccettivi orali-OCPs e/o antiandrogeni

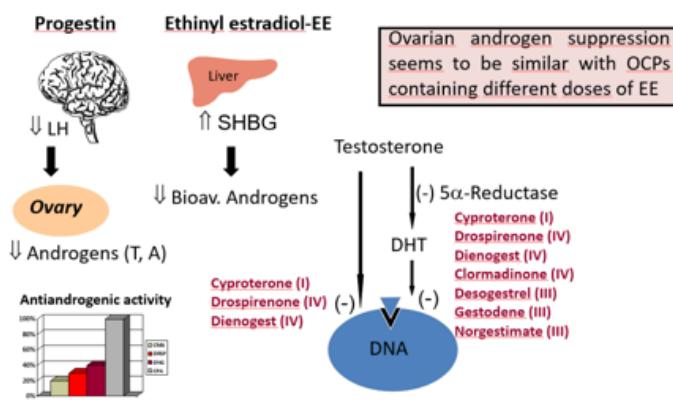
Se sovrappeso/obesità: calo ponderale con dieta ed idonea attività fisica (ev. farmaci anti-obesità)

- in caso di iperandrogenismi secondari si cerca di trattare la patologia di base (*ad esempio riducendo la prolattina in un iperandrogenismo da iperprolattinemia*);
- se è presente IR con insulino-resistenza si utilizzano farmaci insulino-sensibilizzanti come metformina e pioglitazone (*quest'ultimo agisce direttamente sull'adipocita favorendo la differenziazione in adipociti maturi e aumenta l'adiponectina che migliora la resistenza insulinica: sarà quindi particolarmente efficace in pazienti con lipodistrofia rispetto alla metformina che ha come target principali il fegato ed il muscolo scheletrico*);

- se si ha un iperandrogenismo classico e sintomatico si utilizzano antiandrogeni con diversi meccanismi d'azione (*ad esempio, la finasteride blocca la conversione del testosterone in diidrotestosterone ed antagonizza il recettore androgenetico mentre lo spironolattone è un anti-mineralcorticoide con azione antiandrogenica a livello ovarico e surrenalico. Un effetto collaterale dello spironolattone è infatti proprio la ginecomastia. Lo spironolattone agisce a più livelli: riduce la sintesi androgenetica a livello ovarico e surrenalico, riduce l'attività di 5-alfa reduttasi, ha un lieve antagonismo recettoriale su recettori degli androgeni e/o contraccettivi orali (nella pratica clinica è importante scegliere la miglior combinazione di estrogeno e progestinico perché esistono progestinici di vari tipi: neutri, androgenetici e ad attività anti-androgenetiche. Questi ultimi, appartenenti alla quarta generazione saranno ovviamente i più adatti in pz con PCOS e vengono usati per sfruttare l'effetto dell'estrogeno nello stimolare la produzione epatica di SHBG che riduce il testosterone libero ematico e del progestinico che riduce la produzione di LH).*

- in caso di obesità si raccomanda calo ponderale e attività fisica e si possono utilizzare farmaci anti-obesità.

Combined oral EE-progestin contraceptives



Schema riassuntivo della slide sull'effetto antiandrogenico dei **contraccettivi orali combinati (COC)** contenenti etinilestradiolo (EE) e progestinico:

COMBINED ORAL EE–PROGESTIN CONTRACEPTIVES

Componenti:

- Etinil estradiolo (EE)
- Progestinico

EFFETTI DEI PROGESTINICI

- ↓ LH (effetto ipotalamo-ipofisi)
- ↓ Stimolazione ovarica
- ↓ Produzione ovarica di androgeni (T, A)

EFFETTI DELL'ETINIL ESTRADIOLO (EE)

- ↑ SHBG epatica → ↓ **androgeni biodisponibili**
 - ↓ Testosterone libero
-

MECCANISMO ANTIANDROGENICO

- ↓ Testosteronemia
 - ↓ Conversione in DHT (inibizione 5α-reduttasi)
 - ↓ Legame al DNA (inibizione effetto androgenico)
-

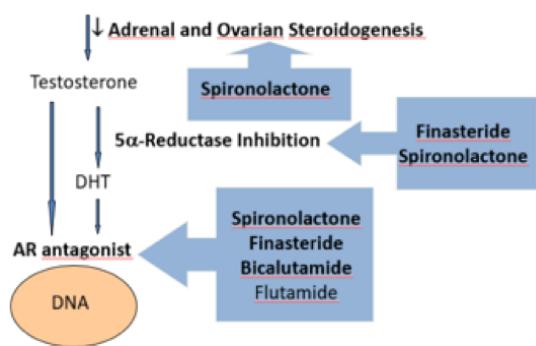
PROGESTINICI ANTIANDROGENICI

(Grado di attività crescente dal basso all’alto):

Classe Progestinico

I	Ciproterone
IV	Drospirenone
IV	Dienogest
IV	Clormadinone
III	Desogestrel
III	Gestodene
III	Norgestimato

📌 **Nota:** L'efficacia nella soppressione ovarica degli androgeni è **simile** tra diversi COC, anche con dosi variabili di EE.



Antiandrogens	Dosing	Side effects
Spironolactone	25-100 mg/d	Menstrual irregularity Hypotension Dizziness Hyperkaliemia
Finasteride	2.5-5 mg/d (7.5mg/d)	Liver toxicity (rare) Mood disturbances
Bicalutamide	50mg/d	Severe liver toxicity (rare)
Flutamide	125-500 mg/d	Severe liver toxicity

Cyproterone acetate at doses ≥ 10 mg is not advised due to an increased risk including for meningioma or venous thromboembolism

Schema riassuntivo della slide sui principali **antiandrogeni non steroidei** usati nella gestione dell'iperandrogenismo (es. in PCOS o irtsutismo):

ANTIANDROGENI – Meccanismi d’azione

↓ Steroidogenesi surrenalica e ovarica

- Spironolattone

Inibizione 5α-reduttasi (↓ conversione T → DHT)

- Finasteride
- Spironolattone

Antagonismo recettore androgenico (AR)

- Spironolattone
- Finasteride
- Bicalutamide
- Flutamide

Antiandrogeni principali – Dosi e Effetti collaterali

Antiandrogeno Dose giornaliera

Spironolattone 25–100 mg/die

Finasteride 2.5–5 mg/die (max 7.5)

Bicalutamide 50 mg/die

Flutamide 125–500 mg/die

Effetti indesiderati principali

Irregolarità mestruali, ipotensione, capogiri,
iperkaliemia

Tossicità epatica (rara), **disturbi dell’umore**

Tossicità epatica severa (rara)

Tossicità epatica severa

Nota ciproterone acetato: Dosi ≥ 10 mg non consigliate per l'aumentato rischio di meningioma e tromboembolismo venoso.