

## Rassegna

# Obesità femminile e funzione riproduttiva

### RIASSUNTO

La prevalenza e l'incidenza dell'obesità è aumentata drammaticamente negli ultimi anni, in modo particolare nella popolazione femminile in età fertile.

L'obesità, in particolar modo quella viscerale, è associata a una serie di problemi ginecologici. La ridotta fertilità spesso osservata in questi casi è determinata dalla presenza di un iperandrogenismo funzionale associato a iperinsulinemia con conseguente insulino-resistenza. Nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico, la presenza di obesità, riscontrabile nel 40-50% dei casi, determina un iperandrogenismo cui si associa una anovulazione cronica attraverso un meccanismo che implica la iperstimolazione insulino-mediata della steroidogenesi ovarica.

La gravidanza nelle donne obese deve essere considerata come una gravidanza ad alto rischio, infatti, in queste donne è aumentata l'incidenza di ipertensione e di diabete gestazionale, la frequenza di macrosomia è elevata come pure quella di taglio cesareo; alcuni studi, inoltre, segnalano anche una elevata frequenza di mortalità perinatale.

L'obesità è correlata anche a un rischio aumentato di cancro al seno e dell'endometrio.

È quindi importante che nelle donne obese non solo vengano adottati gli approcci diagnostici e terapeutici più corretti nei confronti di tali condizioni, ma anche che si instaurino programmi di prevenzione che mirino all'ottenimento di un calo ponderale adeguato in tali donne.

### SUMMARY

*Obesity and reproductive function in women*

*The prevalence and incidence of obesity have strikingly increased in the last years, especially among fertile women.*

*Obesity, and visceral obesity in particular, is associated with a series of gynaecological problems. The reduced fertility which can be often found in these cases is determined by the presence of functional hyperandrogenism associated to hyperinsulinaemia with a consequent insulin-resistance. In women with a polycystic ovary syndrome, the presence of obesity, detected in 40-50% of the cases, determines hyperandrogenism associated with chronic*

## A. Lapolla, M.G. Dalfrà

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Cattedra di Malattie del Metabolismo, Università degli Studi di Padova

Corrispondenza: prof.ssa Annunziata Lapolla,  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche,  
Cattedra di Malattie del Metabolismo, via Giustiniani 2,  
35100 Padova  
e-mail: annunziata.lapolla@unipd.it

G It Diabetol Metab 2007;27:16-22

*Pervenuto in Redazione il 16-6-2006*

*Accettato per la pubblicazione il 19-12-2006*

Parole chiave: obesità, malattie ginecologiche, iperandrogenismo, insulino-resistenza, diabete, gravidanza

Key words: obesity, gynaecological diseases, hyperandrogenism, insulin resistance, diabetes, pregnancy

*anovulation through a mechanism implying the insulin-mediated hyperstimulation of the ovarian steroidogenesis.*

*Pregnancy in obese women has to be considered as a high-risk pregnancy, since in these women the incidence of hypertension and gestational diabetes is increased, and the frequency of macrosomia and caesarian section is elevated; in addition, some studies also indicate an elevated frequency of perinatal mortality. Obesity is correlated to an increased risk of breast and endometrial cancer, too. In obese women it is therefore essential not only to adopt the right diagnostic and therapeutic approaches against such conditions, but also to start prevention programmes aiming at an adequate weight loss.*

## Introduzione

L'obesità è in rapido aumento nelle donne, soprattutto in età fertile, in tutto il mondo. Negli Stati Uniti la prevalenza delle donne in sovrappeso e obese nella fascia di età compresa tra i 18 e i 49 anni è del 44%<sup>1</sup>; uno studio svedese mostra che la frequenza di obesità è aumentata dal 9% nel 1980/1981 al 12% nel 1996/1997 con un aumento proporzionalmente più elevato nella fascia di età 16-44 anni nella quale la prevalenza del sovrappeso è addirittura raddoppiata<sup>2</sup>.

Le donne obese, oltre ad avere le complicanze dell'obesità che interessano anche gli uomini, hanno anche alcune problematiche legate all'apparato genitale e alla funzione riproduttiva. Tali problemi cominciano alla pubertà con la possibile comparsa di amenorrea e infertilità, si manifestano nel corso della vita, compresa la menopausa, con la più elevata frequenza di cancro dell'endometrio e della mammella e si verificano anche durante la gravidanza che può essere complicata da ipertensione, diabete gestazionale (GDM) e outcome fetale negativo (Tab. 1).

Questa rassegna vuole fare il punto sugli effetti che l'obesità e il diabete associato all'obesità determinano sulla vita riproduttiva della donna.

## Infertilità

Le donne obese hanno un'elevata frequenza di amenorrea e infertilità. Nel *Nurses Health Study* le donne con un BMI > 30 mostravano un rischio 2,7 volte più elevato di infertilità rispetto alle donne in normopeso<sup>3</sup>; l'associazione con il fumo determinava un ulteriore aumento del rischio<sup>4</sup>.

L'incidenza di obesità nelle donne con amenorrea secondaria è 4-5 volte più elevata rispetto alle donne non obese<sup>5</sup>. Se consideriamo poi l'infertilità da alterazioni dell'ovulazione il rischio relativo è di 2,1 in donne con peso > 120% del peso ideale<sup>6</sup> e dell'1,7 in donne con BMI > 24<sup>7</sup>.

Sfortunatamente l'obesità ha un impatto negativo anche sul trattamento dell'infertilità; le donne obese trattate per infertilità hanno un tasso di gravidanze minore rispetto alle donne normopeso, inoltre, dopo il trattamento di fertilizzazione il rischio di interruzione spontanea di gravidanza è molto elevato<sup>8</sup>. D'altra parte alcuni studi hanno evidenziato che il calo di peso ha un effetto positivo sul concepimento<sup>9</sup>.

Gli studi che hanno comparato il profilo ormonale delle donne obese con amenorrea a quello delle donne con mestruazioni regolari hanno evidenziato che le alterazioni ormonali più importanti sono l'inappropriata secrezione di gonadotropine, la riduzione della globulina legante gli ormoni sessuali (*sex hormone binding globulin*, SHBG), l'iperandrogenismo, l'aumentata aromatizzazione periferica degli androgeni in estrogeni.

## Sindrome dell'ovaio policistico

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è un disordine endocrino che colpisce il 5-10% delle donne in età riprodut-

**Tabella 1** Condizioni associate all'obesità.

Generali
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cancro endometrio</li> <li>- Cancro mammella</li> <li>- Amenorrea</li> <li>- Alterazioni dell'ovulazione</li> <li>- Sindrome dell'ovaio policistico</li> </ul>
Gravidanza
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diabete gestazionale</li> <li>- Ipertensione</li> <li>- Preeclampsia</li> <li>- Taglio cesareo</li> </ul>
Prodotto del concepimento
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spina bifida</li> <li>- Macrosomia</li> <li>- Distocia di spalla</li> <li>- Frattura clavicola</li> <li>- Paralisi di Erb</li> <li>- Aumento mortalità perinatale</li> </ul>
Menopausa
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sindrome metabolica</li> <li>- Malattia cardiovascolare</li> </ul>

tiva<sup>10</sup>. Nella primitiva descrizione di Stein e Leventhal la PCOS era caratterizzata dalla presenza di ovaie aumentate di volume, contenenti numerose cisti subcapsulari, da amenorrea e irsutismo<sup>11</sup>. La definizione più recente definisce la PCOS come una sindrome caratterizzata da anovulazione cronica, irregolarità mestruali (amenorrea, oligomenorrea), iperandrogenismo sia clinico con acne, irsutismo, perdita di capelli, seborrea, sia biochimico con aumento delle concentrazioni plasmatiche di androgeni ovarici e/o surrenalici; la corretta diagnosi di tale sindrome prevede, inoltre, l'esclusione di altri disordini endocrini quali la sindrome di Cushing, l'iperplasia surrenalica, l'iperprolattinemia, le malattie della tiroide, le neoplasie producenti androgeni. Questi criteri diagnostici adottati nel 1990 dalla *National Institute of Health Consensus Conference* sulla PCOS<sup>12</sup> non richiedono, quindi, la presenza di un ovaio policistico per la diagnosi; infatti l'introduzione dell'ecografia ad alta risoluzione ha messo in evidenza che il 20% delle donne sane ha alterazioni ovariche tipiche dell'ovaio policistico e che solo alcune di esse mostrano i segni di iperandrogenismo caratteristici della sindrome<sup>13</sup>. Inoltre, l'iperandrogenismo può essere presente anche senza il riscontro di ovaie policistiche<sup>14</sup> (Tab. 2). Sebbene l'eziologia di questa sindrome non sia ancora completamente chiara, ci sono evidenze concrete di una componente genetica: la PCOS potrebbe essere il risultato dell'espressione di geni che determinano una disregolazione dell'enzima chiave della steroidogenesi androgenica, la P450c17<sup>15</sup> o di geni che si esprimono in presenza di una vita sedentaria o di un eccesso di alimentazione<sup>16</sup>.

L'obesità è presente in circa il 50% dei casi di PCOS<sup>17</sup>; le dif-

ferenze nelle manifestazioni cliniche tra pazienti con PCOS obese e non obese sono soprattutto quantitative, nel senso che l'obesità contribuisce ad amplificare l'iperandrogenismo e il tasso di infertilità e di cicli anovulatori<sup>17</sup>.

I meccanismi fisiopatologici attraverso i quali l'obesità contribuisce alle manifestazioni cliniche della PCOS sono correlati all'iperinsulinemia che a sua volta è determinata dall'insulino-resistenza. Sebbene l'insulino-resistenza sia presente anche nelle pazienti con PCOS non obese essa è più marcata nelle donne obese<sup>18</sup>.

Nelle donne con PCOS l'ovaio rimane sensibile all'azione dell'insulina nonostante la resistenza periferica alla stessa. L'iperinsulinemia altera la funzione ovarica e la morfologia ovarica stimolando la produzione di androgeni agendo sulle cellule della teca ovarica sia direttamente mediante l'attivazione del citocromo P450c17 sia in sinergia con le gonadotropine, potenziando in particolare l'azione dell'ormone luteinizzante (LH). L'insulina inoltre attiva il sistema IGF (*insulin growth factor*) dell'ovaio, importante regolatore della sintesi ovarica di androgeni e fattore di crescita, inducendo l'espressione dei recettori ovarici dell'IGF1 e inibendo la produzione epatica della proteina 1 di legame dell'IGF1 (IGFBP1); essa, infine, inibisce la produzione epatica di SHBG con conseguente aumento del testosterone libero; tutte queste alterazioni ben spiegano le modificazioni dell'ovaio con la formazione delle cisti e la sintomatologia caratteristica della PCOS (Fig. 1)<sup>19</sup>.

La PCOS è, quindi, caratterizzata da infertilità con ridotta frequenza di gravidanze rispetto ad altri disordini anovulatori, aumentato rischio di iperstimolazione ovarica e gravidanze multiple, aumentato rischio di aborto<sup>20</sup> e da una serie di alterazioni metaboliche correlate all'insulino-resistenza<sup>21,22</sup>. In particolare, le alterazioni metaboliche più frequenti che si associano alla PCOS sono l'aumentato rischio di diabete gestazionale, di IGT e diabete tipo 2, la presenza di dislipidemia con bassi livelli di colesterolo HDL, elevati livelli di colesterolo delle VLDL, delle LDL e di trigliceridi, l'aumentato rischio cardiovascolare<sup>21-25</sup>. In questo contesto è utile ancora sottolineare come la presenza di obesità aggrava le manifestazioni cliniche della sindrome e amplifica la frequenza delle complicanze metaboliche<sup>18</sup>. D'altra parte è stato dimostrato che nelle pazienti obese con PCOS la perdita di peso di almeno il 5% porta a un'aumentata frequenza di cicli ovulatori, di concepimento e a una riduzione della frequenza di aborti<sup>26</sup>.

Da ciò emerge che le donne con PCOS, e soprattutto quelle obese, devono essere considerate ad alto rischio di sindrome metabolica e in tal senso devono essere monitorate e trattate<sup>27</sup>.

**Tabella 2** Criteri diagnostici della PCOS.

**NICHD 1990**

- Iperandrogenismo
- Anovulazione cronica
- Esclusione di altri disordini

I criteri NICHD identificano le donne con rischio metabolico. L'80-90% delle donne con oligomenorrea ha PCOS.

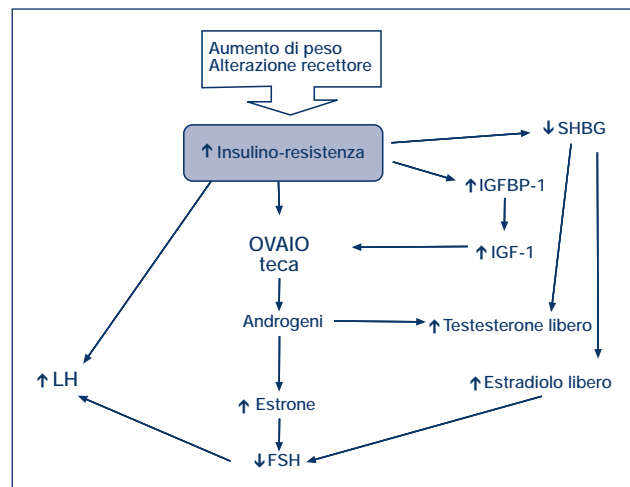


Figura 1 Correlazioni endocrino-metaboliche nella PCOS.

## Obesità e neoplasia dell'endometrio

La frequenza del cancro dell'endometrio, la neoplasia ginecologica più frequente nelle donne dopo il cancro della mammella, è notevolmente aumentata negli ultimi anni, soprattutto nelle società industrializzate<sup>28</sup>. Una serie di studi ha evidenziato che l'obesità, nelle donne sia in pre- sia in menopausa, si associa a un aumento del rischio di tale neoplasia di 2-5 volte<sup>28,29</sup>. Mentre alcuni studi riportano un incremento di rischio lineare con l'aumento del BMI, altri<sup>30</sup>, invece, evidenziano un effetto soglia con un incremento del rischio solo nelle donne obese (BMI > di 30)<sup>29</sup>.

Si ritiene che l'eccesso di peso influenzi il rischio di sviluppo del cancro dell'endometrio attraverso una modifica del metabolismo ormonale. Il cancro dell'endometrio si svilupperebbe quale risultato dell'effetto mitogeno degli estrogeni quando essi non sono sufficientemente controbilanciati dall'azione del progesterone<sup>31</sup>. In tale contesto assume, inoltre, notevole importanza l'iperandrogenismo ovarico che potrebbe essere il meccanismo che mette in relazione lo stile di vita con il cancro dell'endometrio<sup>32</sup>.

Nelle donne in premenopausa l'iperandrogenismo ovarico aumenta il rischio di tale neoplasia poiché determina una anovulazione cronica e un deficit di progesterone. Dopo la menopausa, quando i livelli di progesterone sono bassi, l'eccesso di peso può determinare un aumento dei livelli plasmatici di precursori degli androgeni che a loro volta causano un aumento dei livelli di estrogeni attraverso l'aromatizzazione degli androgeni nel tessuto adiposo e ciò contribuisce allo sviluppo del cancro dell'endometrio<sup>31</sup>.

L'iperproduzione androgenica ovarica può essere determinata dall'interazione tra l'iperinsulinismo, correlato all'obesità, e fattori genetici predisponenti allo sviluppo di iperandrogenismo ovarico<sup>33</sup>.

L'iperinsulinismo cronico è quindi un importante fattore di rischio di cancro dell'endometrio. L'insulina agisce a livello dell'endometrio dove stimola la produzione della neoplasia riducendo i livelli di IGFBP-1 e incrementando l'attività dell'IGF-1<sup>34</sup>.

Inoltre l'insulina può aumentare lo sviluppo della neoplasia attraverso il legame con i recettori per l'insulina presenti nell'endometrio<sup>35</sup> (Fig. 2). Inoltre, l'iperinsulinismo cronico è un fattore chiave per lo sviluppo dell'iperandrogenismo ovarico che si associa ad anovulazione e deficit di progesterone. A riprova di ciò è la considerazione che nella PCOS, in cui l'iperinsulinismo è un importante fattore patogenetico, il rischio di cancro dell'endometrio è aumentato di circa 5 volte<sup>36</sup>.

## Obesità e neoplasia della mammella

Il rischio di cancro della mammella è aumentato del 50% nelle donne obese<sup>37</sup>. Tale aumentato rischio è correlato all'eccesso di estrogeni determinato da una aromatizzazione degli androgeni nel tessuto adiposo. Tale rischio, inoltre, è collegato soprattutto alla obesità di tipo viscerale<sup>38</sup>.

I fattori in causa sono essenzialmente due<sup>39</sup>: l'aumento dei livelli di estradiolo dovuti all'aromatizzazione dell'eccesso di androgeni circolanti accompagnati a elevati livelli di estradiolo libero, determinati dalla riduzione della SHBG; la stimolazione diretta del tessuto mammario da parte degli androgeni attraverso il legame ai recettori specifici e l'azione sinergica tra gli steroidi sessuali e l'IGF1 che determina la proliferazione del tessuto mammario.

In questo contesto anche l'insulina può giocare un ruolo attraverso la stimolazione dell'IGF1 a livello del tessuto mammario<sup>40</sup>. La neoplasia della mammella nelle donne obese si presenta con caratteristiche peculiari quali un più elevato livello di sdifferenziazione, di proliferazione e di grandezza, la presenza di metastasi linfonodali più voluminose, la ridotta sopravvivenza<sup>41</sup>.

## Obesità e gravidanza

La gravidanza nelle donne obese è gravata da una serie di complicanze che interessano sia la madre sia il prodotto del concepimento, complicanze correlate sia direttamente all'eccesso ponderale sia alla situazione di insulino-resistenza che spesso caratterizza l'obesità.

A tale proposito lo studio recente di Cedergen et al. è molto indicativo, soprattutto per la numerosità dei casi che sono stati valutati. Gli autori hanno raccolto i dati relativi a 972.275 gravidanze occorse in Svezia tra il 1992 e il 2002, suddivise in base al loro BMI. Dai risultati dell'analisi è emerso come la preeclampsia, il taglio cesareo, la distocia di spalla, il parto pretermine, la macrosomia, il distress respiratorio e la mortalità neonatale, aumentino progressivamente all'aumentare del BMI e questo è evidente soprattutto nelle donne con obesità grave cioè con BMI superiore a 40 (Tab. 3)<sup>42</sup>. In questa analisi non erano state escluse le donne con diabete gestazionale. Tali dati sono stati confermati da quelli di Kumari in un numero minore di donne con obesità grave dalle quali sono state escluse le donne che avevano sviluppato in corso di gravidanza ipertensione gestazionale e/o diabete gestazionale<sup>43</sup>. Più recentemente, inoltre, Ricart et al.<sup>44</sup>, in uno studio retrospettivo che ha preso in considerazione 9270 gravide, hanno messo in evidenza che le donne con obesità hanno un rischio maggiore rispetto alle non obese di avere ipertensione in gravidanza, taglio cesareo, parto pretermine, macrosomia, e che tale rischio è maggiore di quello collegato alla occorrenza di diabete gestazionale: tali dati rivestono notevole importanza in termini di impatto di popolazione.

L'obesità è anche un fattore di rischio importante per lo sviluppo del diabete gestazionale, come dimostrato da una serie di studi<sup>45,46</sup> e in questo contesto quello che è interessante è che quando le due condizioni si sommano le complicanze in gravidanza aumentano. Uno studio recente di Langer ha evidenziato che in donne con diabete gestazionale obese l'ottenimento del buon controllo glicemico si accompagna a una riduzione degli outcome negativi materni e fetali solo se il buon controllo viene raggiunto con la terapia insulinica<sup>47</sup>.

Ma sicuramente il dato più allarmante è quello relativo al rischio di malformazioni. Garcia-Patterson et al.<sup>48</sup>, in uno studio che ha coinvolto 2060 donne con diabete gestazionale, hanno messo in evidenza che sia la severità del diabete sia l'obesità sono predittori di malformazioni maggiori, tra le

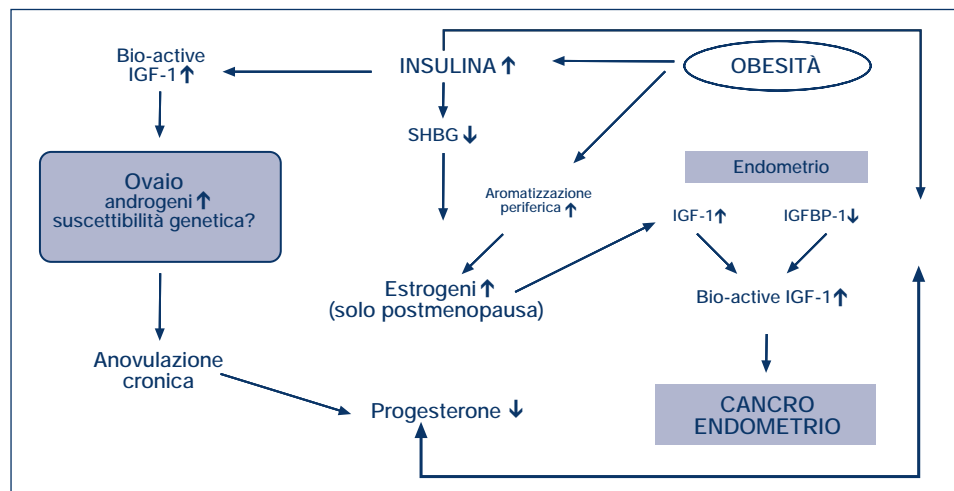


Figura 2 Ormoni endogeni e sviluppo del cancro dell'endometrio.

**Tabella 3** Complicanze della gravidanza<sup>42</sup>.

	Controlli %	BMI 29,1-35		BMI 35,1-40		BMI > 40	
		%	OR	%	OR	%	OR
Preeclampsia	1,4	2,8	2,62	3,4	3,9	3,5	4,82
Nati morti (> 28 sg)	0,3	0,5	1,79	0,6	1,99	0,8	2,79
Parto cesareo	10,9	16,7	1,76	21,5	2,32	24,2	2,69
Distocia di spalla	0,1	0,3	2,14	0,4	2,82	0,4	3,14
Parti pretermine < 37 sg	4,5	5,4	1,22	6,4	1,48	7,7	1,85
Parti pretermine < 32 sg	0,6	0,8	1,45	1,1	1,95	1,3	2,32
Distress fetale	2,0	2,7	1,61	3,5	2,13	3,9	2,52
Macrosomia (> 4000 g)	3,3	7,3	2,15	9,6	3,03	11,3	3,55
Mortalità neonatale	0,1	0,1	1,59	0,3	2,09	0,4	3,41

OR (odd ratio) aggiustato per età, parità, fumo in epoca precoce di gravidanza, anno di nascita.  
Sg: settimane di gestazione.

quali soprattutto le cardiovascolari, ma che l'obesità è il predittore maggiore (Tab. 4). Risultati simili sono stati evidenziati recentemente da Martines-Frias et al.<sup>49</sup>.

I meccanismi che legano l'obesità al rischio di malformazioni non sono del tutto chiari: è possibile che questo sia determinato da un eccessivo passaggio al feto di nutrienti che si rivelano embriotossici, attraverso un meccanismo di stress ossidativo, questo spiegherebbe perché GDM e obesità assieme determinano tale rischio<sup>50</sup>. Alternativamente, l'insulina si è dimostrata teratogena in embrioni di pollo<sup>51</sup> e l'iperinsulinismo, caratteristico di molte situazioni di obesità, potrebbe giocare un ruolo.

È noto che il diabete gestazionale non solo è correlato a un aumento della morbilità materna e fetale durante la gravidanza, ma si associa anche a una aumentata frequenza di sviluppo di diabete di tipo 2 dopo la gravidanza<sup>52</sup>. In questo contesto è interessante sottolineare che quando al pregresso diabete gestazionale si associa la condizione di obesità il

rischio di sviluppo di diabete tipo 2 post-parto aumenta notevolmente, come documentato dai vecchi studi di O'Sullivan<sup>53</sup> e più recentemente dallo studio di Lobner et al.<sup>54</sup>. Gli autori, in 270 gravide con pregresso GDM, hanno evidenziato un rischio di sviluppo di diabete di tipo 2, dopo 8 anni dal parto, del 50,1% nelle donne obese (BMI > 30) e del 34,6% nelle donne non obese.

Anche lo sviluppo di sindrome metabolica è più frequente nelle donne con diabete gestazionale obese rispetto alle non obese: Albareda et al., in 262 donne con pregresso diabete gestazionale, dopo 5 anni dalla gravidanza, hanno evidenziato una frequenza di sindrome metabolica del 2,9% nelle donne non obese (BMI < 30) e del 44,2% nelle donne obese<sup>55</sup>.

## Obesità e menopausa

La menopausa è definita come l'assenza delle mestruazioni per almeno 12 mesi consecutivi e si caratterizza per la riduzione dei livelli degli ormoni ovarici con il conseguente incremento delle gonadotropine.

La menopausa di solito si accompagna a un incremento di peso con una redistribuzione del grasso corporeo che determina un'accumulo di grasso a livello addominale causato dal deficit di estrogeni i quali, come è noto, determinano un accumulo di grasso a livello gluteo-femorale<sup>56</sup>. L'accumulo di grasso a livello viscerale è risaputo essere il maggiore determinante della sindrome metabolica<sup>57</sup>.

Il passaggio dalla fase di premenopausa alla menopausa si associa alla comparsa di molte alterazioni caratteristiche della sindrome metabolica quali l'aumento di grasso corporeo a livello addominale, lo shift verso un profilo lipidico aterogeno con aumento delle LDL, dei trigliceridi e delle lipoproteine piccole e dense, e la riduzione delle HDL, l'aumento dei livelli di glucosio e insulina. La comparsa di questi fattori di rischio può essere il risultato diretto della carenza ormonale caratteristica della menopausa o, alternativamente, il risultato metabolico conseguente alla redistribuzione del grasso a livello centrale in

**Tabella 4** BMI pregravidico e malformazioni nel diabete gestazionale<sup>48</sup>.

BMI	15,4-21,9 OR CI (95%)	22-24,7 OR CI (95%)	24,8-47 OR CI (95%)
Maggiori (1 o +)	1,00	2,54 (1,28-5,02)	2,67 (1,36-5,27)
Cardiache	1,00	19,67 (2,61-148,08)	5,58 (0,68-46,00)
App. urinario	1,00	1,47 (0,24-8,80)	5,22 (1,15-23,74)
Scheletriche	1,00	2,6 (0,96-7,03)	
Minori (1 o +)	1,00	1,60 (0,99-2,57)	1,45 (0,90-2,35)

OR: odd ratio; CI: intervallo di confidenza.

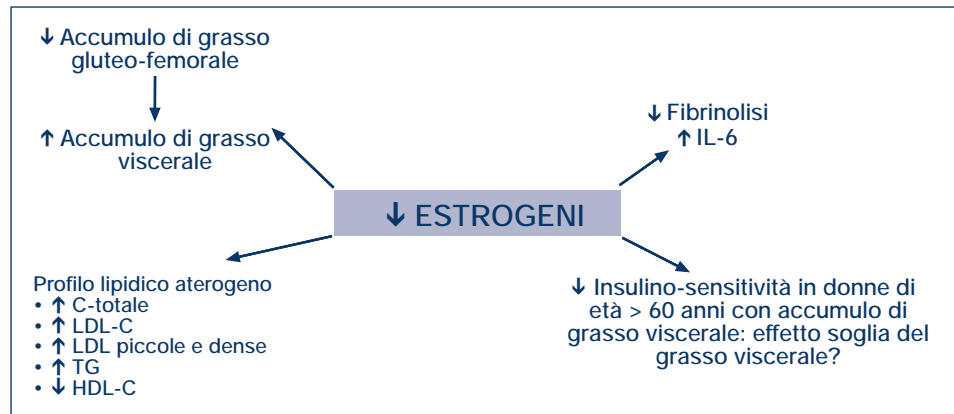


Figura 3 Menopausa e sindrome plurimetabolica.

conseguenza del deficit di estrogeni (Fig. 3). Non è ancora chiaro se la menopausa aumenta il rischio cardiovascolare in tutte le donne o solo in quelle che sviluppano le alterazioni caratteristiche della sindrome plurimetabolica; quello che è comunque da sottolineare è che in tale periodo della donna la sindrome metabolica e il rischio cardiovascolare vanno attentamente valutati, soprattutto nelle donne obese<sup>68</sup>.

## Conclusioni

L'obesità è un fattore di rischio importante nel determinismo di una serie di patologie ostetrico-ginecologiche. Infatti, dalla pubertà alla menopausa ci sono numerose situazioni in cui la presenza di obesità determina patologie e/o complica quelle già presenti. Questo va tenuto presente, in un contesto, quale quello odierno, in cui la frequenza dell'obesità risulta drammaticamente in aumento, in modo da stabilire non solo gli approcci diagnostici e terapeutici più corretti di tali condizioni, ma anche e soprattutto per mettere a punto adatte strategie di prevenzione.

## Bibliografia

1. WHO. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Report of a WHO Consultation on obesity, 3-5 June. WHO Geneva 1997.
2. Lissner L, Johansson SE, Qvist J, Rossner S, Wolk A. *Social mapping of the obesity epidemic in Sweden*. Int J Obes Relat Metab Disord 2000;24:801-5.
3. Lake JK, Power C, Cole TJ. *Women's reproductive health: the role of body mass index in early and adult life*. Int J Obes Relat Metab Disord 1997;21:432-8.
4. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA et al. *Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder*. Am J Obstet Gynecol 1994;171:171-7.
5. Rogers J, Mitchell GW. *The relation of obesity to menstrual disturbances*. N Engl J Med 1952;247:53-5.
6. Green BB, Weiss NS, Danling JR. *Risk of ovulatory infertility in relation to body weight*. Fertil Steril 1998;50:721-6.

7. Rich-Edwards JW, Manson JE, Goldman MB. *Body mass index at age 18 years and the risk of subsequent ovulatory infertility*. Am J Epidemiol 1992;5:247-50.
8. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. *Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI*. Acta Obstet Gynecol Scand 2000;79:43-8.
9. Clark AM, Thornley B, Tomlinson L, Galletley C, Norman RJ. *Weight loss in obese infertile women results in improvement in reproductive outcome for all forms of fertility treatment*. Hum Reprod 1998;13:1502-5.
10. Franks S. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 1995;333:853-61.
11. Stein IF, Leventhal ML. *Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries*. Am J Obstet Gynecol 1935;29:181-91.
12. Zawadzki JK, Dunaif A. *Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: towards a rationale approach*. In: Dunaif A, Givens JR, Hasetline FP, eds. *Polycystic ovary syndrome. Current Issues in Endocrinology and Metabolism*. Boston MA: Blackwell Scientific 1992, pp. 377-84.
13. Polson DW, Adams J, Wadsworth J, Franks S. *Polycystic ovaries – a common finding in normal women*. Lancet 1988;1:870-2.
14. Wentz AC, White RI, Migeon CJ. *Differential ovarian and adrenal vein catheterisation*. Am J Obstet Gynecol 1976;125:1000-7.
15. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL. *Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion*. Endocr Rev 1995;16:322-53.
16. Holte J. *Polycystic ovary syndrome and insulin-resistance: thrifty genes struggling with over-feeding and sedentary life style?* J Endocrinol Invest 1998;21:589-601.
17. Talbott E, Guzick D, Clerici A, Berga S, Detre K, Weiner K et al. *Coronary heart disease risk factors in women with polycystic ovary syndrome*. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1995;15:821-6.
18. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L. *Pathogenesis of polycystic ovary syndrome. What is the role of obesity?* Metabolism 2004;53:358-76.
19. Tschorozidou T, Overton C, Conway GS. *The pathophysiology of polycystic ovary syndrome*. Clin Endocrinol 2004;60:1-17.
20. Ehrmann DA. *Polycystic ovary syndrome*. N Engl J Med 2005;352:1223-36.
21. Buffingthon CK, Kitabchi AE. *Evidence for a defect in insulin metabolism in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome*. Metabolism 1994;43:1367-72.
22. Holte J, Bergh T, Berne C, Lithell H. *Serum lipoprotein lipid profile in women with the polycystic ovary syndrome: relation to*

- anthropometric, endocrine and metabolic variables. *Clin Endocrinol* 1994;41:463-71.
23. Ek I, Arner P, Ryden M. A unique defect in the regulation of visceral fat cell lipolysis in the polycystic ovary syndrome as an early link to insulin resistance. *Diabetes* 2002;51:484-92.
  24. Dunaif A, Graf M, Mandeli J, Laumas V, Dobrjansky A. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acanthosis nigricans, impaired glucose tolerance and/or hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;65:499-507.
  25. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A. Prevalence and predictors of risk of type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome. A prospective controlled study in 254 affected women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:165-9.
  26. Kiddy DS, Hamilton-Fairley D, Bush A, Short F, Anayaoku V, Reed MJ et al. Improvement in endocrine and ovarian function during dietary treatment of obese women with polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol* 1992;38:105-11.
  27. Moran L, Norman RJ. Understanding and managing disturbances in insulin metabolism and body weight in women with polycystic ovary syndrome. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004;18:719-36.
  28. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay, Raymond L, Young J. *Cancer incidence in five continents*. IARC Sci Publ. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1997, n. 143, vol VII, pp. 1-1240.
  29. Vaino H, Bianchini F. *Weight control and physical activity*. IARC Handbook for cancer prevention. Lyon, France: IARC Press 2002, vol 6, pp. 1-315.
  30. Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. *Trends in cancer incidence and mortality*. IARC Sci Publ. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1993, pp. 1-806.
  31. Key TJ, Pike MC. The dose effect relationship between "unopposed" oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *J Cancer* 1998;57:205-12.
  32. Sherman ME. Theories of endometrial carcinogenesis: a multidisciplinary approach. *Mol Pathol* 2000;13:295-308.
  33. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2002;11:1531-43.
  34. Werner H, Leroith D. The role of the insulin-like growth factor system in human cancer. *Adv Cancer Res* 1996;68:183-223.
  35. Nagamani M, Stuart CA. Specific binding and growth-promoting activity of insulin in endometrial cancer cells in culture. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:6-12.
  36. Wild S, Pierpoint T, Jacobs H, McKeigue P. Long term consequences of polycystic ovary syndrome: results of a 31 year follow up study. *Hum Fertil* 2000;3:101-5.
  37. Tornberg SA, Carstensen JM. Relationship between Quetelet index and cancer of breast and female genital tract in 47000 women followed for 25 years. *Br J Cancer* 1994;69:358-61.
  38. DeWard F. Endocrine aspects of cancer, an epidemiologic approach. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:15-9.
  39. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD. Effect of family history, body fat distribution and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326:1323-9.
  40. Kaleko M, Rutter WJ, Miller AD. Over expression of the human IGF-I receptors promotes ligand-dependent neoplastic transformation. *Mol Cell Biol* 1990;10:464-73.
  41. Daling JR, Malone KE, Doody DR, Johnson LG, Gralow JR, Porter PL. Relation of body mass index to tumor markers and survival among young women with invasive ductal breast carcinoma. *Cancer* 2001;92:720-9.
  42. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2004;103:219-24.
  43. Kumari AS. Pregnancy outcome in women with morbid obesity. *Int J Obstet Gynecol* 2001;73:101-7.
  44. Ricart W, Lopez J, Mozas J, Pericot A, Sancho MA, Gonzales N et al. Body mass index has a greater impact on pregnancy outcomes than gestational hyperglycemia. *Diabetologia* 2005;48:1736-42.
  45. Lapolla A, Mazzon S, Marini S, Burattin G, Grella P, Fedele D. A screening programme for gestational diabetes in a North Mediterranean Area. *Diab Nutr Metab* 1995;8:33-41.
  46. Di Cianni G, Volpe L, Lencioni C, Miccoli R, Cuccuru I, Ghio A et al. Prevalence and risk factors for gestational diabetes assessed by universal screening. *Diab Res Clin Pract* 2003;12:131-7.
  47. Langer O, Yogev Y, Xenakis EMJ, Brustman L. Overweight and obese in gestational diabetes: the impact on pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:1768-76.
  48. Garcia-Patterson A, Erdozain L, Ginovart G, Adelantado JM, Cubero JM, Gallo G et al. In human gestational diabetes mellitus congenital malformations are related to pre-pregnancy body mass index and to severity of diabetes. *Diabetologia* 2004;47:509-14.
  49. Martinez-Frias ML, Frias JP, Bermejo E, Rodriguez-Pinilla E, Prieto L, Frias JL. Pre-gestational maternal body mass index predicts an increased risk of congenital malformations in infants of mothers with gestational diabetes. *Diabetic Medicine* 2005;22:775-81.
  50. Wentzel P, Thunberg L, Eriksson UJ. Teratogenic effect of diabetic serum is prevented by supplementation of superoxide dismutase and N-acetylcysteine in rat embryo culture. *Diabetologia* 1997;40:7-14.
  51. Landauer W. Rumplessness of chicken embryos produced by the injection of insulin and other chemicals. *J Exp Zool* 1945;98:65-77.
  52. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25:1862-6.
  53. O'Sullivan IB. Diabetes mellitus after GDM. *Diabetes* 1991;40:131-5.
  54. Lobner K, Knopff A, Baumgarten A, Mollenhauer U, Marienfeld S, Garrido-Franco M et al. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes* 2006;55:792-7.
  55. Albareda M, Caballero A, Badell G, Rodriguez-Espinosa J, Ordonez-Llanos J, deLeiva A et al. Metabolic syndrome at follow-up in women with and without gestational diabetes mellitus in index pregnancy. *Metab Clin Experiment* 2005;54:115-21.
  56. Poehlman Et, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: a controlled longitudinal study. *Ann Intern Med* 1995;123:673-5.
  57. Kannel WB, Cupples LA, Ramaswami R, Stokes JD, Kreger BE, Higgins M. Regional obesity and risk of cardiovascular disease; the Framingham Study. *Clin Epidemiol* 1991;44:183-90.
  58. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Endocrinol Metab* 2003;88:2404-11.