

# SINDROME ENDOCRINO- METABOLICA E ASPETTI NUTRIZIONALI: LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

---

## ENDOCRINE-METABOLIC SYNDROME AND NUTRITIONAL ASPECTS: POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

DOI: [10.53146/Iriog1202150](https://doi.org/10.53146/Iriog1202150)

### ABSTRACT

*Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine and metabolic disorders in women of reproductive age, defined by a combination of signs and clinical or biochemical symptoms of androgen excess and ovarian dysfunction in the absence of other specific endocrine diagnoses. The aetiology of PCOS is largely unknown, but different evidence suggests that this syndrome might be a complex multifactorial disorder with strong environmental and epigenetic influences, including lifestyle factors, such as nutrition. Specific nutrients per se or via weight loss improve endocrine features, cardiometabolic risk profile, and reproductive function. Different foods and a change in dietary habits are associated with the reduction of body weight and with improvement PCOS clinical severity. Of interest, beyond obesity several comorbidities, including infertility, metabolic syndrome, impaired glucose tolerance, insulin resistance, type 2 diabetes, and increased cardiovascular risk are associated with PCOS. In this context, specific recommendations on macronutrient intake should be provided to patients with obesity and PCOS. In particular, high intake of high glycemic index carbohydrate contributes to weight gain and metabolic alterations, including insulin resistance, dyslipidemia and metabolic syndrome, and stimulates hunger and carbohydrate craving. The nutritional approach in PCOS must be to reach specific goals including as improving insulin resistance and metabolic disorders that will be possible through an hypocaloric diet reducing the intake of simple and refined carbohydrates with a high glycemic index, limiting of saturated fatty acids (<10% of total energy intake), and attention to possible deficiencies of several micronutrients, including vitamin D, chromium and omega-3. The main aim of this narrative review is to discuss the role of diet as therapeutic treatment in management of women with obesity and PCOS.*

**KEYWORDS:** polycystic ovary syndrome; obesity; nutrition; diet.

**Luigi Barrea<sup>1,2</sup>**  
**Ludovica Verde<sup>3</sup>**  
**Giovanna**  
**Muscogiuri<sup>2,3,4</sup>**

1 - Dipartimento di Scienze Umanistiche, Università Telematica Pegaso, Napoli, Italia

2 - Centro Italiano per la cura e il Benessere del paziente con Obesità (C.I.B.O), Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II, Napoli, Italia

3 - Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Unità di Endocrinologia, Università Federico II, Napoli, Italia

4 - Cattedra Unesco "Educazione alla salute e allo sviluppo sostenibile", Università Federico II, Napoli, Italia

Autore di riferimento /  
Corresponding Author:

Luigi Barrea

[luigi.barrea@unina.it](mailto:luigi.barrea@unina.it)

**ABBREVIAZIONI:**

PCOS: sindrome dell'ovaio policistico  
 IR: insulino-resistenza  
 IG: indice glicemico  
 PUFA: acidi grassi polinsaturi  
 DM: dieta Mediterranea  
 GnRH: Gonadotropin Releasing Hormone

FSH: ormone follicolo stimolante  
 LH: ormone luteinizzante  
 IL: interleuchina  
 TNF: tumor necrosis factor  
 MUFA: acidi grassi monoinsaturi

**INTRODUZIONE**

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è il disturbo endocrino più comune nelle donne in età fertile, con una prevalenza tra il 6% e il 10% in base ai criteri del *National Institutes of Health* degli Stati Uniti e fino al 15% quando si applicano i criteri più ampi di Rotterdam<sup>[1]</sup>. Tipicamente, la PCOS è diagnosticata durante i primi anni della vita riproduttiva della donna. L'espressione clinica è molto eterogenea ma comunemente include oligo-ovulazione o anovulazione, iperandrogenismo (sia clinico che biochimico), e la presenza di micropolicistosi ovarica<sup>[1]</sup>. L'eziologia della PCOS rimane sconosciuta, e la sua variabilità nell'espressione fenotipica continua a rendere molto complesso il suo trattamento clinico, nonché anche la ricerca scientifica riguardante questa condizione estremamente eterogenea<sup>[1]</sup>. Secondo la Consensus della *European Society of Human Reproduction and Embryology* e della *Society for Reproductive Medicine*, la diagnosi viene posta in presenza di almeno due tra i seguenti tre criteri di Rotterdam: a) oligo-ovulazione e/o anovulazione; b) segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo; c) ovaio policistico. La diagnosi tiene conto dell'esclusione di altre cause eziologiche, tra cui l'iperplasia surrenalica congenita, i tumori secernenti androgeni, sindrome/malattia di Cushing e la sindrome da insulino-resistenza severa<sup>[1]</sup>.

Oltre alle alterazioni ormonali delle gonadotropine e degli estrogeni, l'obesità, l'insulino-resistenza (IR) con l'associata iperinsulinemia compensatoria e uno stato infiammatorio cronico di basso grado, spesso coesistono nella PCOS<sup>[2]</sup>. Sebbene siano stati condotti diversi studi per indagare l'associazione tra alterazioni metaboliche e la PCOS, la causa per la quale l'obesità è spesso un riscontro comune in queste donne non è ancora

stata del tutto chiarita. In particolare, l'obesità e l'infiammazione cronica di basso grado, contribuiscono entrambe all'insorgenza dell'IR, amplificando così gli esiti negativi sia metabolici che riproduttivi<sup>[2]</sup>. Inoltre, l'IR e l'iperinsulinemia compensatoria, potrebbero potenziare l'attività androgenica, mentre gli alti livelli di androgeni potrebbero esacerbare ulteriormente l'IR attraverso le alterazioni della composizione corporea, attivando così un circolo vizioso che porta al peggioramento generale di questo stato patologico<sup>[2]</sup>. Le alterazioni metaboliche ed endocrine della PCOS contribuiscono entrambe a rendere queste donne più inclini a sviluppare la sindrome metabolica, il diabete mellito di tipo 2 ed essere la principale causa di infertilità<sup>[2]</sup>.

Le modifiche nello stile di vita, in particolare nella dieta e nell'attività fisica aerobica, portando alla perdita di peso, miglioramento dell'IR e di conseguenza dell'iperandrogenismo. Per questo motivo, le modifiche dello stile di vita risultano essere la prima "terapia" da adottare nelle pazienti con PCOS<sup>[3]</sup>. Nonostante l'importanza delle modifiche dello stile di vita, ad oggi, non c'è ancora un consenso su quale sia il trattamento nutrizionale migliore da adottare nelle donne con PCOS. Tuttavia, si raccomanda di effettuare un trattamento dietetico che abbia un impatto positivo sulla riduzione dell'IR e un miglioramento delle funzioni metaboliche. Questi benefici possono essere raggiunto attraverso una dieta ipocalorica, con un basso apporto di carboidrati semplici e raffinati e promuovendo l'assunzione di cereali integrali non raffinati e alimenti con un basso indice glicemico (IG)<sup>[3]</sup>. Allo stesso modo, si dovrà ridurre l'assunzione di acidi grassi saturi e trans, e si dovrà prestare attenzione a possibili carenze di micronutrienti, in particolare della vitamina D, cromo e degli acidi grassi polinsaturi (PUFA) omega 3<sup>[4]</sup>. Inoltre, considerando

che la PCOS può essere la conseguenza di uno stato pro-infiammatorio indotto dai lipidi (soprattutto saturi e trans), una dieta sana con un'adeguata distribuzione di macronutrienti (carboidrati-lipidi e proteine) sembra essere una buona opzione terapeutica [4]. Nella ricerca del miglior approccio nutrizionale nella PCOS, sono numerose e varie le diete oggetto di studio, come ad esempio le diete a basso contenuto di carboidrati, le diete chetogeniche o ancora la Dieta Mediterranea (DM) [5-8]. Poiché l'obesità peggiora la presentazione clinica della PCOS, secondo le raccomandazioni della *International Evidence-based Guideline for the Assessment and Management of PCOS*, la gestione del peso è la principale strategia di trattamento nelle donne con obesità e PCOS [4-9].

Da queste premesse, la presente revisione narrativa mira a riportare le ultime evidenze scientifiche in merito alle caratteristiche endocrino-metaboliche e gli aspetti nutrizionali delle donne con PCOS al fine di intraprendere azioni terapeutiche più adeguate nel controllo di questa sindrome.

### Patogenesi della PCOS

Le quattro cause fisiopatologiche principali della PCOS, come illustrato nella figura 1, includono:

1. Disturbi della sintesi ormonale delle gonadotropine;
2. Insulino resistenza;
3. Eccesso di tessuto adiposo, soprattutto viscerale;
4. Alterazioni metaboliche (alterata secrezione e resistenza insulinica, steatosi epatica non alcolica, alterazioni della steroidogenesi, e altre) [10].

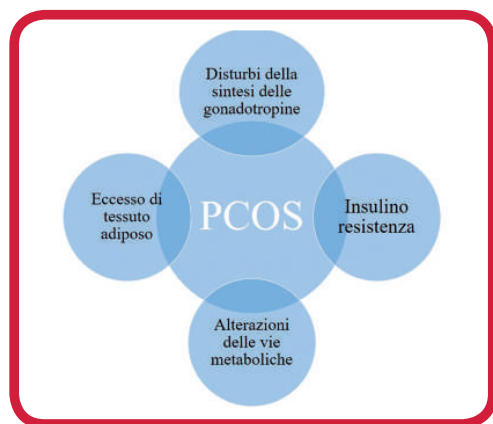


Fig.1. Cause fisiopatologiche della PCOS.

Il funzionamento adeguato dei meccanismi responsabili della maturazione del follicolo ovarico e la sua ovulazione dipendono dalla corretta attività fisiologica di tre organi: ipotalamo, ipofisi e ovaie [10]. I meccanismi di regolazione ormonale nel sistema ipotalamo-ipofisario avvengono attraverso feedback negativo (lungo, breve e ultra-breve) [10]. Nel nucleo soprachiasmatico dell'ipotalamo ci sono neuroni che sintetizzano l'ormone di rilascio delle gonadotropine (*Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH*), che viene immesso nella circolazione portale ipofisaria nell'eminenza mediana. Il rilascio del GnRH è regolato da una rete di neuroni interconnessi. La gonadoliberina è un esempio di ormone secreto con un ritmo pulsatile, e la frequenza di questo ritmo determina il tipo di gonadotropina rilasciata. Una bassa frequenza di impulsi di gonadoliberina provoca la secrezione dell'ormone follicolo stimolante (FSH), mentre un'alta frequenza provoca la secrezione dell'ormone luteinizzante (LH) dal lobo anteriore dell'ipofisi. L'LH è responsabile della luteinizzazione del corpo luteo, cioè della trasformazione delle cellule della granulosa in cellule della teca le quali producono progesterone. A sua volta, l'FSH stimola la maturazione dei follicoli ovarici e la secrezione di estrogeni nelle cellule della granulosa dei follicoli ovarici. Inoltre, l'FSH aumenta anche l'attività dell'aromatasi, l'enzima responsabile della conversione degli androgeni (testosterone e androstendione) in estrogeni [10]. Quando la concentrazione dell'ormone LH aumenta rispetto all'FSH, si verifica un'eccessiva produzione di androgeni, che è di comune riscontro nelle donne con PCOS [10].

L'insulina, sia direttamente che indirettamente, influenza la patogenesi della PCOS [10]. Agisce sinergicamente con l'ormone LH, aumentando la produzione di androgeni (con azione diretta sulle cellule della teca) e diminuendo la sintesi epatica della principale proteina legante del testosterone, con il risultato che il testosterone circola nella forma attiva non legata [10]. Inoltre, l'eccesso di tessuto adiposo, soprattutto viscerale, è coinvolto nello sviluppo della PCOS attraverso la produzione di ormoni peptidici come la resistina e la leptina, così come alcu-

ne citochine pro-infiammatorie, come l'interleuchina (IL)- $\beta$  e tumor necrosis factor (TNF)- $\alpha$  da parte degli adipociti<sup>[10]</sup>. L'attività della leptina influenza la funzione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio modificando la secrezione di GnRH, LH e FSH. Infatti, la leptina rappresenta un segnale per l'ipotalamo nel rilascio dell'LH, causando anche la secrezione di GnRH ipofisario e in ultima istanza porta a un'eccessiva sintesi di androgeni<sup>[10]</sup>. Il tessuto adiposo, inoltre, secernendo fattori pro-infiammatori come le citochine, contribuisce allo sviluppo dell'infiammazione cronica di basso grado, portando un aumento dello stress ossidativo causato dai maggiori radicali liberi per la presenza dell'iperglicemia; l'eccesso di tessuto adiposo e di androgeni contribuiscono unitamente anch'essi allo sviluppo dell'infiammazione cronica nella PCOS<sup>[10]</sup>.

Infine, i vari sintomi clinici della malattia indicano che molte vie metaboliche partecipano allo sviluppo della PCOS, tra cui: alterata secrezione e resistenza dell'insulina e altre vie metaboliche e ormonali, con geni per il recettore androgenico, il recettore LH, la leptina e la follistatina<sup>[11]</sup>.

### Obesità e PCOS

L'aumento di peso e l'obesità centrale, pur non essendo un criterio diagnostico, sono caratteristiche comuni della PCOS<sup>[12]</sup>. La prevalenza di donne in sovrappeso e con obesità nella PCOS è maggiore di quella della popolazione femminile generale così come la prevalenza della PCOS è aumentata nelle donne con obesità e in sovrappeso rispetto alle loro controparti normopeso<sup>[12]</sup>. Inoltre, la prevalenza dell'obesità in questa categoria di donne mostra una tendenza in aumento dal 51% negli anni '90 al 74% nei decenni successivi<sup>[12]</sup>. Ci sono anche evidenze che sembrano supportare una maggiore suscettibilità genetica all'obesità nelle donne con PCOS<sup>[12]</sup>. Infine, anche etnia gioca un ruolo significativo nella prevalenza e nella gravità dell'obesità<sup>[13]</sup>: in particolare, le donne asiatiche rispetto a quelle caucasiche con PCOS hanno una maggiore prevalenza di obesità<sup>[13]</sup>. È stato proposto che l'obesità giochi un ruolo importante nella patogenesi nel peggioramento delle

caratteristiche metaboliche, riproduttive e psicologiche della PCOS<sup>[12]</sup>, come sintetizzato nella figura 2.

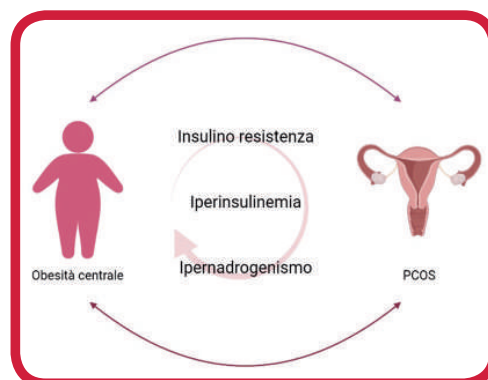


Fig. 2. Interconnessione obesità centrale e PCOS.

A lungo termine, le donne PCOS con sovrappeso o obesità, hanno un rischio maggiore di sviluppare la sindrome metabolica, l'alterata tolleranza al glucosio e il diabete mellito di tipo 2<sup>[12]</sup>. Diversi studi hanno dimostrato che l'aumento di peso potrebbe addirittura precedere l'insorgenza della PCOS, dando ulteriore sostegno al ruolo causale dell'obesità nello sviluppo della patologia<sup>[12]</sup>. L'effetto dell'obesità sui sintomi metabolici e riproduttivi nella PCOS è probabilmente mediato dalla IR. L'obesità, in particolare quella centrale, è nota per aumentare l'IR<sup>[12]</sup>. L'iperinsulinemia, risultante dall'IR, stimola la steroidogenesi ovarica e inibisce la produzione della globulina legante gli ormoni sessuali nel fegato, aumentando così la disponibilità di androgeni liberi<sup>[12]</sup>. Il tessuto adiposo rappresenta anche un sito di stoccaggio, nonché un sito di produzione per vari steroidi liposolubili, come gli androgeni, che contribuiscono ulteriormente all'iperandrogenismo<sup>[12]</sup>. Le donne PCOS con sovrappeso e/o obesità, hanno quindi maggiori probabilità di avere una peggiore presentazione clinica della patologia, con conseguenze importanti sia sul piano metabolico che riproduttivo<sup>[12]</sup>. Viceversa, ci sono anche prove che la stessa PCOS potrebbe contribuire all'insorgenza di sovrappeso e/o obesità<sup>[12]</sup>. Le donne con alti livelli di androgeni, infatti, ricercano più frequentemente cibi ad alto contenuto di grassi e ricchi di carboidrati raffinati ad alto IG, assumendo verosimilmente una quantità maggiore di questi alimenti che contribuiscono

all'incremento ponderale, all'IR e, indirettamente, all'iperandrogenismo<sup>[14]</sup>. Fattori metabolici, come l'iperinsulinemia, la ridotta termogenesi postprandiale, il ridotto tasso metabolico basale e alterazioni nei segnali di fame e sazietà, potrebbero anche contribuire all'aumento di peso nelle donne con PCOS<sup>[12]</sup>. La maggiore prevalenza di sovrappeso e obesità nella PCOS può quindi riflettere anche una predisposizione intrinseca all'aumento di peso. Inoltre, le donne con PCOS hanno una maggiore tendenza ad accumulare grasso nella parte superiore del corpo, in particolare a livello viscerale, rispetto ai controlli di pari peso corporeo<sup>[12]</sup>. Questo effetto potrebbe essere presente anche in donne normopeso con PCOS<sup>[12]</sup>. In questo contesto, l'adiposità centrale si associa a caratteristiche metaboliche e riproduttive più gravi della PCOS, compreso l'iperandrogenismo, livelli di insulina più alti, livelli di globulina legante gli ormoni sessuali più bassi e dislipidemia<sup>[15]</sup>. D'altra parte, alti livelli di insulina e androgeni portano un cambio di fenotipizzazione con una distribuzione centrale del grasso, che potrebbe spiegare il maggior rischio di obesità centrale in donne con PCOS<sup>[15]</sup>. In definitiva, questo rappresenta un circolo vizioso che perpetua lo stato di obesità centrale, l'IR e l'iperandrogenismo nelle donne con PCOS esponendole ad un maggior rischio cardiovascolare. Anche la salute psicologica richiede considerazione quando si valuta e si gestisce l'eccesso di peso, specialmente nelle donne con PCOS<sup>[16]</sup>. Le comorbidità psicologiche, infatti, sono di comune riscontro in queste donne e includono ansia, depressione, ridotta qualità di vita legata alla salute, insoddisfazione sessuale, scarsa autostima e disagio psicologico<sup>[16]</sup>.

## PCOS e Nutrizione

### Carboidrati

L'alta assunzione di carboidrati e l'infiammazione cronica di basso grado cooperano con l'IR e l'iperandrogenismo per costituire un *continuum* interattivo che agisce sulla fisiopatologia della PCOS<sup>[17]</sup>. Il ruolo dell'insulina nella PCOS è fondamentale sia nel regolare l'attività degli enzimi ovarici ed epatici, rispettivamente coinvolti nella produzione di androgeni, sia nell'innescare un'infiam-

mazione cronica di basso grado associata a IR, dislipidemia e malattie cardio-metaboliche<sup>[17]</sup>. In questo contesto risulta quindi di estrema importanza prestare attenzione alla componente di carboidrati, sia per quantità che per qualità, nella dieta delle donne con PCOS<sup>[17]</sup>. Le modifiche della dieta che portano a una riduzione del glucosio postprandiale e dell'iperinsulinemia, potrebbero avere importanti implicazioni nel migliorare l'ossidazione degli acidi grassi, promuovendo la perdita di peso e prevenendo un ulteriore incremento ponderale nelle donne con PCOS<sup>[17]</sup>. In uno studio prospettico su donne infertili, l'assunzione totale di carboidrati e il carico glicemico erano positivamente correlati all'infertilità ovulatoria nelle analisi aggiustate per età, indice di massa corporea, fumo, attività fisica, frequenza della contraccezione, assunzione totale di energia, assunzione di proteine e altre variabili alimentari<sup>[18]</sup>. In uno studio cross-over, *Douglas* e colleghi hanno riportato che una dieta a basso contenuto di carboidrati (43% dell'energia totale) per 16 giorni era in grado di promuovere riduzioni significative delle concentrazioni di insulina a digiuno e postprandiali, che, a loro volta, possono nel tempo migliorare i parametri riproduttivi ed endocrini delle donne PCOS<sup>[19]</sup>. Questi risultati sono stati confermati da *Marsh* e colleghi in 96 donne PCOS, in cui sono stati valutati i cambiamenti nella sensibilità all'insulina e gli esiti clinici durante un programma di dieta che raggiungeva una perdita di peso simile (4-5% del peso corporeo iniziale) dopo dieta a basso IG rispetto a una dieta sana tradizionale per 12 mesi<sup>[5]</sup>. Entrambe le diete erano state formulate a basso contenuto energetico, di grassi totali e saturi e a moderato/alto contenuto di fibre, con una distribuzione simile dei macronutrienti ma con un diverso contenuto di carboidrati (IG, 40% vs 59%; carico glicemico, 74 g vs 109 g). Di interesse, questo studio ha evidenziato che con una modesta perdita di peso entrambi i trattamenti portavano a miglioramenti simili nel profilo lipidico, nei livelli di androgeni e nei marcatori di infiammazione, ma solo nelle donne con una dieta a basso IG si evidenziavano miglioramenti nei disturbi psichici, nella sensibilità insulinica e nei livelli di



*stress ossidativo e incremento dei radicali libero dell'ossigeno (ROS). I ROS possono agire come potenziali attivatori dei recettori Toll-like, mediando così l'attivazione e l'espressione di NF-κB, un fattore di trascrizione che controlla l'apoptosi e l'espressione delle citochine pro-infiammatorie, con aumento del rilascio di citochine pro-infiammatorie nel torrente circolatorio. Le citochine pro-infiammatorie stimolano il fegato a produrre proteine della fase acuta dell'infiammazione, la proteina C-reattiva (PCR). L'infiammazione contribuisce allo sviluppo dell'insulino-resistenza, dell'iperinsulinemia compensatoria e dell'iperandrogenismo nella PCOS, caratteristiche fondamentali nella PCOS. A sua volta, l'iperinsulinemia e l'iperandrogenismo nella PCOS agiscono come promotori dell'infiammazione. D'altra parte, l'infiammazione indotta dai carboidrati per sé potrebbe stimolare l'iperandrogenismo, la resistenza all'insulina e l'obesità. In questo complesso scenario, la nutrizione potrebbe fungere da elemento additivo nel rappresentare un nuovo 'quartetto mortale' di fattori di rischio metabolici, in associazione all'iperinsulinemia, l'iperandrogenismo e la flogosi di basso grado, in un circolo vizioso operante nella fisiopatologia della PCOS.*

### Lipidi

Parallelamente ai carboidrati, i grassi alimentari, e in particolare gli acidi grassi monoinsaturi (MUFA) e i PUFA omega-3, sono anch'essi implicati nella patogenesi della PCOS [25]. A questo riguardo, studi osservazionali hanno indicato che la qualità dei grassi nella dieta può essere correlata allo sviluppo dell'IR e della sindrome metabolica, indipendentemente dagli effetti sul peso corporeo [26], mentre studi di intervento hanno dimostrato che la sostituzione di grassi insaturi (PUFA e/o MUFA) con grassi saturi nella dieta, portando a modifiche degli acidi grassi plasmatici, si associa a un aumento della sensibilità insulinica [27]. In un recente studio su 112 donne con PCOS e 112 controlli sani, è stato trovato che la più bassa assunzione di MUFA era tra i tre principali predittori dei più alti livelli di testosterone [8]. I MUFA, infatti, sono considerati grassi alimentare sani e, tradizionalmente, gli effetti benefici dell'olio extravergine d'oliva sono stati attribuiti proprio al suo alto contenuto in MUFA (principalmente acido oleico) in quanto protegge le lipoproteine e le membrane cellulari dal danno ossidativo [8]. Una meta-analisi di 9 studi che ha coinvolto 591 soggetti, ha dimostrato che l'integrazione di PUFA omega-3 migliora l'IR, riduce i livelli sierici di colesterolo totale e trigliceridi, e aumenta i livelli di adiponectina, il che suggerisce che l'integra-

zione di PUFA omega-3 dovrebbe essere raccomandata per la gestione metabolica delle donne PCOS [25]. Tra questi effetti, tuttavia, l'attività antinfiammatoria degli PUFA omega-3 è senza dubbio uno degli aspetti più importanti per la gestione delle donne PCOS. Jamilian e colleghi hanno dimostrato che un trattamento di 12 settimane con 1 g di PUFA omega-3 al giorno aumenta l'espressione di *peroxisome proliferator-activated receptors-γ* e diminuisce l'espressione di IL-8 e TNF-α nelle cellule mononucleate del sangue periferico [28].

### PCOS e approcci dietetici

Tra le diverse strategie nutrizionali, la DM è comunemente riconosciuta come un modello alimentare che promuove la salute grazie alle sue caratteristiche peculiari, tra cui il consumo regolare di grassi insaturi, carboidrati a basso IG, fibre, vitamine e antiossidanti, e una quantità moderata di proteine di derivazione animale [29]. In un recente studio in 122 donne con PCOS e 112 controlli sani, è stata riportata una nuova associazione diretta tra aderenza alla DM e la severità clinica della PCOS [8]. In questo studio, bassi livelli di aderenza alla DM erano forti predittori di più alti livelli di testosterone, il principale marker di iperandrogenismo [8]. Questi dati potrebbero verosimilmente essere spiegati dalle numerose azioni positive della DM sui principali aspetti clinici della PCOS. Infatti, nell'ambito di un regime ipocalorico, la DM si è dimostrata associata a un miglioramento dell'IR in individui con obesità rispetto ad altri approcci dietetici a basso contenuto energetico, anche dopo una lieve diminuzione del peso corporeo inferiore al 5% [30]. Inoltre, la riduzione dei livelli di insulina e di altre misure di IR, come l'indice HoMA (*Homeostatic Model Assessment*), innescata da questo approccio dietetico, è precoce e sostenibile nel tempo [31]. Oltre al miglioramento dell'IR, è stata segnalata anche una consolidata attività antinfiammatoria e antiossidante della DM, dovuta principalmente alla produzione da parte del microbiota intestinale di acidi grassi a catena corta indotta dalle fibre alimentari e all'elevato apporto di PUFA omega-3 e di antiossidanti contenuti in frutta, verdura, olio extravergine di oliva e vino [30].

Sono state riportate poche esperienze, ma positive, attraverso l'approccio terapeutico con una dieta chetogenica a basso contenuto energetico (*very low calorie ketogenic diet*, VLCKD) (composta da meno di 20 g di carboidrati al giorno) in donne con PCOS, in termini di riduzione del peso corporeo, del testosterone libero, insulina a digiuno e miglioramento del rapporto ormone LH/FSH [6]. La manipolazione del contenuto proteico della dieta, infatti, mediante le sue azioni dirette sul senso di sazietà e mediante la formazione dei corpi chetonici, potrebbe favorire, al di là della riduzione ponderale, miglioramenti pleiotropici sulla sfera psicologica, vale a dire riduzione di depressione e aumento dell'autostima, miglioramento del senso di sazietà e riduzione dell'appetito, con conseguente miglioramento dei livelli di insulina e steroidi [32]. Dai risultati degli studi, si suggerisce che la restrizione energetica sembra essere più importante della composizione dei macronutrienti. Inoltre, ad oggi, ci sono ancora poche prove a sostegno di un ruolo delle diete ad alto contenuto proteico sugli esiti clinici della PCOS relativi alla fertilità [33].

#### PCOS e nutraceutici

Come precedentemente riportato, le donne con PCOS presentano degli stili di vita non salutari, in particolare una dieta non equilibrata e una scarsa attività fisica, comportamenti questi che si traducono con una carenza di numerosi nutrienti importanti come fibre, omega 3, calcio, magnesio, zinco e vitamine (acido folico, vitamina C, vitamina B12 e vitamina D) [34]. Inoltre, il trattamento cronico con ipoglicemizzanti orali che spesso sono prescritti in queste donne con IR, si associano a carenze di tiamina e cobalamina [35]. Pertanto, una buona strategia nutrizionale è di integrare la dieta delle donne con PCOS con alcuni nutraceutici, come la tiamina che, attivando la transketolasi, contribuisce all'inibizione dei meccanismi che danneggiano i vasi sanguigni, riducendo anche il rischio di malattie cardiovascolari [36]. In un trial controllato randomizzato, in doppio cieco in 60 donne con PCOS, l'integrazione combinata di magnesio, zinco, calcio e vitamina D ha portato una riduzione significativa dell'irsutismo e del testoste-

rone totale rispetto al placebo [37]. In un altro trial clinico simile (n=60), la combinazione di vitamina D e olio di pesce ha ridotto i parametri di infiammazione (in particolare la proteina C reattiva e IL-1) e i livelli di testosterone totale.

Negli studi di nutraceutica nella PCOS, è ampiamente evidenziata l'importanza della supplementazione con vitamina D, la quale ha dimostrato di aumentare la sintesi e il rilascio di insulina, l'espressione del suo recettore e il suo trasportatore (GLUT) [38]. La vitamina D, infatti, influenza indirettamente il metabolismo dei carboidrati normalizzando il calcio extracellulare e la concentrazione di ormone paratiroideo. La vitamina D influenza anche l'espressione dei geni delle vie metaboliche che agiscono sull'infiammazione sistemica, inibendo la sintesi delle citochine pro-infiammatorie che possono contribuire all'insorgenza dell'IR [39]. In uno studio pilota, 47 donne con PCOS hanno ricevuto 20,000 IU di colecalciferolo settimanalmente, integrazione che ha portato ad un migliore metabolismo dei carboidrati in termini di miglioramenti della sensibilità insulinica [40]. Inoltre, nonostante non siano stati osservati cambiamenti nei livelli di androgeni, la frequenza mestruale risultava migliorata [40].

Come ampiamente descritto, alla base della PCOS sono presenti IR e iperinsulinemia compensatoria. Per tali motivi, nei protocolli terapeutici sviluppati per il trattamento di tale sindrome, trovano indicazione sostanze insulinosensibilizzanti quali metformina, pioglitazone ed inositoli. Gli inositoli (cicloesano-1,2,3,4,5,6), sono polioli ciclici presenti in 9 forme stereoisomeriche, definite dall'orientamento spaziale dei loro sei gruppi idrossilici. Tra queste il myo-inositolo ed il D-chiro-inositolo sono le forme stereoisomeriche più frequentemente rappresentate nell'umano, il primo coinvolto nei meccanismi di assorbimento cellulare di glucosio, il secondo in quelli della sintesi di glicogeno. Il myo-inositolo ha dimostrato efficacia simile quanto la metformina nel migliorare il profilo clinico e metabolico delle donne con PCOS e i disturbi metabolici associati al diabete [41]. Inoltre, la somministrazione di metformina è associata a effetti collaterali che non sono speri-



mentati con l'inositolo<sup>[42]</sup>. Questo composto aumenta la sensibilità all'insulina, normalizza gli androgeni, migliora la glicemia e influenza numerose caratteristiche della sindrome metabolica<sup>[43]</sup>. Gli inositoli, inoltre, hanno anche il potenziale di ripristinare l'ovulazione spontanea e migliorare la fertilità nelle donne con PCOS. Diverse evidenze scientifiche hanno mostrato che l'integrazione con inositolo rappresenta una forma sicura e, soprattutto, efficace di terapia della PCOS, migliorando lo sviluppo dei follicoli ovarici, la maturazione degli ovociti e la stimolazione della gravidanza<sup>[44]</sup>.

Anche la supplementazione con berberina è stata studiata nelle pazienti con PCOS<sup>[45]</sup>. La berberina è un alcaloide naturale che si è dimostrato utile nel regolare la sintesi degli androgeni e il metabolismo dei lipidi e dei carboidrati<sup>[45]</sup>. La berberina ha buoni effetti ipoglicemizzanti e ipolipidemizzanti, riduce il peso corporeo ed è un efficace sensibilizzatore dell'insulina. Riduce anche la sintesi degli ormoni steroidei e l'espressione dell'aromatasi ovarica agendo sull'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, e migliora il tasso di ovulazione e la regolazione delle mestruazioni. Inoltre, gli studi hanno dimostrato che anche con l'uso a lungo termine della berberina, i suoi effetti collaterali sono transitori e lievi (soprattutto costipazione e nausea), il che suggerisce che la berberina può essere considerata un composto sicuro e promettente per il trattamento nutraceutico nelle pazienti con PCOS<sup>[45]</sup>.

Il cromo è un elemento chiave nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi<sup>[46]</sup>. Migliorando la via di segnalazione dell'insulina, aumentando l'attività dell'AMPK e aumentando l'assorbimento del glucosio cellulare, ha un effetto benefico nelle pazienti con PCOS nel migliorare il diabete mellito di tipo 2 e l'insulino resistenza<sup>[46]</sup>. Infatti, è stato riportato che la supplementazione di 1000 µg di cromo picolinato in donne con PCOS per 2 mesi, ha portato a un miglioramento dei livelli di glucosio e della sensibilità all'insulina<sup>[47]</sup>.

A causa della segnalazione intracellulare e delle funzioni strutturali, anche lo zinco gioca un ruolo nel metabolismo dei lipidi e del glucosio e nella fertilità<sup>[48]</sup>. Un basso apporto di zinco nei soggetti con

obesità è associato a iperinsulinemia, aumento dell'infiammazione cronica di basso grado e peggioramento del profilo lipidico. Inoltre, gli ioni di zinco possono agire in modo insulino-mimetico sugli adipociti, stimolando la lipogenesi e il trasporto di glucosio attraverso la traslocazione del trasportatore di glucosio 4 (GLUT4) sulla membrana plasmatica<sup>[48]</sup>. La carenza di zinco può quindi svolgere un ruolo significativo nella patogenesi della PCOS e può essere un marker prognostico della stessa. In uno studio prospettico condotto in 53 donne con PCOS e 33 controlli sani, i livelli sierici di zinco delle pazienti con PCOS erano significativamente più bassi rispetto ai controlli sani<sup>[49]</sup>. Inoltre, i livelli sierici di zinco risultavano più bassi nelle pazienti con PCOS con alterata tolleranza al glucosio rispetto alle pazienti con PCOS con normale tolleranza al glucosio<sup>[49]</sup>.

Infine, è necessario integrare gli acidi grassi omega 3, che spesso sono carenti nella dieta delle donne con PCOS. Gli acidi grassi polinsaturi (PUFA) migliorano le prestazioni riproduttive nella PCOS aumentando l'espressione degli enzimi di steroidogenesi, che sono legati alla secrezione ormonale e alle funzioni ovariche, e i livelli proteici di CYP51, CYP19, StAR e 3β-HSD<sup>[25]</sup>.

Nonostante una dieta correttamente bilanciata e uno stile di vita sano dovrebbero essere il primo elemento della terapia della PCOS è possibile concludere che l'integrazione con nutraceutici può essere inserita come un'arma aggiuntiva efficace nel miglioramento della presentazione clinica in questa sindrome.

## **CONCLUSIONE**

La relazione tra PCOS e IR offre l'opportunità di intervenire sulle abitudini alimentari per prevenire e/o ritardare l'insorgenza del diabete di tipo 2, sindrome metabolica e delle altre comorbidità correlate all'obesità e alla PCOS. La gestione nutrizionale dovrebbe concentrarsi su strategie di perdita di peso prestando particolare attenzione all'impatto dei vari componenti della dieta sul miglioramento non solo del peso corporeo ma anche dell'IR. Un piano alimentare favorevole nelle donne con PCOS dovrebbe contenere basse quantità di carboidrati semplici e raffinati, basse

quantità di acidi grassi saturi, quantità adeguate di PUFA omega-3 e vitamina D. Inoltre, deve essere prevista un'adeguata assunzione di fibre da cereali integrali, legumi, verdure e frutta con un'enfasi sui carboidrati a basso IG. In alcuni casi, anche la giusta integrazione con nutraceutici si è dimostrata efficace

nel migliorare diversi aspetti metabolici e riproduttivi nelle donne con PCOS. In definitiva, tali strategie, migliorando il quadro endocrino-metabolico della PCOS, potrebbero migliorare la severità clinica di questa sindrome e lo sviluppo delle comorbidità associate.

---

### DICHIARAZIONI

*Approvazione etica e consenso alla partecipazione - Non applicabile.*

*Consenso alla pubblicazione - Non applicabile.*

*Politica di condivisione di dati e materiali - Non applicabile.*

*Conflitti di interesse - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.*

*Interessi finanziari personali - Gli autori non hanno conflitti di interesse da dichiarare.*

*Finanziamenti - Gli autori non hanno ricevuto finanziamenti.*

*Occupazione - Non applicabile.*

*Altri interessi contrastanti - Nessun interesse contrastante.*

*Contributo degli autori - Luigi Barrea e Ludovica Verde hanno ideato e strutturato l'articolo. Giovanna Muscogiuri ha effettuato una lettura critica del testo.*

*Ringraziamenti - Non applicabile.*

### BIBLIOGRAFIA

1. Fauser B.C.J.M., Tarlatzis B.C., Rebar R.W., et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): The Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertility and Sterility*. 2012. DOI:10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
2. Zeng X., Xie Y. jie, Liu Y. ting, et al. Polycystic ovarian syndrome: Correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity. *Clinica Chimica Acta*. 2020. DOI:10.1016/j.cca.2019.11.003
3. Neves L.P.P., Marcondes R.R., Maffazioli G.D.N., et al. Nutritional and dietary aspects in polycystic ovary syndrome: insights into the biology of nutritional interventions. *Gynecological Endocrinology*. 2020. DOI:10.1080/09513590.2020.1822797
4. Szczuko M., Kikut J., Szczuko U., et al. Nutrition strategy and life style in polycystic ovary syndrome—narrative review. *Nutrients*. 2021. DOI:10.3390/nu13072452
5. Marsh K.A., Steinbeck K.S., Atkinson F.S., et al. Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome. *American Journal of Clinical Nutrition* Published Online First: 2010. DOI:10.3945/ajcn.2010.29261
6. Paoli A., Mancin L., Giacona M.C., et al. Effects of a ketogenic diet in overweight women with polycystic ovary syndrome. *Journal of Translational Medicine* Published Online First: 2020. DOI:10.1186/s12967-020-02277-0
7. Moran L.J., Grieger J.A., Mishra G.D., et al. The association of a mediterranean-style diet pattern with polycystic ovary syndrome status in a community cohort study. *Nutrients* Published Online First: 2015. DOI:10.3390/nu7105419
8. Barrea L., Arnone A., Annunziata G., et al. Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Nutrients* Published Online First: 2019. DOI:10.3390/nu11102278
9. Teede H.J., Misso M.L., Costello M.F., et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Human Reproduction* Published Online First: 2018. DOI:10.1093/humrep/dey256
10. Escobar-Morreale H.F. Polycystic ovary syndrome: Definition, aetiology, diagnosis and treatment. *Nature Reviews Endocrinology*. 2018. DOI:10.1038/nrendo.2018.24
11. Bi X., Zhai Z., Wang S. Identification of the key pathways and genes related to polycystic ovary syndrome using bioinformatics analysis. *General Physiology and Biophysics*. Published Online First: 2019. DOI:10.4149/gpb\_2018049
12. Glueck C.J., Goldenberg N.. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2019. DOI:10.1016/j.metabol.2018.11.002
13. Zhao Y., Qiao J. Ethnic differences in the phenotypic expression of polycystic ovary syndrome. *Steroids* Published Online First: 2013. DOI:10.1016/j.steroids.2013.04.006
14. Speelman D.L. Nonpharmacologic management of symptoms in females with polycystic ovary syndrome: A narrative review. *Journal of the American Osteopathic Association* Published Online First: 2019. DOI:10.7556/jaoa.2019.006
15. Barber T.M., Hanson P., Weickert M.O., et al. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clinical Medicine Insights: Reproductive Health* Published Online First: 2019. DOI:10.1177/1179558119874042
16. Farkas J., Rigó A., Demetrovics Z. Psychological aspects of the polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology* Published Online First: 2014. DOI:10.3109/09513590.2013.852530

17. Barrea L., Marzullo P., Muscogiuri G., et al. Source and amount of carbohydrate in the diet and inflammation in women with polycystic ovary syndrome. *Nutrition Research Reviews* Published Online First: 2018. DOI:10.1017/S0954422418000136
18. Chavarro J.E., Rich-Edwards J.W., Rosner B.A., et al. A prospective study of dietary carbohydrate quantity and quality in relation to risk of ovulatory infertility. *European Journal of Clinical Nutrition* Published Online First: 2009. DOI:10.1038/sj.ejcn.1602904
19. Douglas C.C., Gower B.A., Darnell B.E., et al. Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Published Online First: 2006. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.08.045
20. Mehrabani H.H., Salehpour S., Meyer B.J., et al. Beneficial effects of a high-protein, low-glycemic-load hypocaloric diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome: A randomized controlled intervention study. *Journal of the American College of Nutrition* Published Online First: 2012. DOI:10.1080/07315724.2012.10720017
21. Gower B.A., Goss A.M.. A lower-carbohydrate, higher-fat diet reduces abdominal and intermuscular fat and increases insulin sensitivity in adults at risk of type 2 diabetes. *Journal of Nutrition* Published Online First: 2015. DOI:10.3945/jn.114.195065
22. Pohlmeier A.M., Phy J.L., Watkins P., et al. Effect of a low-starch/low-dairy diet on fat oxidation in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome. *Applied Physiology, Nutrition and Metabolism* Published Online First: 2014. DOI:10.1139/apnm-2014-0073
23. Eslamian G., Baghestani A.R., Eghtesad S., et al. Dietary carbohydrate composition is associated with polycystic ovary syndrome: a case-control study. *Journal of Human Nutrition and Dietetics* Published Online First: 2017. DOI:10.1111/jhn.12388
24. Johnson L.K., Holven K.B., Nordstrand N., et al. Fructose content of low calorie diets: effect on cardiometabolic risk factors in obese women with polycystic ovarian syndrome: a randomized controlled trial. *Endocrine Connections* Published Online First: 2015. DOI:10.1530/ec-15-0047
25. Yang K., Zeng L., Bao T., et al. Effectiveness of Omega-3 fatty acid for polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2018. DOI:10.1186/s12958-018-0346-x
26. Harrison S., Couture P., Lamarche B. Diet quality, saturated fat and metabolic syndrome. *Nutrients*. 2020. DOI:10.3390/nu12113232
27. Vessby B., Uusitupa M., Hermansen K., et al. Substituting dietary saturated for monounsaturated fat impairs insulin sensitivity in healthy men and women: The KANWU study. *Diabetologia* Published Online First: 2001. DOI:10.1007/s001250051620
28. Jamilian M., Samimi M., Ebrahimi F.A., et al. The effects of vitamin D and omega-3 fatty acid co-supplementation on glycemic control and lipid concentrations in patients with gestational diabetes. *Journal of Clinical Lipidology* Published Online First: 2017. DOI:10.1016/j.jacl.2017.01.011
29. Barrea L., Muscogiuri G., Frias-Toral E., et al. Nutrition and immune system: from the Mediterranean diet to dietary supplementary through the microbiota. *Critical reviews in food science and nutrition* 2020. p.1-25. DOI:10.1080/10408398.2020.1792826
30. Mirabelli M., Chiefari E., Arcidiacono B., et al. Mediterranean diet nutrients to turn the tide against insulin resistance and related diseases. *Nutrients*. 2020. DOI:10.3390/nu12041066
31. Greco M., Chiefari E., Montalcini T., et al. Early effects of a hypocaloric, mediterranean diet on laboratory parameters in obese individuals. *Mediators of Inflammation* Published Online First: 2014. DOI:10.1155/2014/750860
32. Muscogiuri G., Barrea L., Laudisio D., et al. The management of very low-calorie ketogenic diet in obesity outpatient clinic: A practical guide. *Journal of Translational Medicine* 2019. 17. DOI:10.1186/s12967-019-2104-z
33. Fray J.M.C., Bjerre K.P., Glintborg D., et al. The effect of dietary carbohydrates in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review. *Minerva Endocrinologica*. 2016.
34. Arentz S., Smith C.A., Abbott J., et al. Nutritional supplements and herbal medicines for women with polycystic ovary syndrome; a systematic review and meta-analysis. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. Published Online First: 2017. DOI:10.1186/s12906-017-2011-x
35. Esmailzadeh S., Gholinezhad-Chari M., Ghadimi R. The effect of metformin treatment on the serum levels of homocysteine, folic acid, and vitamin B12 in patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*. Published Online First: 2017. DOI:10.4103/jhrs.JHRS\_74\_16
36. Eshak E.S., Arafa A.E. Thiamine deficiency and cardiovascular disorders. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2018. DOI:10.1016/j.numecd.2018.06.013
37. Maktabi M., Jamilian M., Asemi Z. Magnesium-zinc-calcium-vitamin D co-supplementation improves hormonal profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Biological Trace Element Research*. 2018. DOI:10.1007/s12011-017-1085-0
38. Mu Y., Cheng D., Yin T. lang, et al. Vitamin D and Polycystic Ovary Syndrome: a Narrative Review. *Reproductive Sciences*. 2021. DOI:10.1007/s43032-020-00369-2
39. Trummer C., Schwetz V., Kollmann M., et al. Effects of vitamin D supplementation on metabolic and endocrine parameters in PCOS: a randomized-controlled trial. *European Journal of Nutrition*. Published Online First: 2019. DOI:10.1007/s00394-018-1760-8
40. Wehr E., Pieber T.R., Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in polycystic ovary syndrome women: A pilot study. *Journal of Endocrinological Investigation*. Published Online First: 2011. DOI:10.3275/7748
41. Llanaez P., Aragon M., Maldonado V., et al. Comparison of the effect of two combinations of myo-inositol and D-chiro-inositol in women with polycystic ovary syndrome who undergo ICSI: a randomized controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2019. 35(8). p.695-700. DOI: 10.1080/09513590.2019.1576620

42. Fruzzetti F., Perini D., Russo M., et al. Comparison of two insulin sensitizers, metformin and myo-inositol, in women with polycystic ovary syndrome (PCOS). *Gynecological Endocrinology*. Published Online First. 2017. DOI:10.1080/09513590.2016.1236078
43. Genazzani A.D., Santagni S., Ricchieri F., et al. Myo-inositol modulates insulin and luteinizing hormone secretion in normal weight patients with polycystic ovary syndrome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2014. DOI:10.1111/jog.12319
44. Unfer V., Nestler J.E., Kamenov Z.A., et al. Effects of Inositol(s) in Women with PCOS: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*. 2016. DOI:10.1155/2016/1849162
45. Rondanelli M., Infantino V., Riva A., et al. Polycystic ovary syndrome management: a review of the possible amazing role of berberine. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020. DOI:10.1007/s00404-020-05450-4
46. Tang X.L., Sun Z., Gong L. Chromium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* Published Online First: 2018. DOI:10.1111/jog.13462
47. Lydic M.L., McNurlan M., Bembo S., et al. Chromium picolinate improves insulin sensitivity in obese subjects with polycystic ovary syndrome. *Fertility and Sterility* Published Online First. 2006. DOI:10.1016/j.fertnstert.2005.11.069
48. Abedini M., Ghaedi E., Hadi A., et al. Zinc status and polycystic ovarian syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2019. DOI:10.1016/j.jtemb.2019.01.002
49. Guler I., Himmetoglu O., Turp A., et al. Zinc and homocysteine levels in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Biological Trace Element Research*. Published Online First. 2014. DOI:10.1007/s12011-014-9941-7