

NOBILE COLLEGIO CHIMICO FARMACEUTICO

Roma 1 Aprile 2014

PCOs: il ruolo del Farmacista

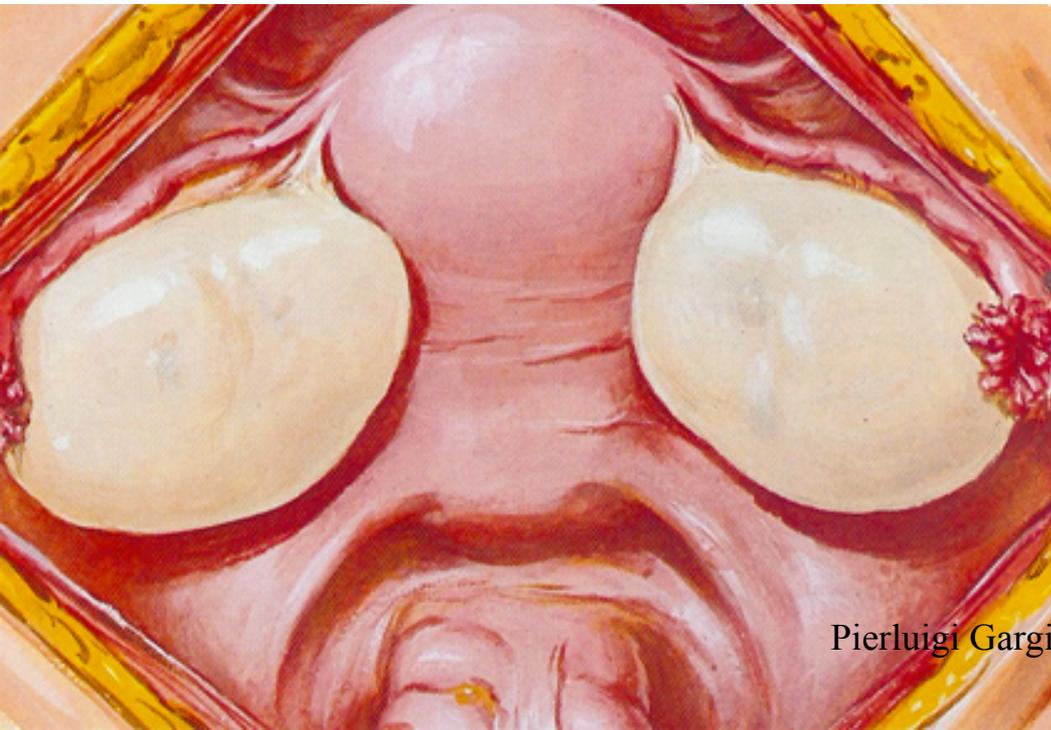
I parte

Pierluigi Gargiulo

Pierluigi Gargiulo

Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

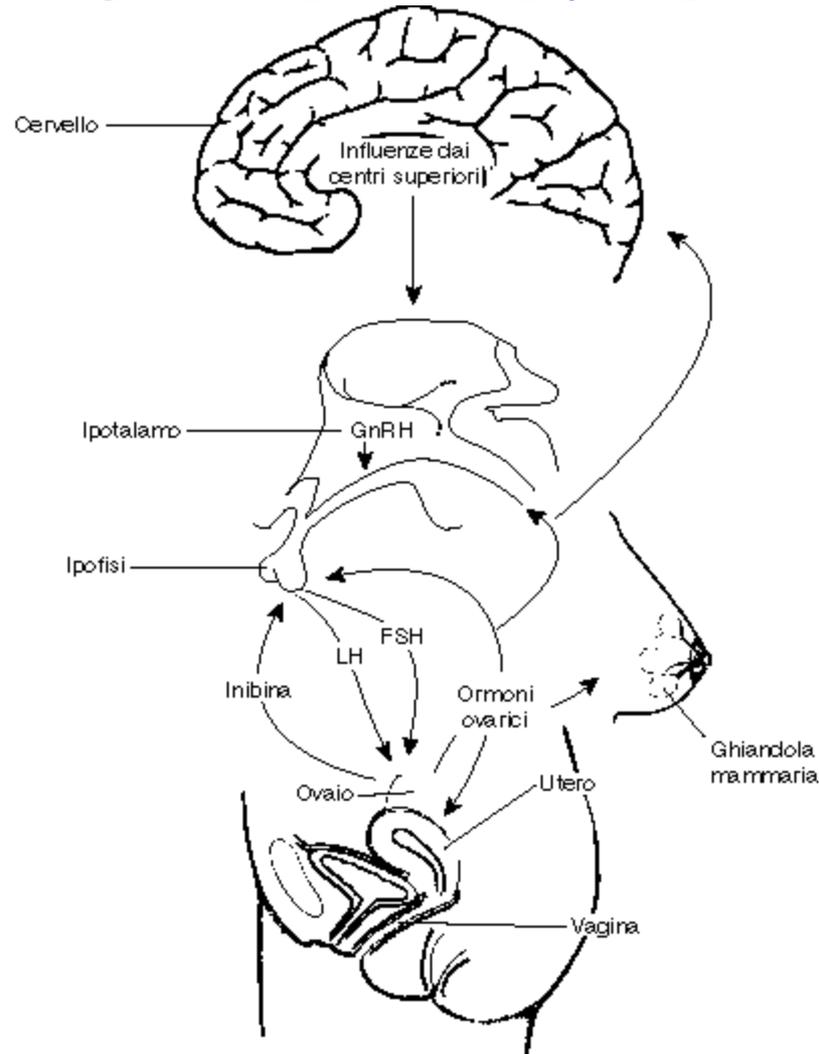
- Storicamente, sindrome di Stein-Leventhal (oligoamenorrea, irsutismo, obesità, grosse ovaie micropolicistiche)



microcisti corticali
(ovaio micropolicistico)



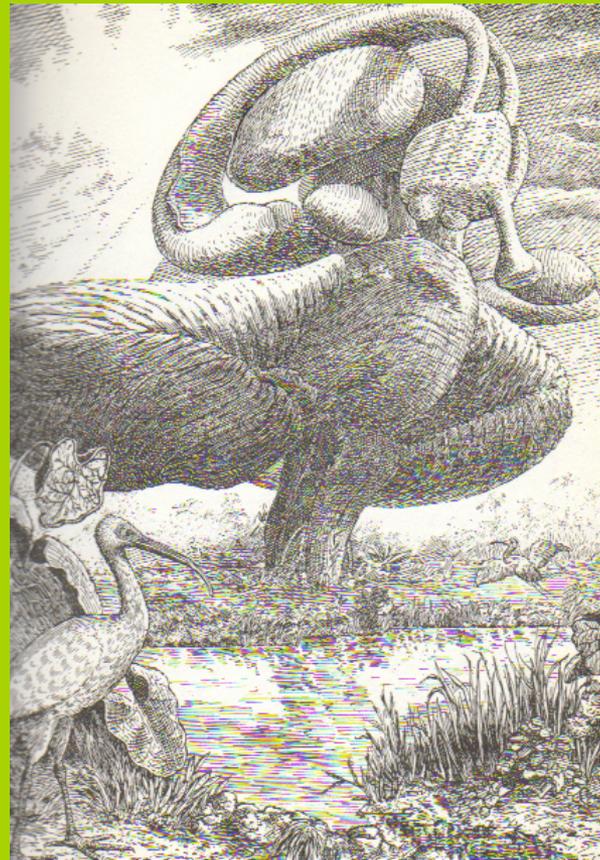
ASSE IPOTALAMO-IPOFISI-GONADI



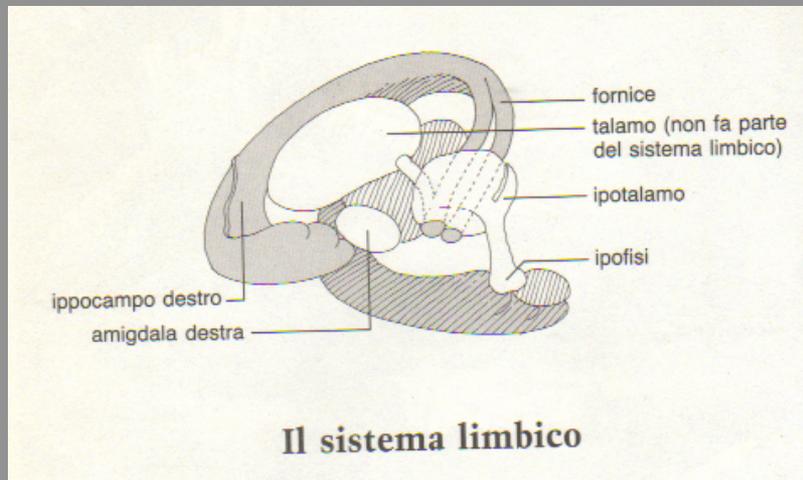
Pierluigi Gargiulo

Il ruolo decisivo del sistema limbico e dell'ipotalamo

- Prima della pubertà l'ipotalamo risente del feedback inibitorio della quota estrogenica basale
- Avvio della produzione delle gonadotropine



Le gonadotropine



- Dalla regione mediobasale dell'ipotalamo:
- LHRH (l'ormone liberante l'ormone luteinizzante)= GnRH

glu-his-trp-ser-tyr-gly-leu-arg-pro-gly-NH₂

Il ruolo delle gonadotropine

- La stimolazione dell'AMP ciclico intracellulare a livello ovarico promuove lo sviluppo delle cellule della teca e della granulosa
- Ergo = produzione di estrogeni e progesterone
- FSH
- LH
(*glicoproteine a basso peso molecolare*)

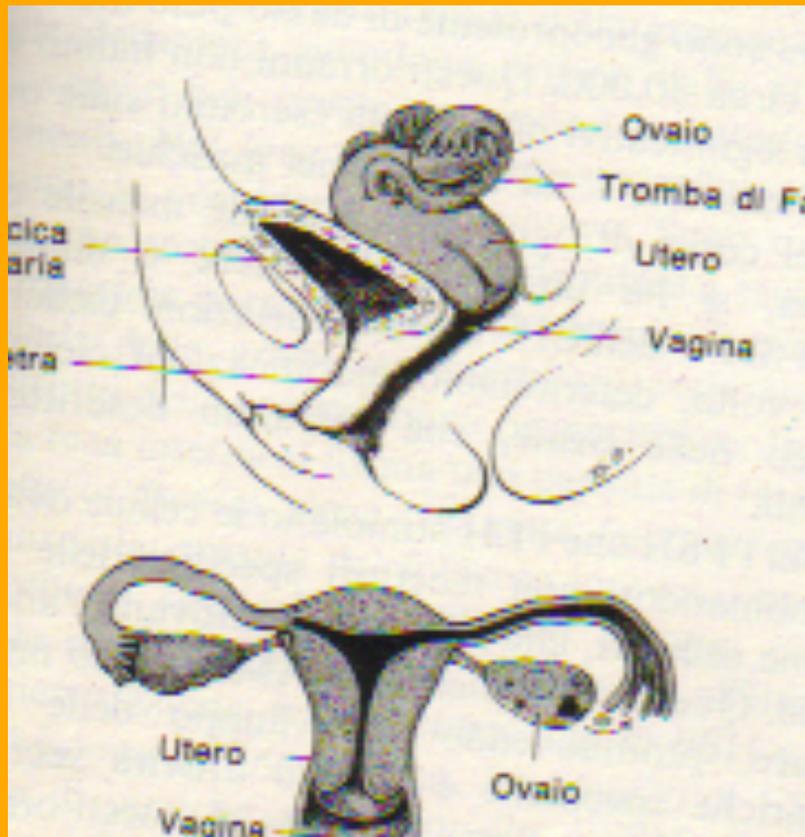
Il picco ovulatorio dell'LH

La maturazione finale del follicolo si realizza con un forte incremento adenoipofisario dell'LH che in aggiunta all'ulteriore incremento dell'FSH porta alla deiscenza dell'uovo

Il ruolo dell'LH: luteinizzazione e produzione di estrogeni e progesterone

Meccanismo finale a feedback di estrogeno e progesterone per ridurre la secrezione ipofisaria di FSH e LH

La funzione degli estrogeni



- Ruolo determinante nella preparazione e nella crescita stromale e vascolare dell'endometrio

Scheletro

Ritenzione di Ca e P

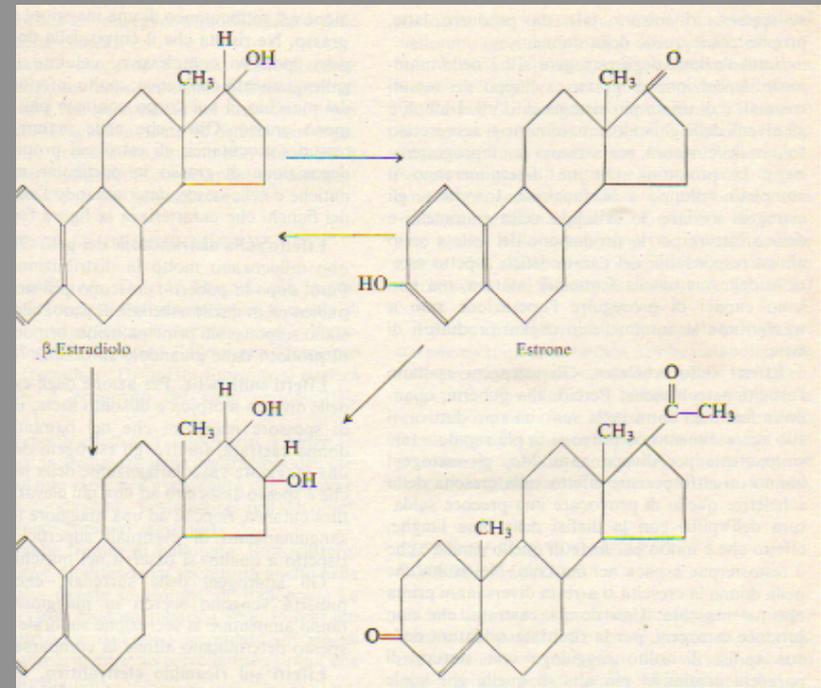
Sintesi proteica

Metabolismo e grassi

Pelle

La funzione del progesterone

- Promuove la funzione secretiva dell'endometrio e ne riduce la contrattilità
- Mammelle
- Riassorbimento del Na Cl e acqua a livello dei tubuli distali del rene
- Catabolismo proteico



Il movimento dell'ormone follicolostimolante

- All'inizio della pubertà cominciano a maturare i follicoli con crescita prima dell'uovo e successiva proliferazione della granulosa e poi della teca, con iniziale produzione estrogenica.
- La iniziale scarsa produzione di LH rinforza l'azione stimolante dell'FSH
- L'estrogeno follicolare aumenta il numero dei recettori all'FSH

PCOs

- **La sindrome dell'ovaio policistico (PCOs) è una sindrome complessa caratterizzata da un quadro anatomopatologico costituito da ovaie ingrandite e micropolicistiche**

QUADRO CLINICO

ALTERAZIONI ENDOCRINOLOGICHE

ALTERAZIONI METABOLICHE

Alterazioni endocrinologiche

- ***Iperandrogenismo (50%)***

Disordini del ciclo mestr.(70-75%)

***Obesità (40-50%) DI TIPO
ANDROIDE***

- INSULINORESISTENZA
- IOPERINSULINISMO

Alterazioni metaboliche

- ***SINDROME DISMETABOLICA***

IMPATTO

- **Estetico**
- **Riproduttivo**
- **Metabolico**

Organi coinvolti

Ipotalamo

Ipofisi

Ovaie

Surrene

Tessuto adiposo periferico

EPIDEMIOLOGIA

- La sindrome dell'ovaio policistico è uno dei disturbi più comuni nelle donne in età fertile e rappresenta la causa più frequente di infertilità legata ad anovularità cronica

EPIDEMIOLOGIA

- Colpisce una percentuale della popolazione variabile tra il 5 e il 10 %
- Soprattutto la popolazione mediterranea di razza bianca

EPIDEMIOLOGIA

- ESORDIO:
- periodo adolescenziale con le irregolarità mestruali e si manifesta
- FASE DI PATOLOGIA:
- con le disfunzioni metaboliche prevalentemente in epoca perimenopausale.

EPIDEMIOLOGIA

- E' documentata una familiarità nel 50% dei casi ma non è stato ancora dimostrato un esatto meccanismo di trasmissione familiare

POSSIBILI FATTORI DI RISCHIO

- Ipertricosi in epoca prepuberale
- Sovrappeso (con basso peso alla nascita)

sono da considerare dei possibili fattori di rischio per lo sviluppo di PCOs

CAUSE?

- aLTERATA SECREZIONE FSH E LH
- IPERINSULINISMO
- FAMILIARITA ' (*non noto il meccanismo di alterazione genetica*)

AGGRAVANTI

- OBESITA' E SOVRAPPESO

EZIOPATOGENESI

- MULTIFATTORIALE:
- IPERANDROGENISMO → IPERPRODUZIONE ACICLICA DELL'ESTRONE → AUMENTO DEL LH → AUMENTO DEL RAPPORTO LH/FSH → MANCATA MATURAZIONE DELLE CELLULE FOLLICOLARI DELL'OVAIO → ANOVULARIETA'
- PRODUZIONE ECCESSIVA DI ANDROGENI

EZIOPATOGENESI

- IPERINSULINISMO
- **AUMENTO DEL TESTOSTERONE**

DONNE GIOVANI

- Infertilità e disordini del ciclo

DONNE MATURE

- DIABETE
- IPERTENSIONE
- SINDROME METABOLICA

OLIGO-AMENORREA

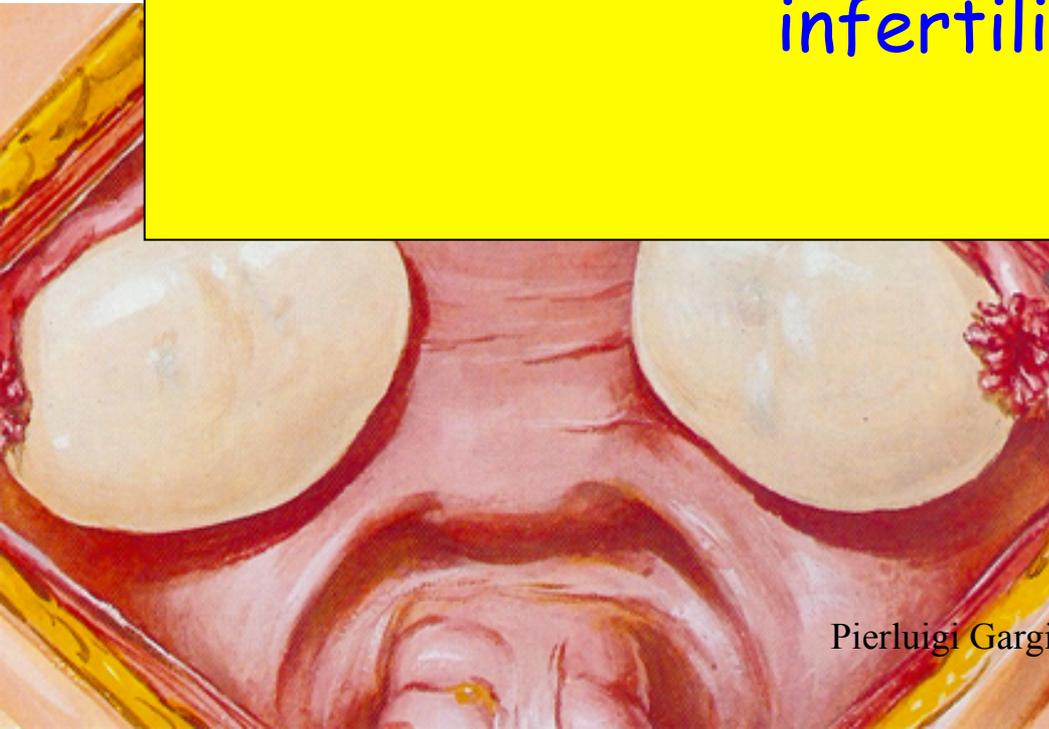
- AUMENTO DEL RISCHIO DI CA
ENDOMETRIO

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO

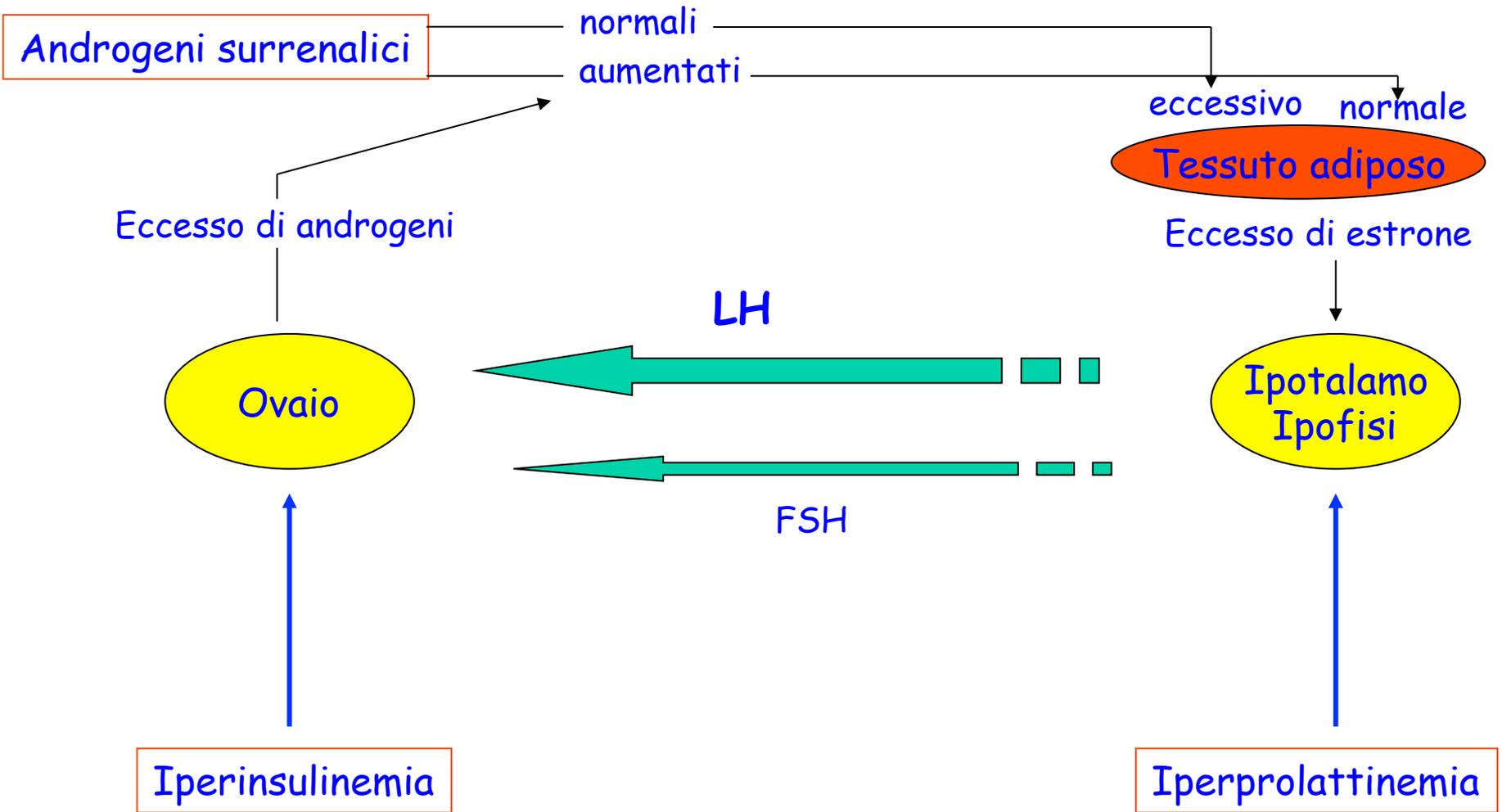
Sindrome dell'ovaio policistico (PCOS)

PREVALENZA

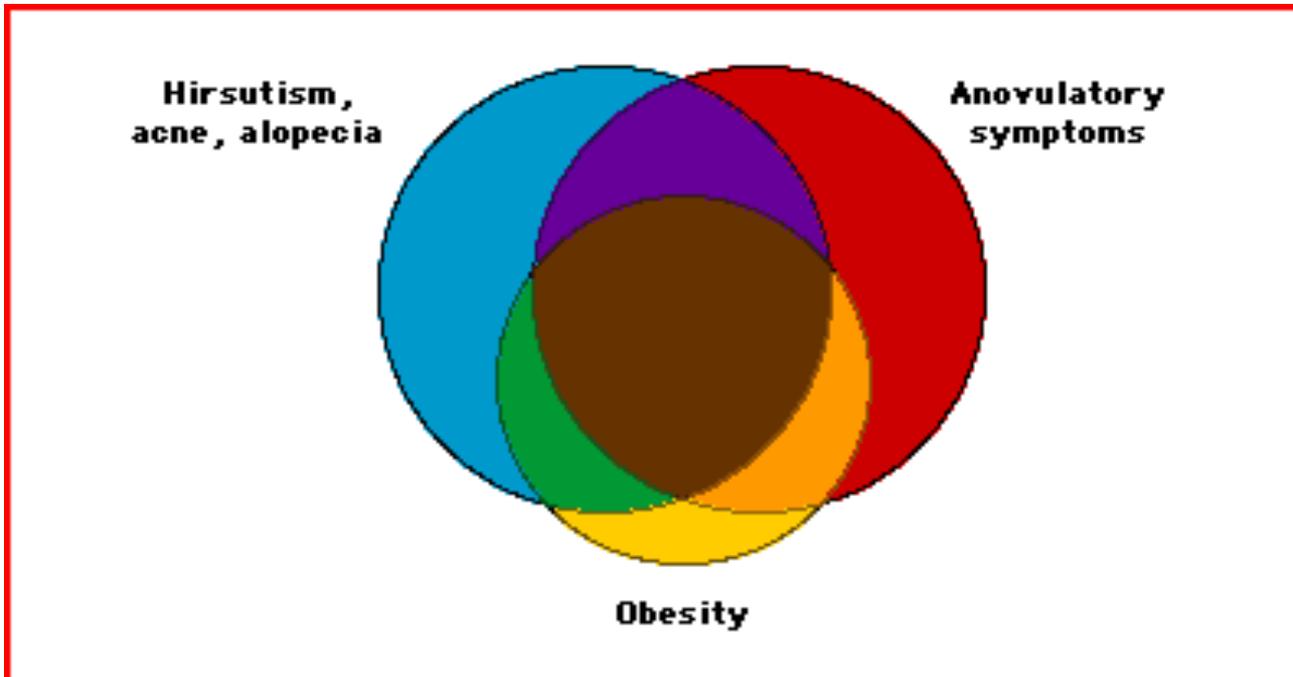
1% popolazione generale; 20% donne con infertilità



PATOGENESI DELLA PCOS



PCOS: Segni e sintomi



Sindrome dell'Ovaio Policistico

Sintomi

- Anovulatorietà
 - Oligomenorrea (60%)/amenorrea (30%)
 - Infertilità (70%)
- Iperandrogenismo
 - Acne (20%)
 - Irsutismo (70%)
 - Obesità (50%)

Caratteristiche cliniche della PCOS



IRSUTISMO



ACNE E IRSUTISMO

Cos'è l'irsutismo ?

E' la crescita di peli terminali in regioni del corpo di una donna dove normalmente non sono presenti (viso, torace, gambe e cosce.....)

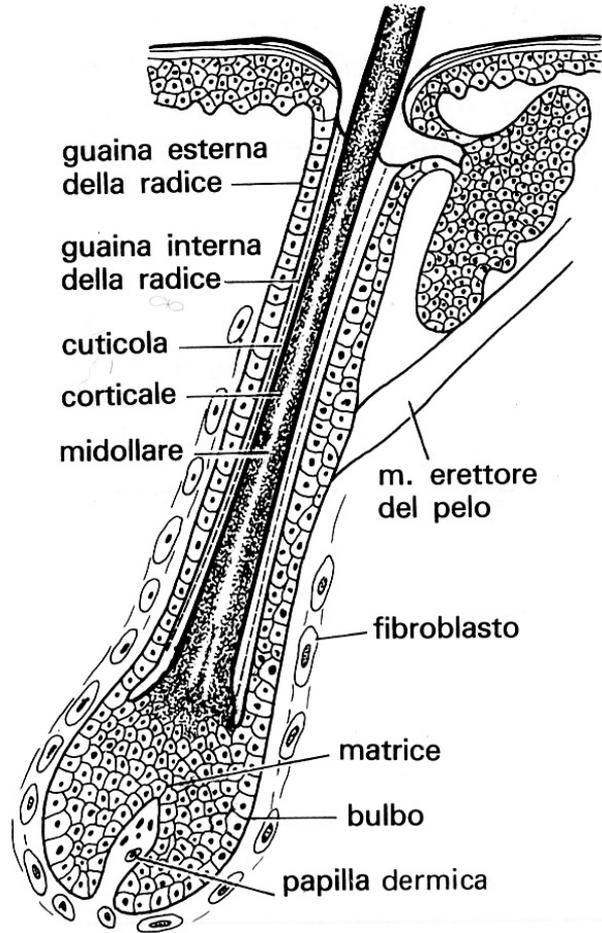
Quand'è che una donna si può definire irsuta?

-Criteri soggettivi: vari tipi di tolleranza del fenomeno

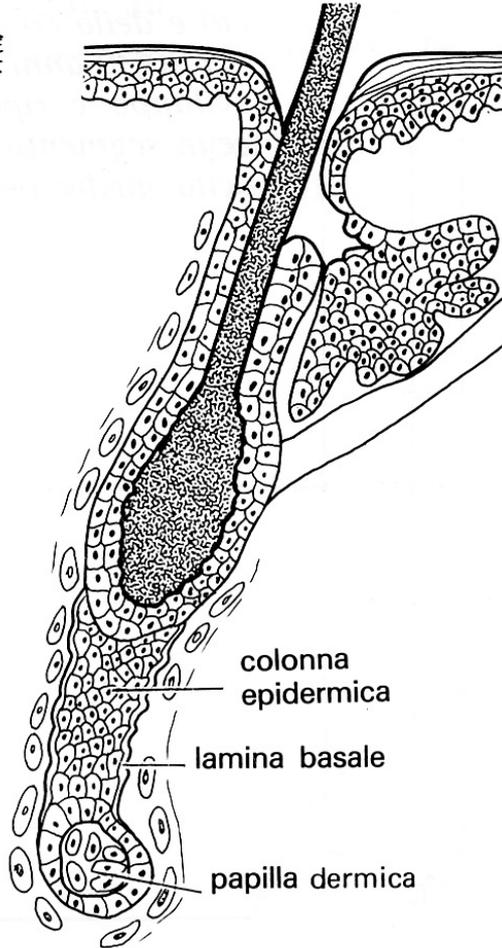
-Per fattori sociali, razziali, culturali

-Criteri semi-oggettivi: (punteggio di Ferriman e Gallwey)

F. ANAGENA



F. CATAGENA



F. TELOGENA

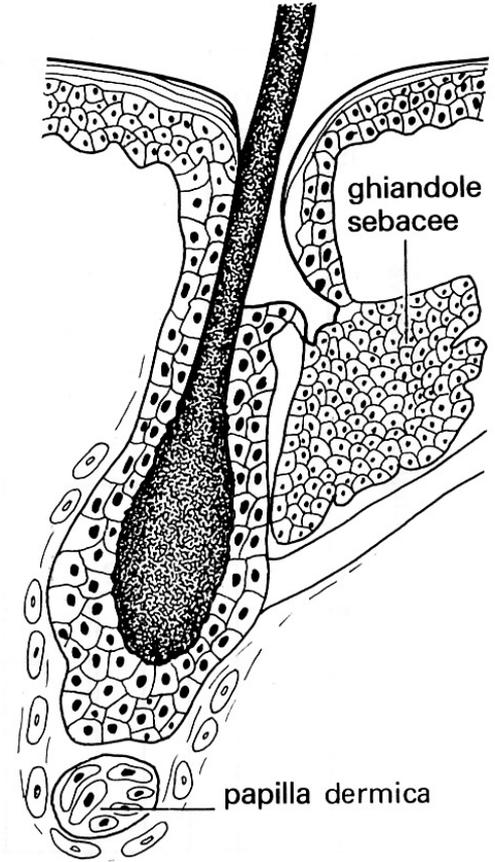
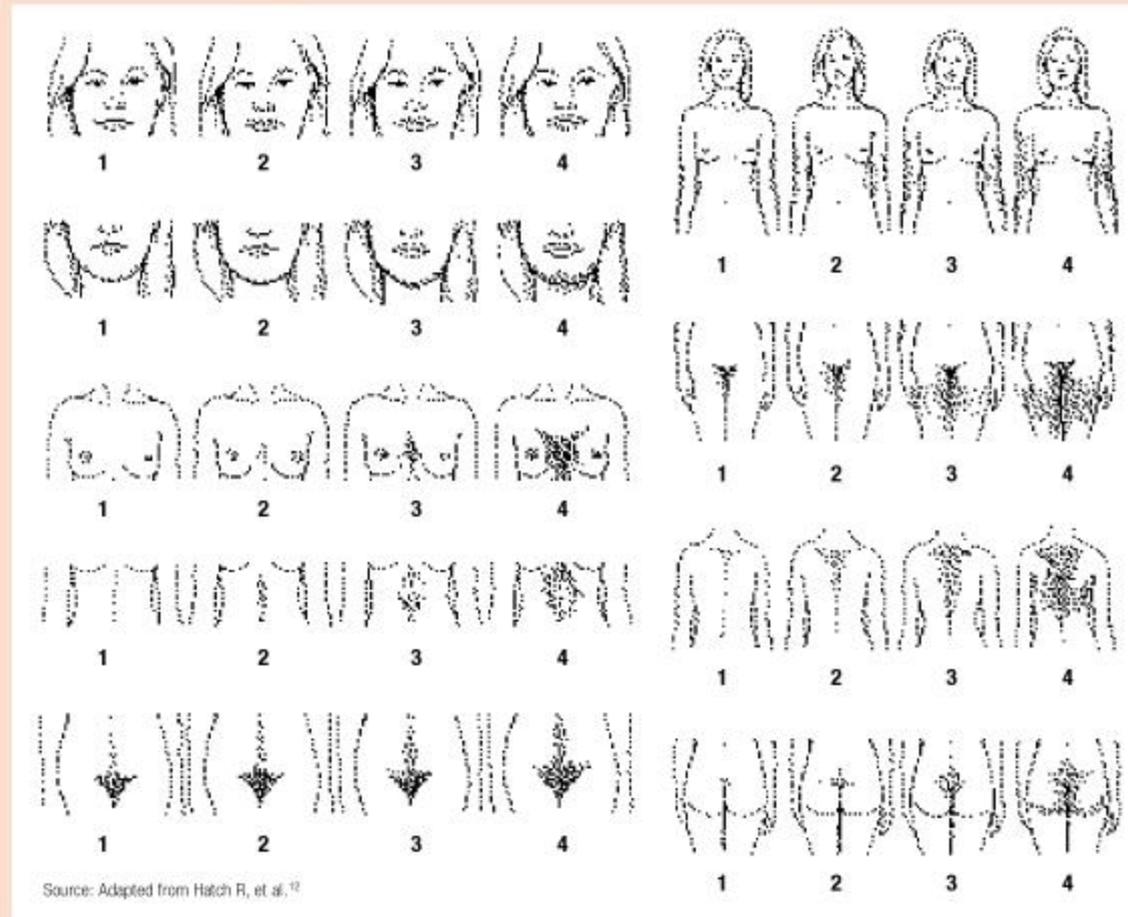


FIGURE 2

Hirsutism scoring system

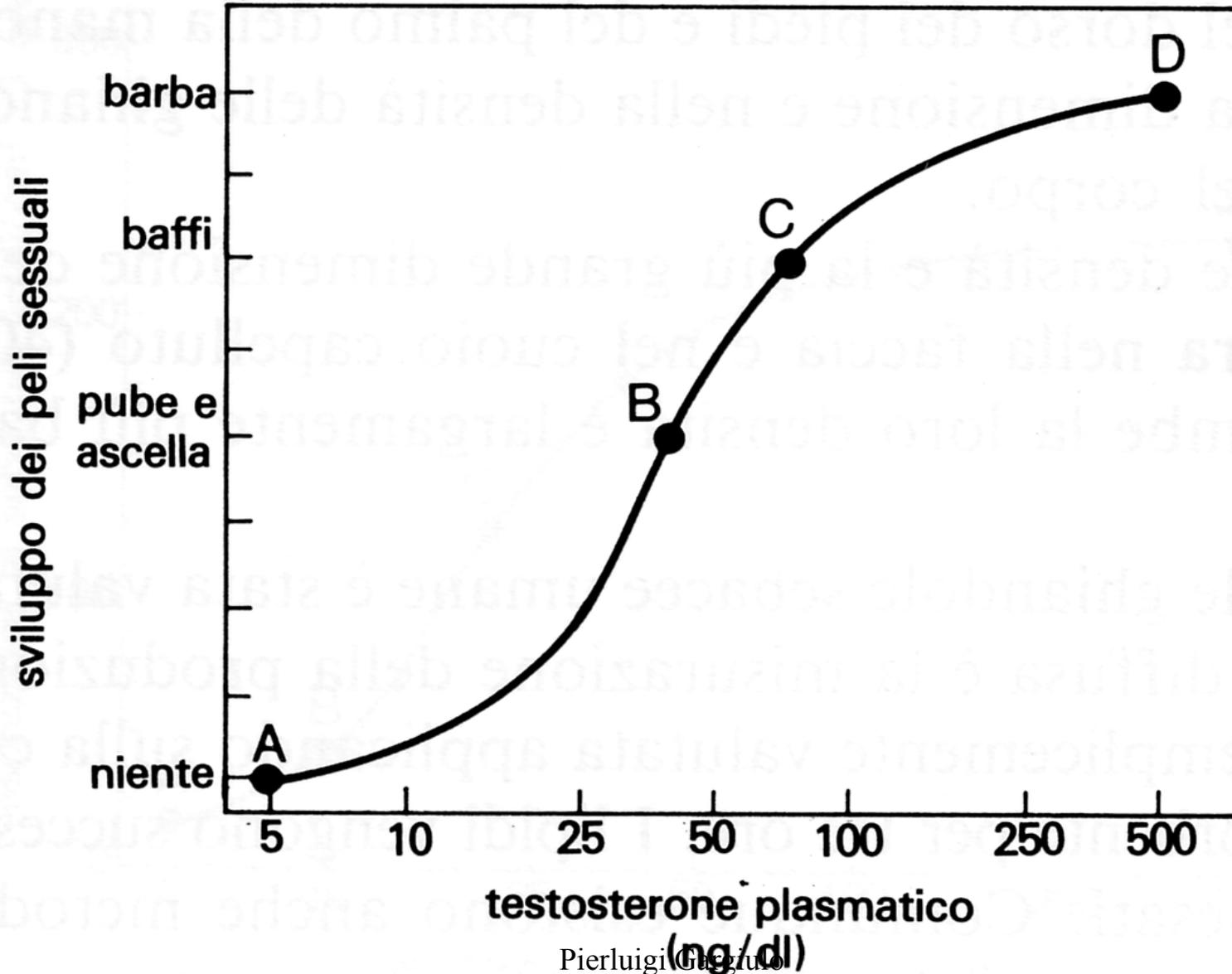


The modified Ferriman-Gallwey score is commonly used in hirsutism trials. Each of nine body areas is scored 0 to 4, according to hair density. Most studies consider a combined score for all sites of 8 or higher to be consistent with hirsutism.

Classificazione dei peli corporei

- **Peli di regioni cutanee non androgeno-sensibili**
 - *faccia, naso, orecchi*
 - *parte alta del tronco*
 - *regione sovrapubica*
- **Peli di regioni cutanee androgeno-sensibili**
 - *pube*
 - *ascella*
 - *avambraccio*
 - *gambe*

LIVELLI DI TESTOSTERONE E PELI CORPOREI



CAUSE DI IRSUTISMO E LORO FREQUENZA

- **95 % Ovariche:**
 - sindrome ovaio policistico
 - irsutismo idiopatico
- **3% Surrenaliche:**
 - deficit 21- idrossilasi
 - (forma non classica o 'late onset')
- **1-2% da androgeni esogeni:** in genere da assunzione di steroidi anabolizzanti (integratori)

Comuni alterazioni ormonali nella PCOS

- Valori elevati di LH
- Aumentato rapporto LH/FSH
- Elevati livelli di androgeni
- Livelli ridotti di SHBG

Alterazioni metaboliche nella PCOS

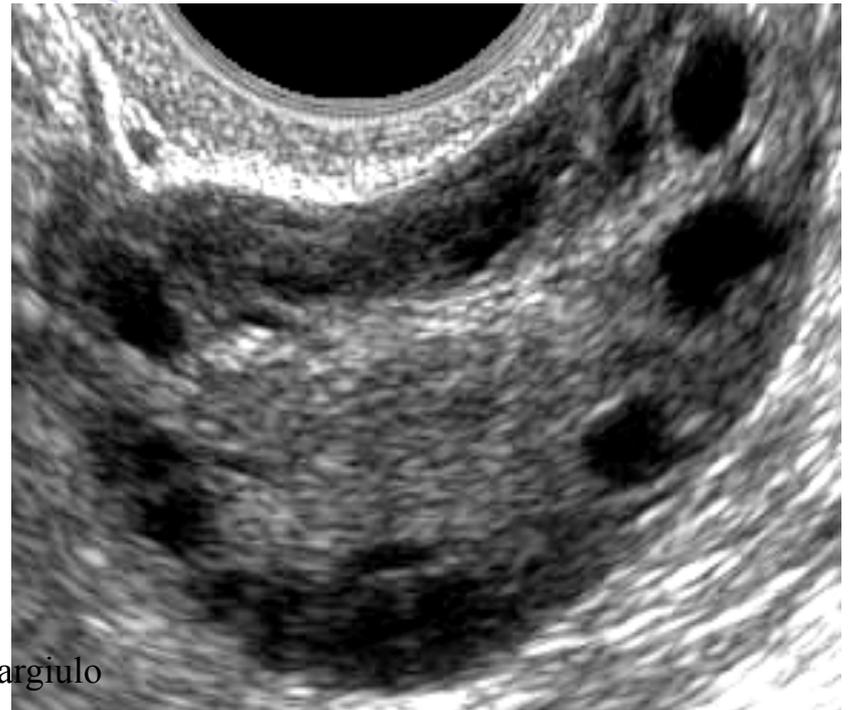
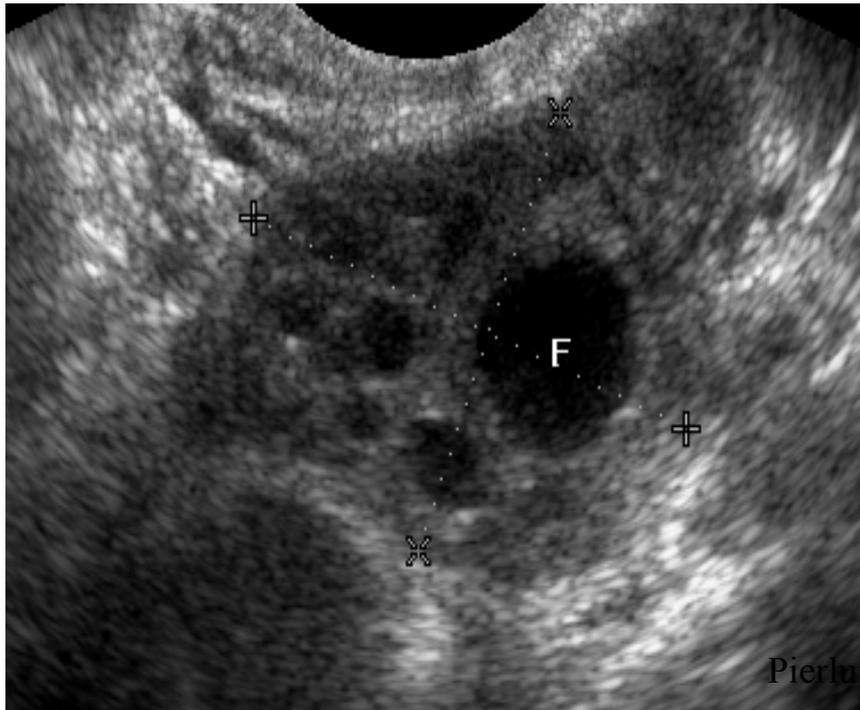
- Iperinsulinemia e insulino resistenza
- Insulino resistenza può essere indipendente dalla presenza di obesità
- La ridotta sensibilità periferica dell'insulina gioca un ruolo importante nella patogenesi della PCOS

Alterazioni dell'assetto lipidico nella PCOS

- Valori elevati di LDL colesterolo
- Valori elevati di trigliceridi
- Riduzione di HDL colesterolo
- Riduzione della lipoproteina A-I
- Riduzione dell'attività fibrinolitica

Ovaio micropolicistico: ecografia

(ovaio normale)



DIAGNOSI

Caratteristiche cliniche

Irregolarità mestruali
Anovulazione/infertilità
Evidenze di iperandrogenismo
Obesità
Acanthosis nigricans

DIAGNOSI

Dati di laboratorio

Androgeni elevati
Aumento dell'LH
Insuino resistenza con
iperinsulinismo compensatorio
PRL aumentata
Riduzione della SHBG
Alterazione dell'assetto
lipidico

Ecografia

PCOS: 10 o più cisti delle
dimensioni inferiori a 10 mm

NB: la presenza di cisti
ovariche in assenza di dati
clinici e ormonali non permette
di fare diagnosi di PCOS

PCOS: CRITERI DIAGNOSTICI (1999 → 2003)

- **Criteria utilizzati 1999 (entrambi 1 e 2)**
 1. Anovulazione cronica
 2. Iperandrogenismo clinico e/o biochimico e
 3. Esclusione di altre patologie
- **Criteria utilizzati 2003 (almeno 2 criteri)**
 1. Oligomenorrea e/o anovulazione
 2. Iperandrogenismo clinico e/o biochimico
 3. Aspetto ecografico di ovaio policistico
 4. Esclusione di altre patologie (CAH, tumori androgeno-secerneanti, Sindrome di Cushing, etc.)

La *Sindrome* Metabolica

Pierluigi Gargiulo



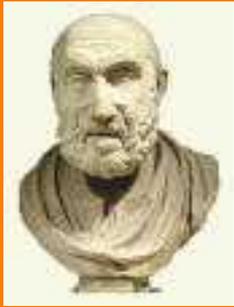
Pierluigi Gargiulo



Pierluigi Gargiulo



Pierluigi Gargiulo



"Se fossimo in grado di fornire a ciascuno la giusta dose di nutrimento e di esercizio fisico, né in difetto né in eccesso, avremmo trovato la strada per la salute"



(Ippocrate - 460-477 a.C).

Pierluigi Gargiulo



Pierluigi Gargiulo

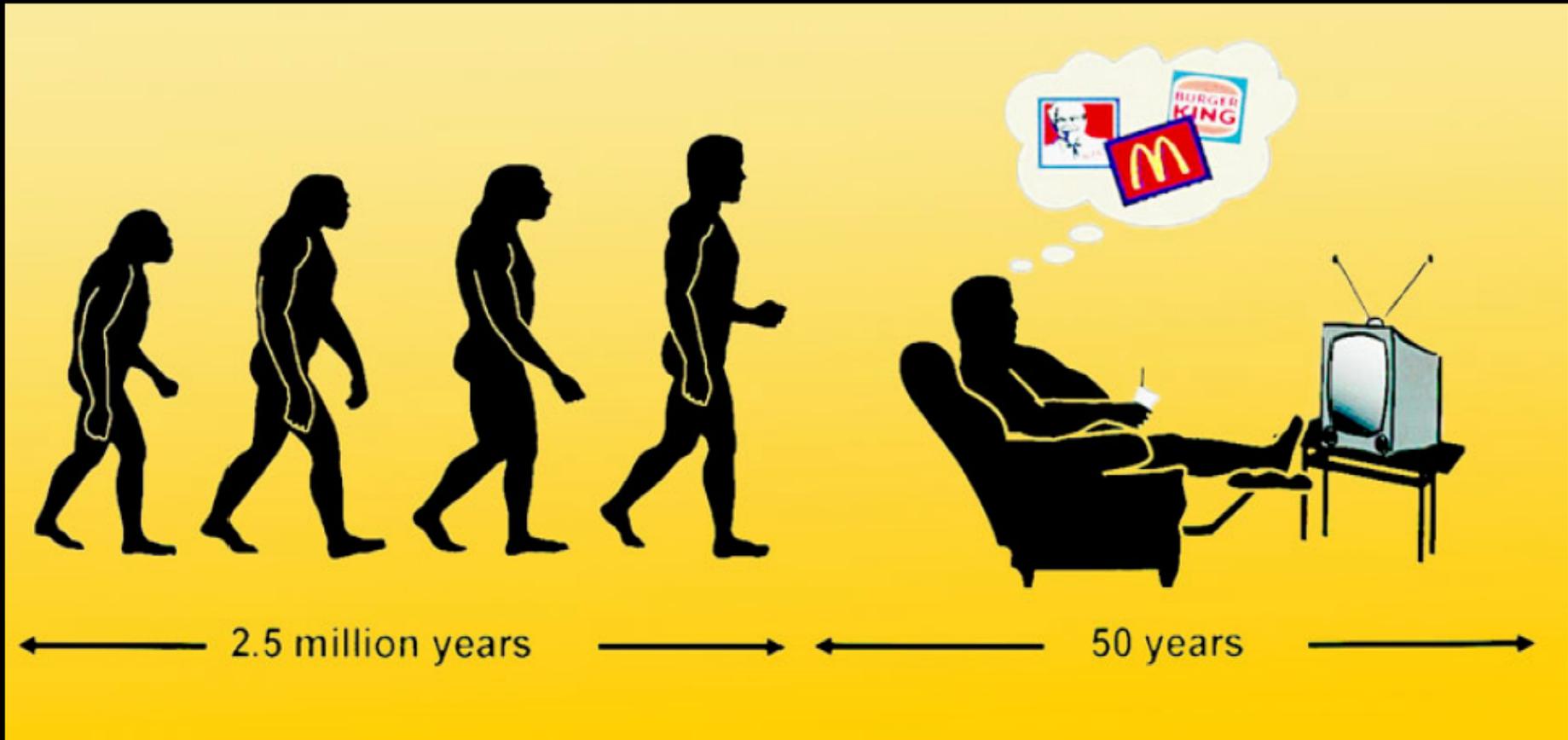
Aumento drammatico
dell' *obesità* negli ultimi 20
anni
e del *diabete* negli ultimi 10
anni
Pierluigi Gargiulo

La passeggiata del cane



Pierluigi Gargiulo

The evolution of Man...



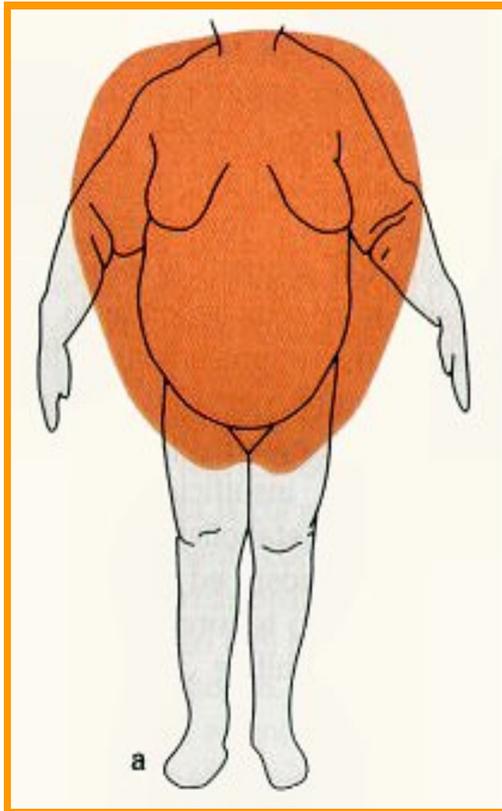
cacciatore - cercatore Pierluigi Gargiulo **vita sedentaria**

Oggi l' introito calorico è
notevolmente ridotto rispetto
all' uomo cacciatore / cercatore
(4000-4500 kcal/dì);

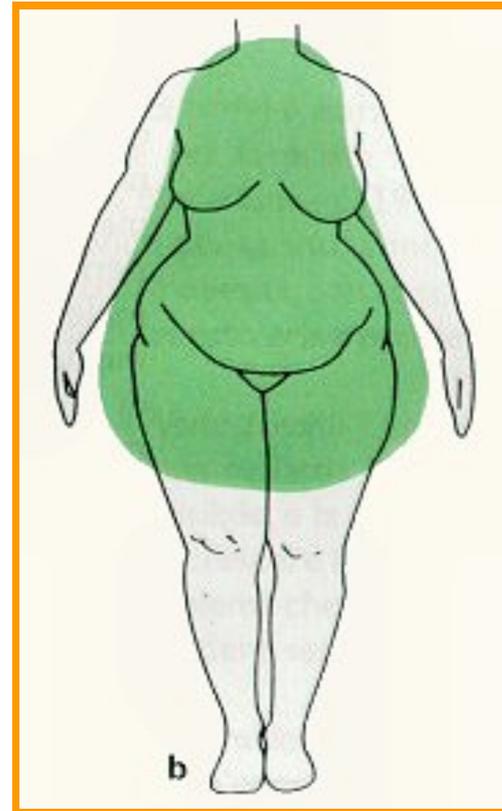
questa riduzione non è sufficiente
rispetto alla riduzione drammatica
dell' attività fisica
(ridotta ad 1/5 -1/10 rispetto ad
allora)

Distribuzione del grasso

**centripeta,
androide**



**periferica,
ginoide**



Pierluigi Gargiulo

SM : diagnosi

Parametro	Strumento	Tempo necessario
Pressione arteriosa	Sfigmo	5 + 5'
Glicemia basale	Richiesta esame	30''
Trigliceridemia	Richiesta esame	30''
HDL-Colesterolo	Richiesta esame	30''

Circonferenza vita e fianchi	Metro	2'
------------------------------	-------	----

La sindrome metabolica (SM) è un costellazione di fattori di rischio cardiometabolici

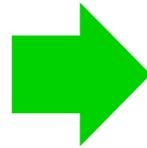
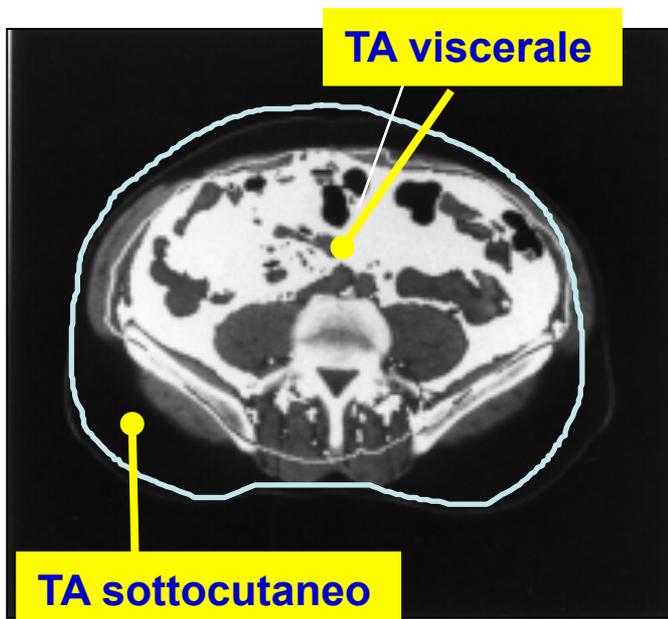


Che cosa è l'obesità addominale

- Accumulo di tessuto adiposo viscerale
 - Grasso mesenterico e omentale
- Indicato da circonferenza addominale >102 cm negli uomini e >88 cm nelle donne
- Il grasso viscerale è metabolicamente più attivo rispetto al grasso sottocutaneo
 - Maggiore attività endocrina
 - Superiore effetto avverso sul metabolismo e superiore rischio cardiovascolare

COSA MISURIAMO QUANDO MISURIAMO LA CIRCONFERENZA ADDOMINALE?

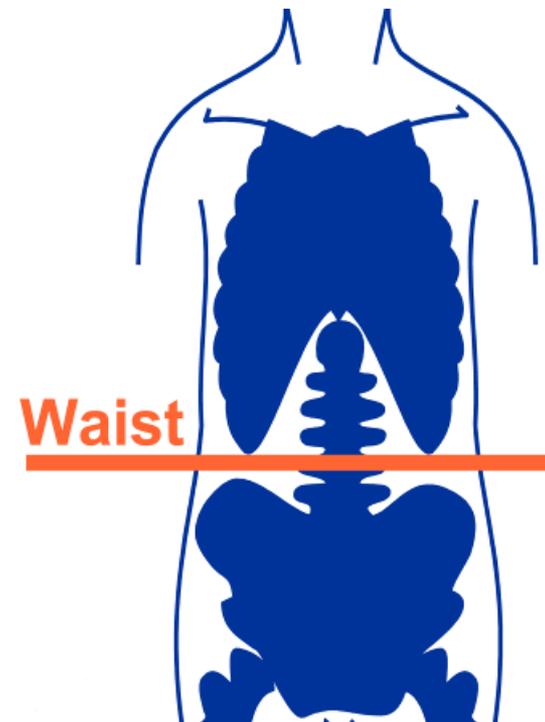
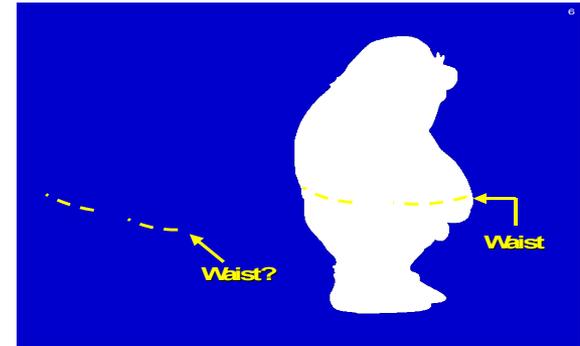
- La circonferenza addominale é strettamente correlata all'adiposità intra-addominale



Per diagnosticare adiposità intra-addominale, l'indicatore antropometrico più semplice é la misura della circonferenza addominale, che é strettamente correlata con la misurazione diretta dell'adiposità intra-addominale tramite TAC o risonanza magnetica, che é considerata il gold standard

COME SI MISURA LA CIRCONFERENZA ADDOMINALE?

- Posizionare un metro da sarta intorno all'addome nudo, appena sopra il margine superiore della cresta iliaca
- Assicurarsi che il metro sia teso, ma non comprima la pelle
- Il metro deve essere parallelo al terreno, a metà tra la cresta iliaca e l'ultima costa
- Il paziente dovrebbe rilassarsi e la misurazione dovrebbe essere effettuata al termine di una espirazione

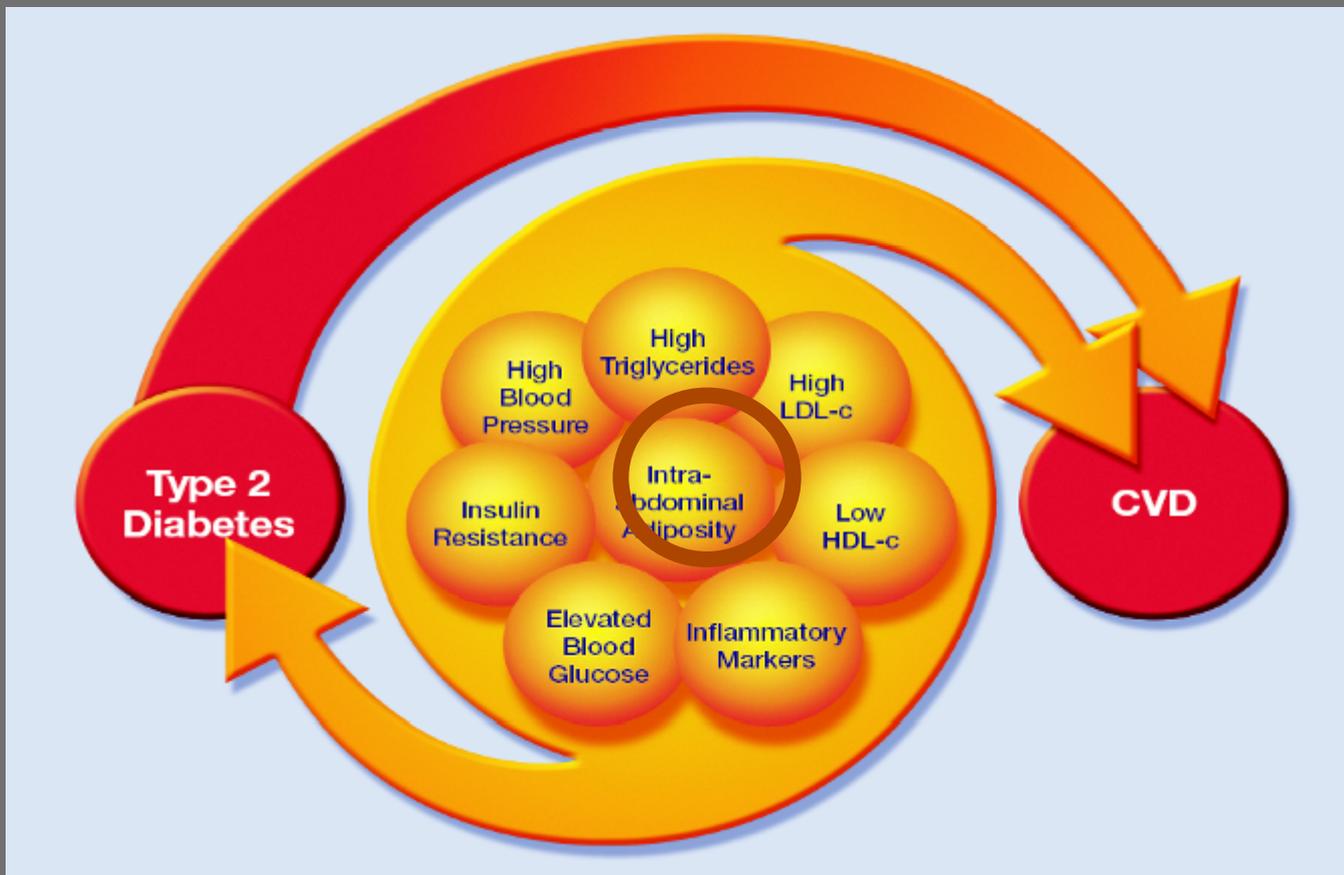


La pigrizia contemporanea!





Inflammation, aging, longevity

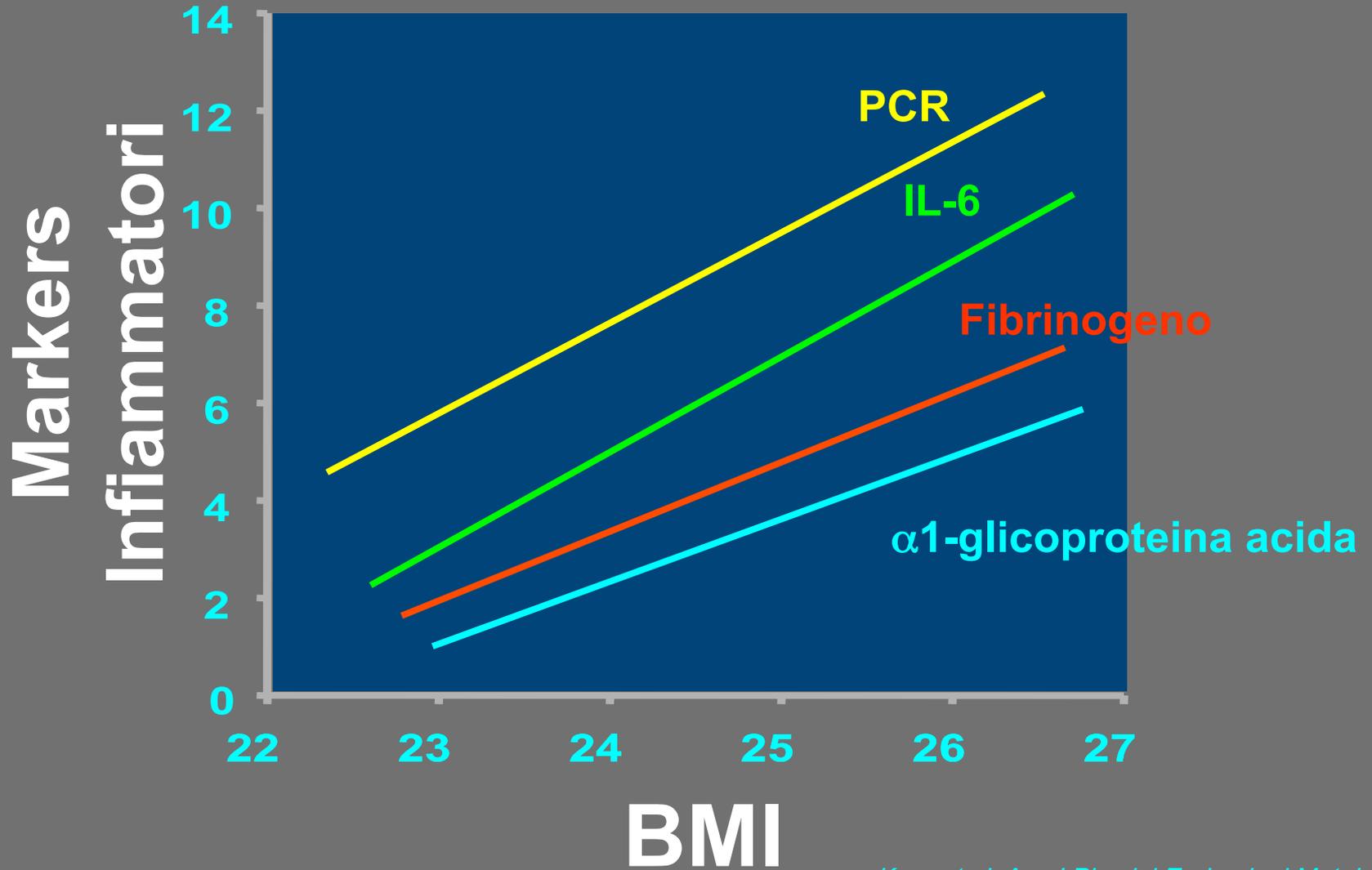


ETA' ANAGRAFICA O BIOLOGICA?

Determinazione età biologica:

Risposta Mentale

- Risposta Immunitaria
- Risposta Ormonale
- Stress ossidativo
- Attività Cardiovascolare
- Motilità articolare
- Cute
- Pierluigi Gargiulo Composizione corporea



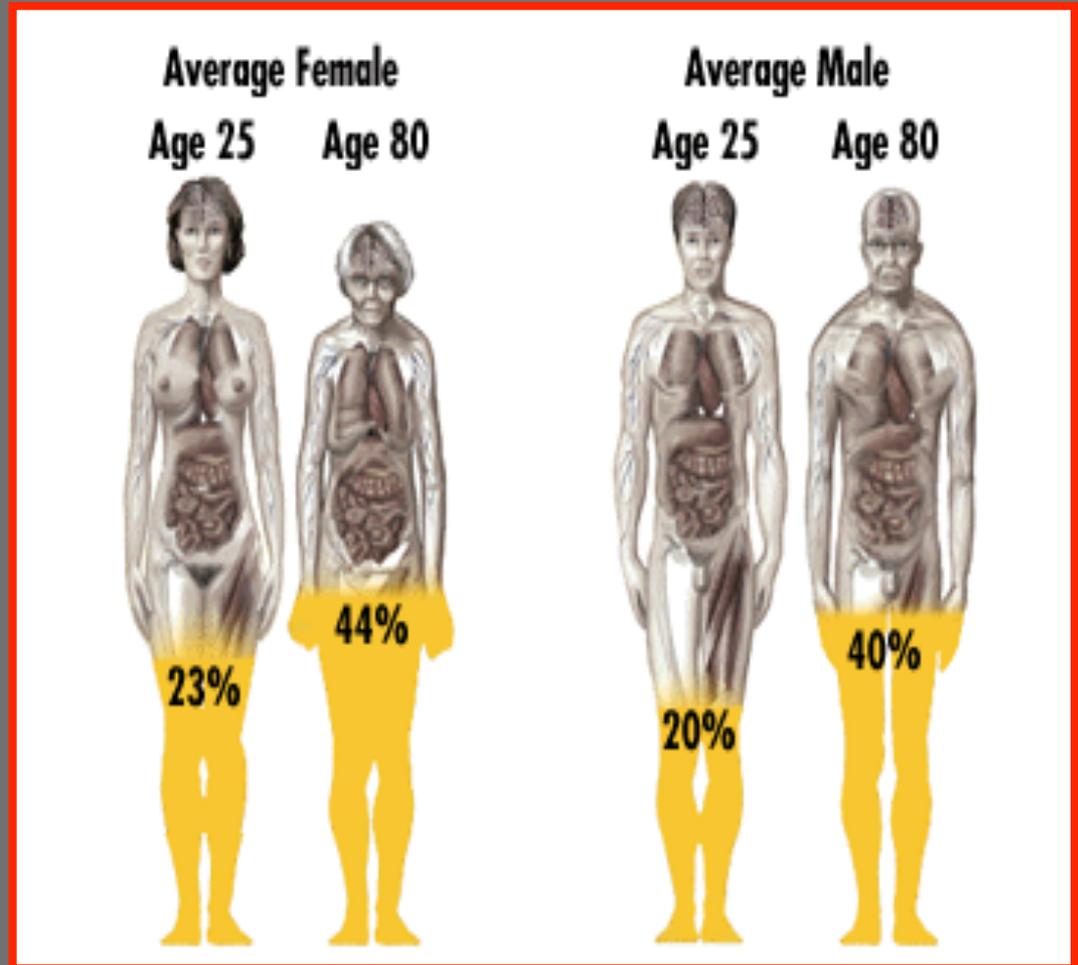
Pierluigi Gargiulo

Kern et al, Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001
Cottam et al, Obes Surg. 2004
Yudkin et al, Atherosclerosis. 2000
Berg & Sherer, Circulation 2005

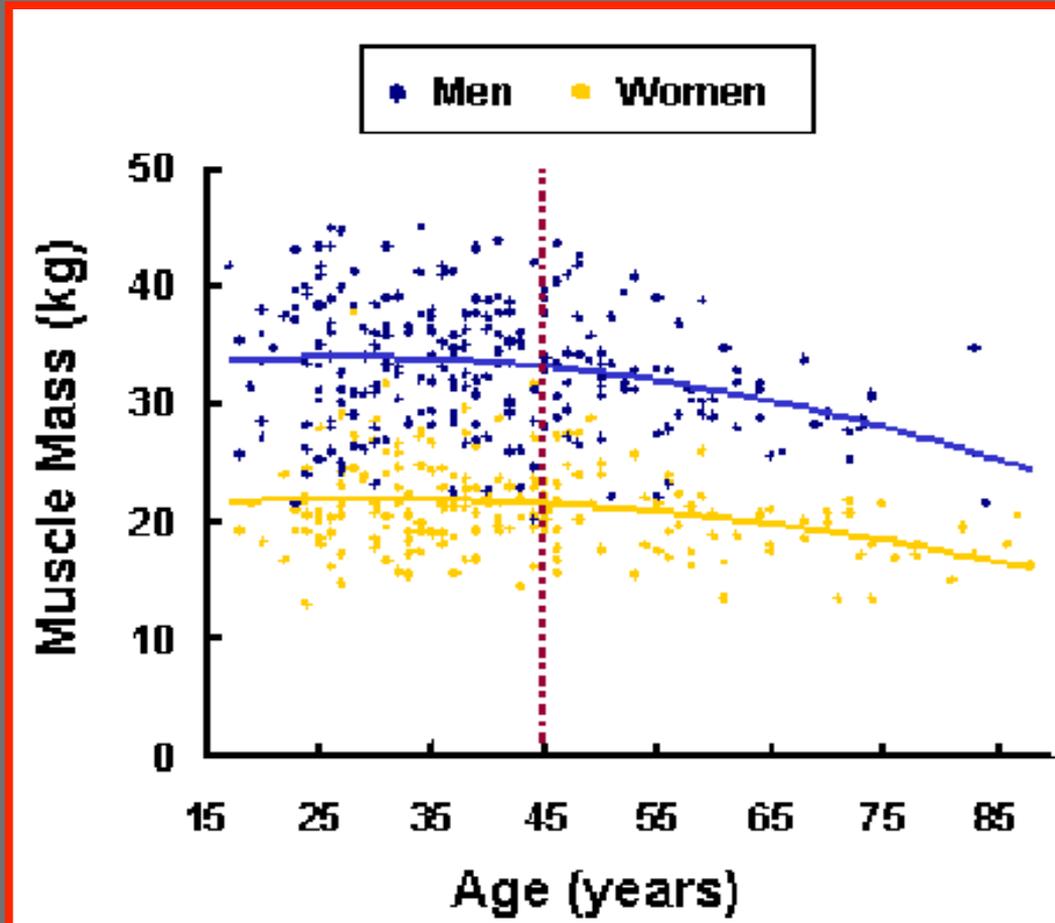
Fat Percentage (%)

+ Here is the percentage of fat found in an average male and an average female at two different times of life.

+ The amount and distribution of fat in your body increases with age.



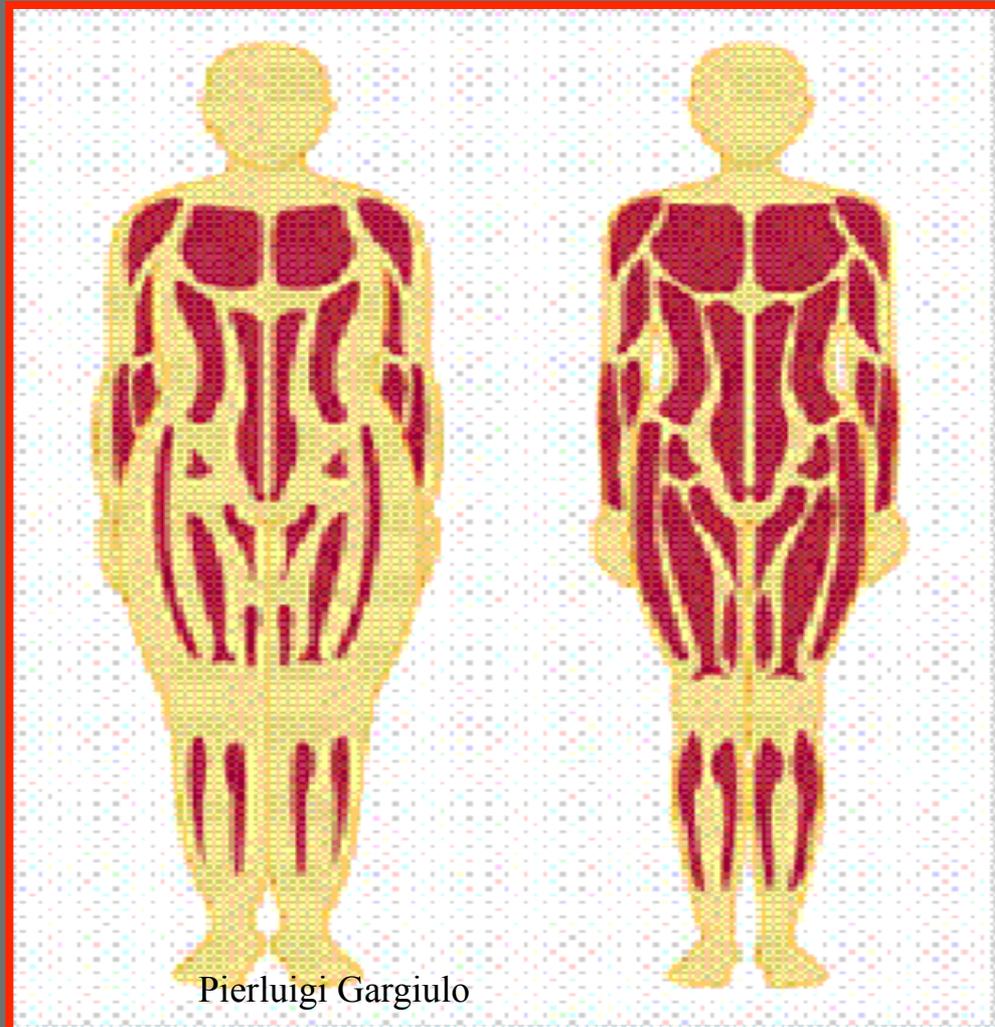
Influence of Age on Skeletal Muscle Mass



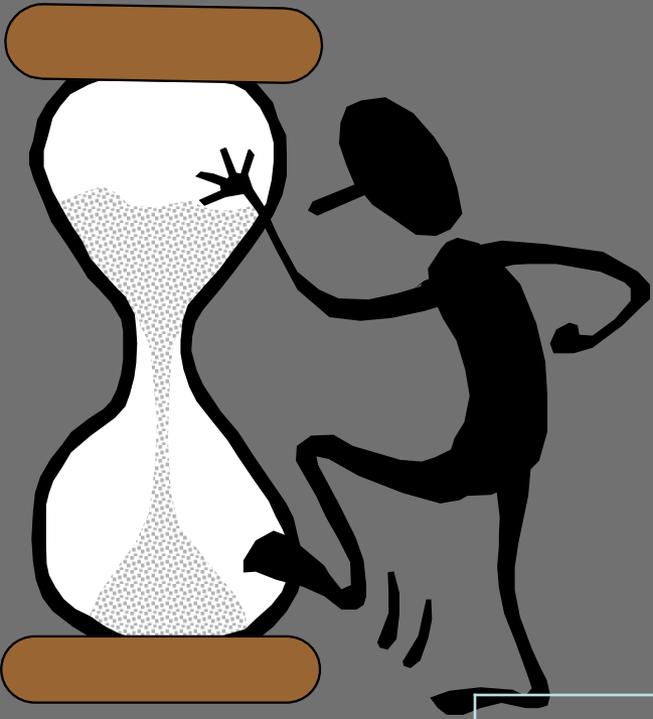
Pierluigi Gargiulo

I. Janssen et al., J Appl Physiol 2000;89:81-8

La percentuale di grasso nel tessuto adiposo

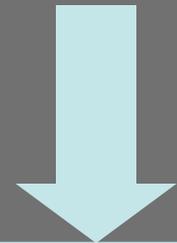


Ogni individuo è responsabile
per il 70%
del proprio invecchiamento



FISIOLOGICO

PATOLOGICO



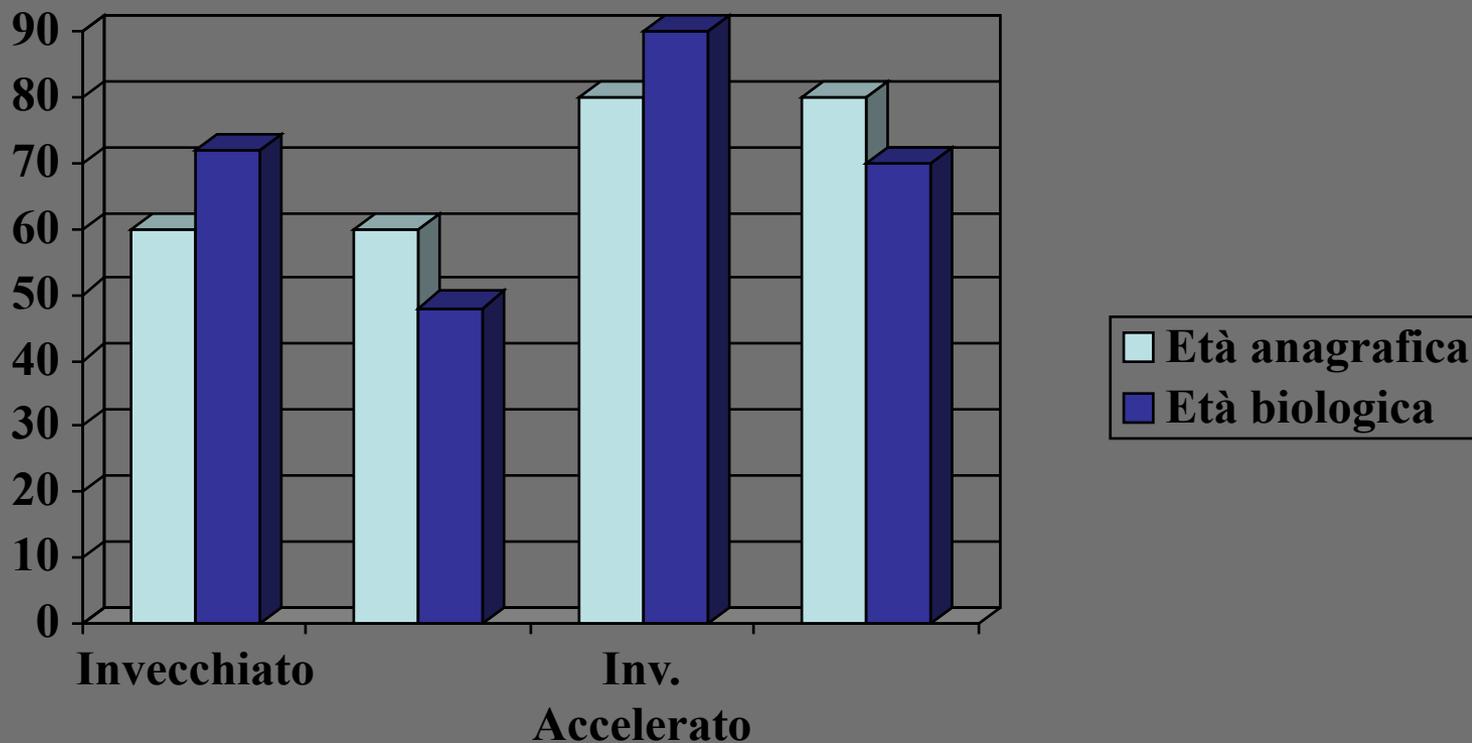
**NORMALE
EVOLUZIONE DEI
PROCESSI
BIOLOGICI**

Pierluigi Gargiulo

**COMPARSA PRECOCE
O ABNORME DI SEGNI
E SINTOMI DI
DECADIMENTO
PSICO-FISICO**



RALLENTARE L' INVECCHIAMENTO





**“No treating illness but
supporting wellness”**

*Non trattamento di malattia, ma
supporto di uno stato di benessere*

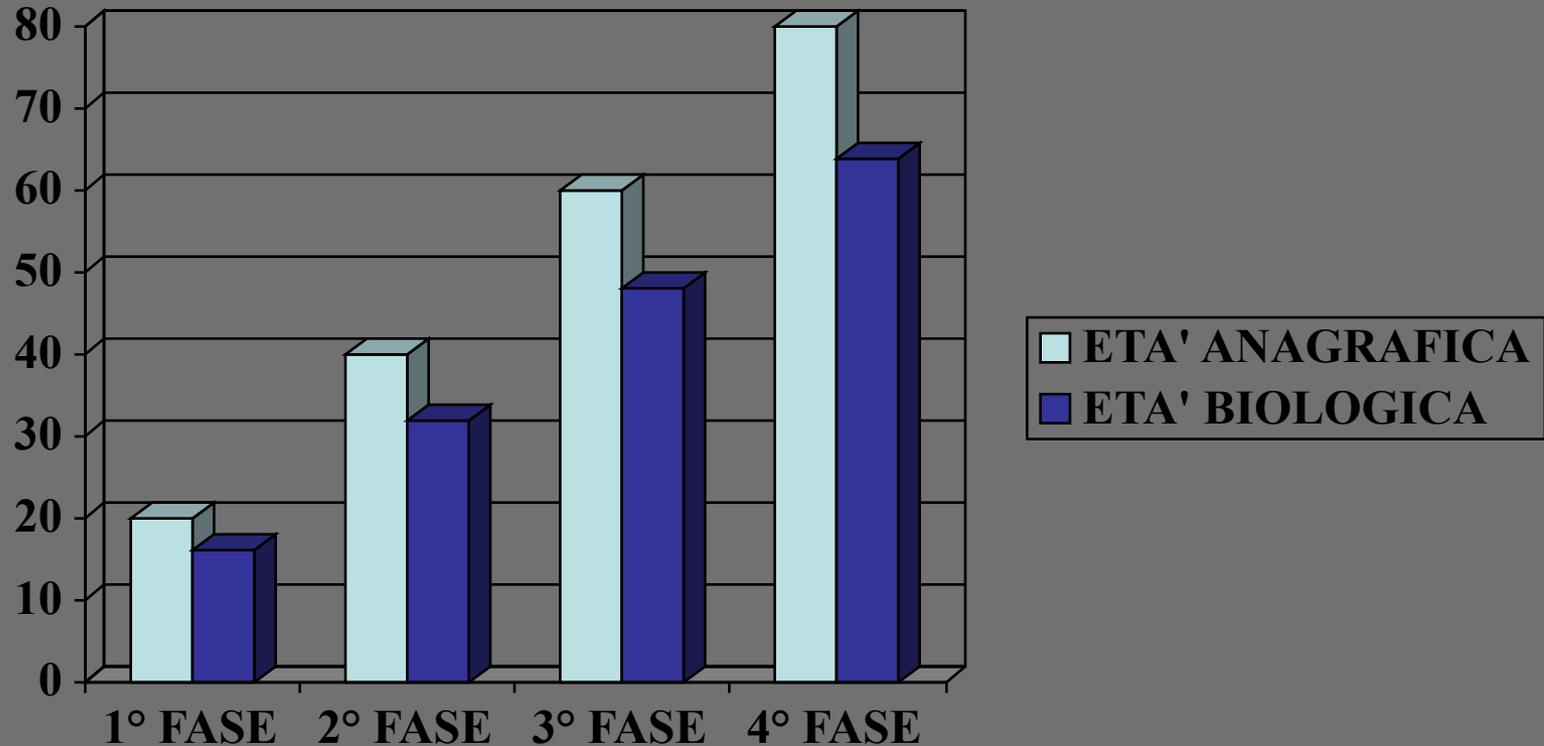


COMBATTERE L' INVECCHIAMENTO

- AUMENTANDO LE CAPACITA' DI DIFESA
- RIDUCENDO IL NUMERO DEGLI AGENTI DANNOSI
- OTTIMIZZANDO LE FUNZIONI DANNEGGIATE



RIDURRE L'ETA' BIOLOGICA PER RALLENTARE L'INVECCHIAMENTO





RALLENTARE L' INVECCHIAMENTO (RIDURRE L' ETA' BIOLOGICA)

- **AUMENTANDO**

le nostre capacità di difesa

(INTEGRAZIONE)

- **RIDUCENDO**

il numero dei fattori dannosi

(MODIFICA DELLO STILE DI VITA)

- **OTTIMIZZANDO**

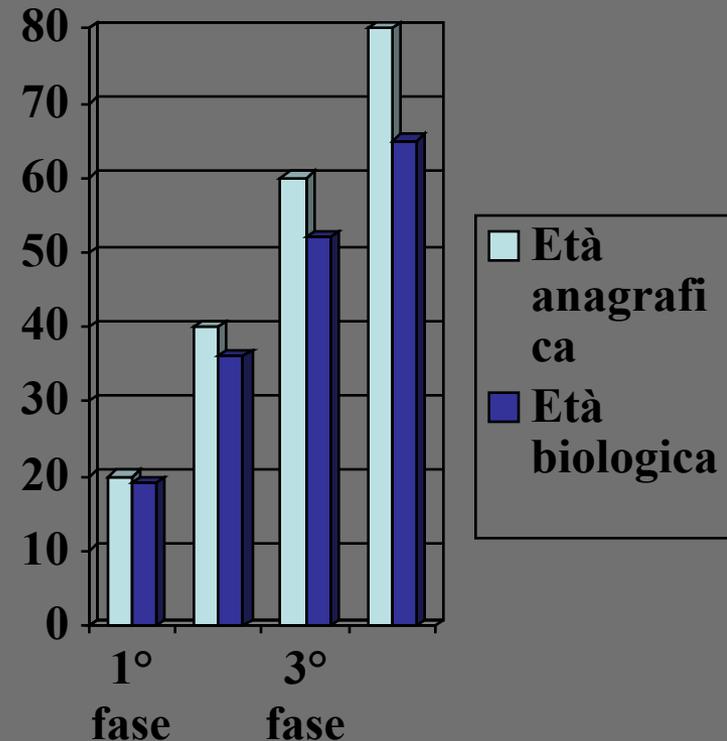
le funzioni del nostro organismo

(ENDOFARMACOLOGIA – ESOFARMACOLOGIA)



RALLENTARE L' INVECCHIAMENTO RIDUCENDO L' ETA' BIOLOGICA

- AUMENTANDO
le nostre difese
- RIDUCENDO
i fattori dannosi
- OTTIMIZZANDO
le funzioni danneggiate





“Ogni eccesso genera malattia”

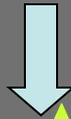
(Eschilo)

Pierluigi Gargiulo



Protocollo anti-aging A.R.P.A.

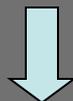
DIAGNOSI
(età biologica)



T E R A P I A

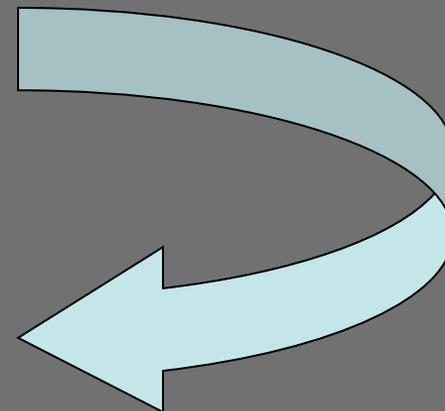


TERAPIA



CORREZIONE DEI PARAMETRI ALTERATI

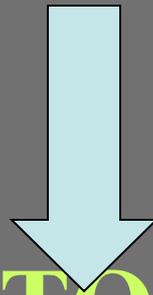
- **STILE DI VITA**
- **INTEGRAZIONI**
- **ENDOFARMACOLOGIA**
- **ESOFARMACOLOGIA**





ENDOFARMACOLOGIA

Somministrazione del
PRECURSORE



PRODOTTO FINALE

OTTIMIZZARE



LE FUNZIONI DEL NOSTRO ORGANISMO

ENDOFARMACOLOGIA

SOMMINISTRAZIONE
DEL

PRECURSORE



PRODOTTO FINALE

ESOFARMACOLOGIA

SOMMINISTRAZIONE
DEL



PRODOTTO FINALE



“Se trattiamo le persone per ciò che sono, esse rimarranno come sono. Ma se noi le trattiamo per ciò che potrebbero essere, e potrebbero diventare, esse diventeranno al meglio loro stesse”.



**“No treating illness but
supporting wellness”**

*Non trattamento di malattia, ma
supporto di uno stato di benessere*



“Se trattiamo le persone per ciò che sono, esse rimarranno come sono. Ma se noi le trattiamo per ciò che potrebbero essere, e potrebbero diventare, esse diventeranno al meglio loro stesse”.