

SCUOLA POST-UNIVERSITARIA DI IPNOSI CLINICA E SPERIMENTALE

CENTRO ITALIANO DI IPNOSI CLINICO-SPERIMENTALE

C.I.I.C.S.

ISTITUTO FRANCO GRANONE

CORSO BASE DI IPNOSI CLINICA E COMUNICAZIONE IPNOTICA

ANNO 2016

**IPNOSI IN GINECOLOGIA PSICOSOMATICA:
PCOS e VULVODINIA**

RELATORE

Dott. Rocco Iannini

CANDIDATO

Dott.ssa Silvia Bariselli

A Guglielmo
per avermi accompagnato
in questo anno

*"Il medico a volte guarisce,
spesso solleva,
sempre consola"*

Sommario

INTRODUZIONE.....	5
LA MEDICINA PSICOSOMATICA	6
LA GINECOLOGIA PSICOSOMATICA.....	14
L'IPNOSI IN MEDICNA PSICOSOMATICA.....	16
LA METAFORA	18
LA VULVODINIA	20
LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO – PCOS –	26
CARATTERISTICHE CLINICHE.....	37
CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE	39
PCOS E GRAVIDANZA.....	41
CARATTERISTICHE PSICO-AFFETTIVE	42
TRATTAMENTO DELLA PCOS.....	45
CASO CLINICO 1	51
CASO CLINICO 2	54
CASO CLINICO 3.....	57
CONCLUSIONE.....	62
ABSTRACT (italiano)	63
ABSTRACT	63
BIBLIOGRAFIA.....	64

INTRODUZIONE

Numerosi disturbi ginecologici, nonché i più frequenti, tra cui la vulvodinia, la dispareunia, la dismenorrea, la cistite interstiziale, l'infertilità, l'amenorrea ipotalamica, PCOS, il sanguinamento uterino anomalo, la sindrome premestruale e i sintomi climaterici, le flogosi recidivanti sono profondamente influenzati dagli aspetti psicologici che agiscono sulla funzionalità endocrina. La pratica clinica e anche la letteratura ci insegnano che le terapie standard risultano spesso avere un limitato beneficio se, in concomitanza, non si propone di agire sull'aspetto di "adattamento allostatico" che caratterizza l'organismo di questi soggetti [1]. Nelle donne che soffrono di disturbi dell'apparato ginecologico, sono stati ripetutamente documentati diversi aspetti psicologici disfunzionali comprendenti disturbi del tono dell'umore, stress, sintomi depressivi e tratti di personalità ansiosa, mancato, seppur inconscio, adattamento ai cambiamenti della vita [2,3,4,5,6] con elevata frequenza se confrontate con donne asintomatiche. Gli organi genitali e tutte le patologie che sono in grado di alterare l'equilibrio dell'ambiente vulvo-vaginale esercitano un profondo impatto sulla qualità della vita sessuale femminile, non dimenticando che sono gli stessi organi genitali che rappresentano anche il luogo simbolico in cui i conflitti sessuali e relazionali ed eventi traumatici trovano modo di esprimersi. L'ipnosi, quindi, permettendoci di poter intervenire sulle relazioni tra la mente ed il corpo apportandone delle modificazioni in termini di riequilibrio può svolgere un ruolo importante nel trattamento di queste pazienti. Franco Granone (1911-2000) affermò che l'ipnosi è "uno squisito fenomeno psicosomatico, con le sue specifiche modalità di azione, soprattutto quando si tratta di quello autoindotto da monoideismi plastici intensamente vissuti, capaci di mettere in moto meccanismi biochimici, ormonali, peptidici enzimatici, a loro propri". In altre parole il soggetto in ipnosi, opportunamente orientato dal terapeuta, è in grado di modificare la produzione di numerosi neuropeptidi, inibendo la secrezione di sostanze patogene e, contemporaneamente, stimolando la sintesi di antagonisti che orientano verso la guarigione.

LA MEDICINA PSICOSOMATICA

Come recentemente riconosciuto dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, la salute non è solo assenza di malattia, ma “uno stato di completo benessere fisico, psichico e sociale”.

Il benessere è quindi qualcosa di ampio e dinamico: è vivere in armonia con noi stessi, rispettando i nostri ritmi e i nostri limiti; la progressiva diffusione di medicine e terapie non convenzionali testimonia, d'altro canto, la crescente necessità di uscire dal vicolo della settorializzazione, tipico della medicina positivista e meccanicista, per giungere a una concezione multidimensionale della vita e della salute, secondo il modello olistico.

La psicosomatica è indubbiamente una delle branche più interessanti e rappresentative di questa scienza della globalità. Essa non può porsi come un'ulteriore specializzazione da affiancare alle numerose già esistenti, ma deve porsi come un nuovo modo di fare medicina e in generale di affrontare il problema dei rapporti tra spirito e materia. La malattia è quindi una forma di espressione individuale, un messaggio da decodificare, è uno dei molteplici modi in cui il nostro corpo può comunicare.

Nata agli inizi del Novecento grazie agli impulsi provenienti dagli studi sulla psicologia del profondo, la psicosomatica moderna, arricchita dalle straordinarie intuizioni delle religioni e delle filosofie orientali e dalle recenti scoperte della fisica moderna, quantistica e sistemica, ha sviluppato una nuova concezione della salute.

La visione dell'uomo, secondo questo approccio, si fonda sia sul metodo medico scientifico che su un'interpretazione simbolica vasta e aperta degli eventi e degli “incidenti” corporei, considerati una preziosissima chiave di accesso all'essenza più profonda dell'individuo. Il termine “psicosomatica” richiama all'unità mente-corpo. In una visione olistica del mondo e dell'essere umano non si distingue più il sintomo fisico dalle dinamiche interiori che lo hanno portato a manifestarsi e l'interpretazione simbolica della malattia diventa un appassionante viaggio alla scoperta di sé e alla comprensione del perché di una malattia o di un disturbo. Il disagio interiore, le fasi di “crisi” richiamano a una “correzione del percorso” che non è più adeguato per consentire alla persona la realizzazione di sé e quindi la felicità e la salute, è richiesto dunque un cambiamento, un rinnovamento che non sempre la persona è disposta a riconoscere e attuare. La capacità di nuovi adattamenti e mutamenti nella vita è fondamentale, irrigidirsi in vecchie posizioni e comportamenti quando non sono più adatti alla realtà che ci troviamo a vivere, conduce a problemi più gravi rispetto alle difficoltà che potremmo incontrare “lasciandoci andare” per aprirci al nuovo con tutte le sue possibilità di crescita e rinnovamento. [7]

Lo stesso evento può essere vissuto da ognuno in modo del tutto diverso, e se non è sufficientemente digerito ed elaborato, trasformato e riconosciuto nel suo “significato”, può richiedere prepotentemente di essere “metabolizzato” attraverso sintomi che si manifestano in diverse parti del corpo. Due sono le accezioni della parola “psicosomatica”. In senso ristretto, con questo termine si intende quella branca della medicina che si occupa di disturbi organici che, non rivelando alla base una lesione anatomica o un difetto funzionale, sono riconducibili a un’origine psicologica.

In un’accezione più ampia, invece, la psicosomatica rimanda a una visione olistica che, superando il dualismo cartesiano mente-corpo, considera l’uomo un’unità in cui la malattia si manifesta a livello organico come sintomo e a livello psicologico come disagio.

La medicina psicosomatica ribalta, infatti, lo schema eziologico classico – che prevede la lesione dell’organo come causa della disfunzione, a sua volta causa della malattia – nello schema secondo cui il protrarsi di uno stress funzionale, che ha origine nella vita quotidiana dell’individuo, genera una disfunzione dell’organo che causa successivamente una lesione e infine sfocia nella malattia. Benché il termine psicosomatica nasca nel XIX secolo, tutta la storia del pensiero filosofico e della medicina antica è permeata dalla questione della separazione tra anima e corpo (dualismo) o di una loro sostanziale identità (monismo). L’opportunità di un approccio psicosomatico in medicina era noto allo stesso Platone, che nel *Carmide* scriveva: *“Forse anche tu sai per aver udito dei bravi medici se per esempio ci va uno con male agli occhi, gli dicono che non si può cominciare a sanare gli occhi soli, ma che bisognerebbe curare anche la testa se si vuole guarire gli occhi; e dicono ancora che è un’assurdità pensare di curare la testa per se stessa senza tenere conto dell’intero corpo. Così cercano di curare e sanare la parte applicando un regime all’intero corpo. Il nostro Zalmosside (eroe della mitologia tracia), che è un dio, vuole che come non si deve cominciare a sanare gli occhi senza tenere conto del capo, né il capo senza il corpo, così neppure si deve cominciare a sanare il corpo senza tenere conto dell’anima, anzi questa sarebbe proprio la ragione per cui tante malattie la fan franca ai medici greci, perché essi trascurano il tutto di cui invece dovrebbero prendersi cura, quel tutto che è malato e dunque non può guarire in una parte. Il male o il bene non irrompe nel corpo e in tutto l’uomo se non dall’anima, dalla quale tutto proviene, come dalla testa proviene tutto ciò che corre agli occhi; così che si deve cominciare a curare soprattutto quella, se si vuole che la testa e le altre parti del corpo stiano bene.”*

Anche Ippocrate, considerato il padre della medicina occidentale e vissuto tra il V e il IV secolo a.C., affermava che tutte le funzioni organiche sono influenzate dalle passioni. Secondo le sue teorie, le emozioni possono alterare gli equilibri fisiologici del corpo e indurre patologie, in quanto “gli organi ubbidiscono ai sentimenti”.

Ippocrate elaborò metodi che, diversamente da quelli dei suoi predecessori, risentivano in minor misura dell'animismo o delle altre dottrine religiose. Nella cura e nel trattamento delle malattie, egli fece affidamento soprattutto su un'attenta osservazione clinica e sulla stretta collaborazione tra medico e paziente. Il profilo psicologico di una persona era così strettamente legato alla struttura fisica e di conseguenza certi tratti di temperamento venivano tipicamente associati a relativi gruppi caratteristici di malattie. Aristotele (vissuto dal 384 al 322 a.C.), adottando una prospettiva analoga a quella di Ippocrate, basò le proprie ricerche sulla classificazione naturalistica e sull'osservazione empirica. Un'importante parte della sua ontologia e tassonomia era basata su un sistema di classificazione che combinava ciò che egli definiva le quattro qualità primarie (caldo, freddo, umido, secco) con le quattro sostanze o elementi (aria, fuoco, terra, acqua). Era considerata importante non tanto la fisiologia dell'organismo quanto la sua descrizione anatomica.

Nello stesso solco teorico e condividendo la dottrina dei quattro umori, Galeno di Pergamo, vissuto all'incirca dal 131 al 200 d.C., aveva notato la correlazione tra malattia e profilo emotivo, rilevando una maggiore incidenza di tumori in donne affette da melanconia rispetto a quelle sanguigne. Ciò lo portava a postulare una dottrina della specificità, secondo la quale specifici tipi di personalità sono correlati a specifiche predisposizioni a certe malattie. La stessa psicoanalisi nasce dal confronto con un problema psicosomatico: quello della sintomatologia organica dell'isteria e della nevrosi d'angoscia.

La questione era stata affrontata in modo esauriente già dal 1878 da J.M. Charcot nel corso dei suoi famosi esperimenti di ipnotismo alla Salpêtrière. Charcot era in grado di rimuovere sotto ipnosi i più diversi sintomi somatici dell'isteria, quali l'anestesia, le contrazioni e le paralisi, e, su queste premesse, aveva ipotizzato che il blocco fisico potesse essere prodotto da un'idea, visto che l'idea opposta poteva farlo sparire. La riflessione di Freud su tali fenomeni è all'origine della nozione di "conversione", un termine fondante per la prima psicosomatica.

Secondo Freud, la tendenza alla conversione è un tratto tipico dei pazienti isterici, attraverso la quale tali soggetti "rendono inoffensive rappresentazioni e idee insopportabili, incompatibili, trasformando la loro somma eccitazione in qualcosa di somatico" [8]. Quando, cioè, un contenuto psichico – un'immagine, una pulsione, un desiderio – è incompatibile con l'Io, inammissibile alla coscienza e contrario alla morale, l'affetto ad esso associato è rimosso dalla coscienza con la repressione e convertito in un disturbo senso-motorio che simboleggia ed esprime a livello corporeo il contenuto inaccettabile, risolvendo così in parte il conflitto psichico originario (Freud lo definirà "il misterioso salto dalla mente al corpo"). Uno dei primi seguaci di Freud che si occupò di psicosomatica fu G. Groddeck. Per questi la malattia, tanto psichica quanto somatica, è un messaggio dell'Es espresso in forma di simbolo.

Autodefinendosi psicoanalista selvaggio, estese il dominio delle affezioni psicosomatiche ben oltre il modello della conversione freudiana. Per Groddeck la malattia organica rappresentava, in modo analogo al sogno, l'espressione somatica simbolica di processi psichici [9,10]. Riteneva, cioè, che tutte le malattie costituissero i segni corporei attraverso cui l'inconscio comunica all'esterno l'esistenza di un blocco psicologico.

Il corpo, infatti, è per lui una mappa di rappresentazioni simboliche e le malattie sono le stigmate di un conflitto emotivo non risolto e non razionalizzato. L'opera di F. Alexander (1891-1964) costituisce una pietra miliare nel campo della psicosomatica. La sua innovazione consiste nel negare il concetto di malattia psicosomatica come categoria specifica e nell'affermare che ogni malattia teoricamente è psicosomatica. Per Alexander l'eziologia di ogni malattia è pluricausale. Egli distingue nettamente tra conversione e nevrosi d'organo.

La conversione, carica di emotività, ha luogo nel sistema neuromuscolare volontario e sensoriale. La nevrosi viscerale riguarda organi controllati dal sistema nervoso autonomo. Mentre il sintomo di conversione esprime simbolicamente il conflitto rimosso, la nevrosi d'organo non soddisfa nessuna istanza. Nelle nevrosi d'organo si distinguono due modalità di sviluppo delle patologie, riferite al coinvolgimento delle funzioni vegetative del sistema simpatico oppure del sistema parasimpatico.

Il simpatico agisce principalmente sui processi catabolici di mobilitazione delle risorse energetiche per far fronte a situazioni di emergenza, mentre il parasimpatico stimola i processi anabolici di accumulo delle riserve di energia. I due sistemi sono spesso antagonisti, poiché la stimolazione dell'uno inibisce l'attività dell'altro.

Alexander definisce l'attività del simpatico come una preparazione dell'organismo alla lotta e alla fuga, e l'attività del parasimpatico come una recessione delle attività rivolte all'esterno, quindi un "ritiro vegetativo".

L'iperattività dei due sistemi produce due distinte tipologie di nevrosi d'organo:

- disturbi cardiaci, vascolari, delle cefalee e dell'artrite reumatoide nel caso di repressione degli istinti di lotta e fuga, con quadri sintomatici riferibili al sistema simpatico;
- disturbi gastrointestinali e respiratori nel caso di ritiro vegetativo, riferibili all'iperattività del parasimpatico, in cui invece di un'azione rivolta all'esterno si verifica una modificazione autoplastica sostitutiva dell'azione. I disordini organici, secondo Alexander, evolvono in due tempi:

- 1) stato emotivo cronicamente alterato → disturbo funzionale;
- 2) disturbo funzionale → alterazione dei tessuti → malattia organica. [11]

Nel 1966 D.W. Winnicott (1896-1971) scrisse un articolo fondamentale dedicato alla psicosomatica, in cui discusse lungamente sul trattino che separa le due porzioni del termine psico-somatico. Questo viene considerato la parte più importante della parola perché definisce l'area che deve essere studiata,

il segno che “congiunge e separa i due aspetti della pratica medica”. È su questo trattino che lavora lo specialista di malattie psicosomatiche ed è qui che si inserisce il problema del paziente, la sua dissociazione tra psiche e soma.

Molto interessante l'intuizione di Winnicott, pediatra e grande psicoanalista, riguardante il processo maturativo del bambino. Se il processo di sviluppo del bambino procede regolarmente, il godere del funzionamento del corpo rinforza lo sviluppo dell'Io, e anche lo sviluppo dell'Io rinforza il corpo.

Un normale processo di maturazione dallo stato primario non integrato dipende dall'atteggiamento materno; se questo si rivelerà sufficientemente adeguato si realizzerà l'integrazione psicosomatica, cioè la psiche riuscirà ad abitare dentro il soma, altrimenti si produrrà un'insicurezza dell'abitare nel corpo, con conseguenze di depersonalizzazione e disturbi psicosomatici. Un'altra teoria della specificità dei disturbi fu avanzata da Lacey, Bateman e Van Lehn (1953). Essi avevano rilevato che gli individui tendono a manifestare reazioni fisiologiche altamente soggettive verso un'ampia gamma di stimoli. Ad esempio, un soggetto può rispondere allo stress con un aumento della tensione muscolare della testa e del collo, uno con un innalzamento della secrezione gastrica, un altro ancora con una risposta cardiovascolare. Questi diversi individui svilupperanno quindi rispettivamente emicrania, ulcera peptica, ipertensione o patologie cardiache. Contributo fondamentale alla psicosomatica è inoltre da attribuire alla nascita della PsicoNeuroEndocrinoImmunologia (PNEI), disciplina che raccoglie tutti i contributi di studio in merito alle “reti di connessione” psicosomatica, alla relazione mente-corpo, che coinvolgono appunto la psiche, il sistema nervoso, il sistema endocrino e quello immunitario. Verso la metà degli anni '70 Robert Ader, professore in psicologia alla Cornell University, dal 1968 professore di psichiatria e psicologia alla University of Rochester School of Medicine and Dentistry e il suo collega, l'immunologo Nicholas Cohen, dimostrò che la psiche era in grado di influenzare il sistema immunitario. Essi provarono che se ai topi veniva somministrato un farmaco immunosoppressivo insieme a della saccarina, in seguito avrebbero subito gli stessi effetti del farmaco non appena assaggiato la saccarina, anche in assenza della sostanza immunosoppressiva.

I successivi studi della farmacologa e neurofisiologa statunitense Candace Beebe Pert (1946-2013), candidata al premio Nobel per la Medicina, si rivelano uno dei maggiori contributi alla comprensione delle basi molecolari della relazione mente-corpo e, di conseguenza, delle malattie stress-correlate. La Pert dimostrò la presenza nelle cellule nervose di recettori per gli oppiacei e per le endorfine, ma soprattutto scopre numerosi neuropeptidi e la presenza dei loro siti recettoriali anche al di fuori del Sistema Nervoso. I neuropeptidi sono polipeptidi, di dimensioni maggiori dei neurotrasmettitori classici, rilasciati dalle cellule nervose in seguito ai più disparati stimoli (ad esempio lo stress o le emozioni) che si legano a specifici recettori di membrana presenti sulle cellule afferenti che da tali

sostanze vengono attivate o inibite. Attualmente sono stati individuati circa un centinaio di siti genici che codificano per precursori di tali molecole, e si conoscono un numero ancora maggiore di neuropeptidi. Per molte di queste sostanze si è individuata anche il loro meccanismo d'azione. Così come i neurotrasmettitori, i neuropeptidi modulano la comunicazione neuronale legandosi a specifici recettori di superficie, ma a differenza dei neurotrasmettitori classici, i neuropeptidi sono anche in grado di raggiungere recettori posti a notevole distanza dal sito di rilascio ed esterni al sistema nervoso (neurotrasmissione extrasinaptica). Essi sono in grado di modulare l'attività delle cellule del sistema endocrino, della risposta immune e delle funzioni dell'apparato intestinale. Le tecniche di RadioImmunoAssay e di Immunoistochimica hanno permesso di individuare recettori per i neuropeptidi in ogni parte del corpo. E' stato dimostrato, inoltre, che alcune cellule del sistema immunitario non solo sono dotate di recettori per queste molecole ma sono, a loro volta, in grado di rilasciare neuropeptidi. L'importanza di questo elaborato network di comunicazione del corpo viene chiarita dalla Pert quando sostiene che “ *mentre i nostri sentimenti cambiano, questa miscela di peptidi viaggia in tutto il corpo e nel cervello. E cambiano letteralmente la chimica di ogni cellula dell'organismo.*”, e che “*Quando documenteremo il ruolo centrale che le emozioni, espresse attraverso i neuropeptidi, hanno nell'influenzare il corpo, diverrà chiaro come le emozioni possano trasformarsi in una chiave di comprensione della malattia*” confermando la intima relazione mente-corpo e la necessità di considerare questi sistemi come un'unica entità integrata. [12]

La medicina moderna, figlia della rivoluzione scientifica dei secoli scorsi, non ha invece nessuna considerazione dei simboli insiti nel corpo – che non sono “dimostrabili” secondo i parametri scientifici – e si concentra solo sul funzionamento, privando il sintomo della sua anima e separando quest'ultima dal corpo; si salvano così molte vite, ma c'è tanto malessere e le patologie sono in aumento.

L'uomo, al contrario, è un'unità dinamica, composta da bios e psiche, materia e spirito; è tanto una macchina automatica quanto un corpus ricco di simboli. Realizza se stesso attraverso l'esperienza della propria dimensione fisica e spirituale, e incorre, in particolari condizioni, in eventi patologici anch'essi ricchi di significato e di presupposti evolutivi. Uno degli strumenti base, indicato dalle ultime ricerche europee del settore, è la cosiddetta “dimensione d'organo”. Secondo questo strumento di indagine, ogni organo o tessuto è depositario di immagini arcaiche e di funzioni primarie, presenti in noi da tempo immemorabile, che rappresentano un modo di essere al mondo. La dimensione della pelle, ad esempio, è quella della relazione, della comunicazione con il mondo. Lo stomaco simboleggia la disponibilità ad accogliere. Il sistema immunitario rappresenta uno stato di allerta. Ognuno di noi possiede tutte queste dimensioni, ma a seconda del momento della vita che attraversa,

abita preferenzialmente in uno o in alcune di queste. Ciò significa che chi è calato in una determinata dimensione d'organo, quando interviene un conflitto interiore inconscio, potrà esprimerlo più facilmente a quel livello.

Nello stesso tempo, quando si presenta un sintomo, l'organo in cui esso insorge e il modo in cui si manifesta ci racconta il percorso di vita della persona, ci parla dei suoi talenti nascosti e del modo per recuperarli, aiutando così a trovare la giusta via di guarigione; una guarigione che non va intesa solo come scomparsa di sintomi, ma anche come approdo ad un nuovo equilibrio, più in sintonia con l'essenza della persona. [7]

Il meccanismo che sta alla base dei disturbi psicosomatici è la necessità delle emozioni di trovare uno sbocco, anche quando esse risultano troppo dolorose per poter essere sentite e vissute come tali. In particolare, sono le emozioni dolorose e insopportabili che spingono il corpo a difendersi e a manifestare il disagio su alcuni organi, chiamati bersaglio. Quindi, questa loro obbligatorietà a esprimersi fa sì che le emozioni trovino una via di scarico immediata nel corpo, prendendo forma in uno o più sintomi organici. In breve, i disturbi psicosomatici sono una sorta di meccanismo di difesa contro le emozioni soverchianti che portano il disagio psicologico a esprimersi direttamente attraverso il corpo. I disturbi di tipo psicosomatico compromettono il rapporto con automatismi quotidiani come il tipo di alimentazione cui facciamo uso o le relazioni con noi stessi e gli altri e possono interessare qualunque settore del nostro corpo. I più colpiti sono l'apparato gastrointestinale (ulcera peptica, colite spastica psicosomatica, gastrite psicosomatica), l'apparato cardiocircolatorio (aritmia, ipertensione essenziale, tachicardia, cardiopatia ischemica), l'apparato respiratorio (sindrome iperventilatoria, asma bronchiale), l'apparato urogenitale (enuresi, dolori mestruali, impotenza, eiaculazione precoce o anorgasmia), il sistema cutaneo (l'acne, la psoriasi, l'orticaria, la dermatite psicosomatica, il prurito, la sudorazione profusa, la secchezza della cute e delle mucose), il sistema muscoloscheletrico (la cefalea tensiva o mal di testa, la cefalea nucale, il torcicollo, i crampi muscolari, la stanchezza cronica, la fibromialgia, dolori al rachide, l'artrite).

La sintomatologia dei disturbi psicosomatici è diversa a seconda degli apparati interessati. Sintomi psicosomatici si trovano comunemente nelle varie forme di depressione e in quasi tutti i disturbi d'ansia, ma esistono anche disturbi psicosomatici in assenza di altri sintomi di natura psicologica, e tale condizione rende più difficile riconoscere che il malessere fisico abbia un'origine psicologica anziché farlo risalire a un malfunzionamento organico.

L'elenco dei disturbi psicosomatici più comuni è:

- ipocondria, in cui i sintomi somatici vengono interpretati dal soggetto come segni di una grave malattia, senza alcuna conferma medica;
- disturbo da distorsione corporea, dove si registra una focalizzazione su un difetto fisico, reale o immaginario, così eccessiva da inficiare il normale svolgimento delle attività quotidiane, personali, sociali e relazionali;
- disturbo di somatizzazione, che si accompagna a sintomi dolori (di tipo gastro-intestinale, pseudo-neurologico, sessuale, etc ...) non confermati da accertamenti ed esami medici;
- disturbo somatoforme indifferenziato, caratterizzato da costanti noie fisiche come perdita di appetito, stanchezza cronica o problemi urinari;
- disturbo algico, che si presenta come un dolore cronico o recidivo in uno o più distretti corporei in assenza di diagnosi mediche confirmatorie;
- disturbo di conversione, in cui si rilevano sintomi o deficit nelle funzioni motorie volontarie o sensitive, in assenza di una condizione neurologica che ne giustifichi la presenza (come la cecità psicogena, i sintomi pseudo-epilettici, le paralisi psicogene e la difficoltà di deglutizione o bolo isterico).

Tornando alla medicina, si può constatare come l'exasperazione del metodo analitico – sperimentale abbia portato ad un proliferare di metodiche di indagine e di strumenti di laboratorio che hanno sostituito la capacità e la possibilità di un incontro con l'umano che, nelle scuole tradizionali di agopuntura cinese, per esempio, era già considerato di per se stesso terapeutico.

E' indispensabile che il medico capisca quanto sia significativo l'incontro che empaticamente lo porta a contatto con il malato. A tutto ciò si aggiunge la frammentazione dell'uomo visto come contenitore di organi, gli uni dissociati dagli altri, e la considerazione che la malattia si identifichi solo con l'organo malato e che quindi solo quello sia da curare, dimenticando che, come dicono gli orientali, *l'organismo non si può ammalare in una sua parte lasciando integro il tutto.*

LA GINECOLOGIA PSICOSOMATICA

L'apparato genitale femminile è composto dagli organi deputati alla funzione riproduttiva, escretiva e sessuale. I vari organi di questo apparato creano un luogo, fisico e al contempo psichico, nel quale si celebra l'eros, l'energia vitale per eccellenza. L'apparato sessuale è carico di due grandi simboli: il piacere e la riproduzione ciascuno con valenze emozionali specifiche diventando inevitabilmente una zona a rischio psicosomatico. Questo apparato dà modo all'istanza femminile nella donna e all'istanza maschile nell'uomo di esprimersi con pienezza: è attraverso un'appagante sessualità che ognuno può sentire di appartenere al proprio sesso e in certi momenti di essere totalmente se stesso. [13]. La sessualità partecipa in modo essenziale al concetto di identità personale ed è un ingrediente importante anche dell'autostima: un erotismo appagante fornisce in genere un certo grado di stabilità e di sicurezza in se stessi. L'apparato genitale costituisce anche una dimensione d'organo che contribuisce alla conoscenza profonda di sé: le sensazioni erotiche sono spesso collegate ad aspetti sconosciuti e altrimenti indicibili del proprio mondo interiore. Strettamente collegato all'apparato genitale è il sistema endocrino che è costituito dall'insieme di ghiandole che secernendo gli ormoni direttamente nel sangue raggiungono gli organi e tessuti di tutto l'organismo. Queste ghiandole sono l'ipofisi, epifisi, tiroide, paratiroide, pancreas, surreni, ovaie e testicoli; esse collaborano fra loro per regolare tutti gli aspetti del metabolismo corporeo, secondo le esigenze di ogni momento della vita, mantenendo un delicato equilibrio tra l'attività di catabolismo (eliminazione) e anabolismo (rigenerazione). Per quanto ognuno di noi abbia una percezione costante di sé e del proprio corpo, esso continua a modificarsi. Istante per istante. Sentiamo una stabilità mentre, all'interno, tutto è dinamico. L'autore di questo straordinario processo è appunto l'apparato endocrino che dal cervello, con l'ipotalamo e l'ipofisi, produce una cascata ormonale che scende nel corpo e ne stabilisce la forma, l'energia, la velocità, i cicli. Una cascata di vita di cui gli ormoni sono i messaggeri. Nel cervello si produce una straordinaria alchimia: l'ipotalamo registra tutto quanto avviene a livello psichico, emotivo, mentale, corporeo e ambientale, lo integra e poi lo riassume in una minuscola goccia di pre-ormoni, un estratto del momento che stiamo vivendo. Queste sostanze giungono appena sotto, all'ipofisi, a cui passano i messaggi di cui sono portatrici. Questa, a sua volta, immette nel sangue gli ormoni che esprimono le necessità globali di quel preciso momento e le trasporta alle altre ghiandole. In esse la cascata energetica che parte dal centro del cervello viene lavorata e convogliata nelle varie funzioni metaboliche per esempio nelle gonadi verso la funzionalità riproduttiva. Un disturbo che coinvolge il sistema endocrino implica, in senso generale, un problema di riconoscimento di identità (un impiego sbagliato dell'energia vitale, il non sapersi dare una forma, una velocità di vita, un ritmo, in modo consoni alla propria natura) e una difficoltà nel vivere le varie

fasi di trasformazione della vita cioè ad accettare il cambiamento continuo in cui siamo calati per legge di natura. [7] Le principali patologie con componente psicosomatica d'interesse ginecologico sono vulvodinia, dispareunia, dismenorrea, cistite interstiziale, infertilità, amenorrea ipotalamica, PCOS, sanguinamento uterino anomalo, sindrome premestruale e sintomi climaterici, flogosi recidivanti. Il dolore è la componente comune di molte di queste patologie, se escludiamo l'infertilità e le alterazioni del ciclo mestruale che risentono più di altre della componente endocrina, come abbiamo visto, con tutte le sue implicazioni e significati. Le varie tappe dello sviluppo biologico della donna sono contrassegnate dal dolore ed enfatizzate dal contesto culturale e pertanto non è un caso che la donna stessa sia portata ad utilizzare il dolore come segnale e a sentirsi riconosciuta attraverso di esso. La maturità psicobiologica per una donna, infatti, viene raggiunta attraverso una serie di esperienze dolorose, quali il menarca e il parto per mezzo dei quali si giunge all'acquisizione della propria identità e alla completezza genitale. Tali esperienze dolorose possono essere trasformate ed elaborate solo se vengono vissute positivamente, per cui la pelvi e i genitali, sede anatomica in cui molte di queste esperienze hanno luogo, e contemporaneamente sede di femminilità ed erotismo, possono diventare il luogo elettivo di espressione di affetti ed in particolare dei sensi di colpa e dei bisogni di punizione. [14] Gli organi genitali e tutte le patologie che sono in grado di alterare l'equilibrio dell'ambiente vulvo-vaginale esercitano un profondo impatto sulla qualità della vita sessuale femminile considerando anche che sono gli stessi organi genitali che rappresentano il luogo simbolico in cui i conflitti sessuali e relazionali ed eventi traumatici trovano modo di esprimersi.

Per quanto riguarda invece l'infertilità e le alterazioni del ciclo mestruale molti autori concordano sul fatto che sia espressione di un mancato adeguamento della donna al flusso naturale di maturazione della sua vita. La donna regredisce alla ragazza, alla bambina fino in alcuni casi a divenire più simile all'uomo o al ragazzo come nel caso delle PCOS con iperandrogenismo o nelle atlete. Spesso in questi casi è in gioco un senso inconscio di inadeguatezza, il timore non confessato di non essere una vera donna, di non poter aver figli. Donne con comportamenti rigidi, ripetitivi, perfezionistici che trattengono in una gabbia le proprie emozioni che vengono percepite solo dal corpo e non possono evolvere, diventando sentimenti compresi dalla mente. [13, 15]

Infine la menopausa, periodo della vita in cui termina la possibilità di procreare e avvengono nel corpo trasformazioni biologiche. Alle alterazioni biologiche ormonali si sommano le problematiche personali, il modo soggettivo di viverla e di considerarla che si tramutano in sintomi fisici e psicologici che influenzano la personalità, il rapporto con se stesse e con gli altri, soprattutto il partner. I disturbi della menopausa possono essere visti come sintomi di bilancio perché come ogni passaggio di un periodo di una vita all'altro è il tempo della resa dei conti e del tirare le somme, in questo caso,

della metà di una vita ed è tanto più capace di ristrutturare la sua Nuova Femminilità, la propria identità femminile quanto più era riuscita ad investire sui talenti che disponeva o quanto più è in grado di fare investimenti differenti privilegiando quelle qualità che in passato aveva accantonato. L'inizio del ciclo l'aveva allora resa donna, almeno fisicamente; la temporanea assenza delle mestruazioni le aveva poi forse annunciato il passaggio alla maternità e con l'assenza definitiva dell'emorragia diventa ora nonna, La Grande madre, prima di potersi immedesimare in questo campo della donna saggia deve però saldare i conti aperti. Si deve comprendere inoltre che non si tratta di uno stato di malattia né di declino veloce ma di una fase normale e di una naturale evoluzione del ciclo della vita. [15]

L'IPNOSI IN MEDICINA PSICOSOMATICA

L'ipnosi è uno stato di coscienza modificato ma fisiologico, dinamico, durante il quale sono possibili notevoli modificazioni psichiche, somatiche, viscerali, attraverso la realizzazione di monoideismi plastici ed il rapporto operatore-soggetto.

È un insieme di fenomeni alla cui base c'è uno stato mentale naturale con caratteristiche neurofisiologiche specifiche che lo differenziano dallo stato di veglia e dal sonno.

La produzione dello stato ipnotico è dunque un potenziale neurofisiologico di ogni individuo che può realizzarsi spontaneamente, può essere etero indotto ma anche autoindotto.

Si intende per autoipnosi una ipnosi indotta autonomamente dal paziente attraverso l'elaborazione di suggestioni postipnotiche dategli precedentemente da un operatore durante un trattamento eteroipnotico.

Affinché possa attuarsi la autoipnosi è necessario che il soggetto sia in grado di raggiungere in autonomia una certa profondità di trance ipnotica che implichi qualche semplice fenomeno ipnotico mediante un processo spontaneo di monoideismo suggestivo e di ideoplasia controllata.

In ipnosi una persona è in grado di modificare la percezione del mondo esterno: può percepire stimoli che in realtà non ci sono e non percepire invece quelli che sono presenti, oppure può distorcere percezioni di stimoli effettivamente esistenti creando illusioni. In ipnosi è possibile modificare il vissuto sensoriale, il vissuto dello schema corporeo e in particolare è possibile un controllo del dolore. Il soggetto in ipnosi può orientare con facilità la propria introspezione nei diversi settori del suo organismo, può ampliare o ridurre le sensazioni che provengono dall'interno del suo corpo e può

alterare i parametri fisiologici avvertibili, come il battito cardiaco, il ritmo respiratorio, la temperatura cutanea. Con l'ipnosi è possibile entrare nella propria storia e variare i criteri di elaborazione dell'informazione in ingresso; è possibile modificare i significati che il soggetto ha dato in passato alle sue esperienze fruendo delle alternative di cui già possedeva. La trance ipnotica risulta utile in quanto strumento capace di creare un contesto favorevole all'attivazione di risorse individuali, che corrispondono spesso a una modificata percezione della realtà e a nuove possibilità di risoluzione dei problemi. [16] La possibilità di intervenire tramite l'ipnosi sulle relazioni tra la mente ed il corpo apportandone delle modificazioni in termini di riequilibrio viene mirabilmente indicata da Franco Granone (1911-2000) quando afferma che l'ipnosi è “uno squisito fenomeno psicosomatico, con le sue specifiche modalità di azione, soprattutto quando si tratta di quello autoindotto da monoideismi plastici intensamente vissuti, capaci di mettere in moto meccanismi biochimici, ormonali, peptidici, enzimatici, a loro propri”.

In altri termini, lo stato di coscienza ipnotico può favorire la modificazione della comunicazione mente-corpo (mind-body healing), sia attraverso l'uso di monoideismi plastici in grado di interferire con i meccanismi patogenetici di sviluppo della malattia, sia attraverso la somministrazione di immagini metaforiche mirate e collegate allo stato morboso del paziente. In questo modo durante lo stato di trance ipnotica si può determinare una profonda trasformazione della psiche e dei suoi rapporti con il corpo, riprogrammando l'assetto del network psiconeuroendocrinoimmunologico presente fino a quel momento e che può aver causato la malattia. La medicina psicosomatica pertanto altro non è che la decodificazione di un sintomo. Il corpo è un palcoscenico sul quale si drammatizzano e si manifestano conflitti più o meno profondi. L'Io infatti è la struttura di confine a cui arrivano elementi di riflesso risultato del conflitto tra ES, che corrisponde ad una realizzazione senza morale e senza regolare, istintuale, inconscia e il Super Io che funge da freno inibitorio, è l'insieme dei divieti sociali sentiti dalla psiche come costrizione e impedimento alla soddisfazione del piacere, un sistema di censure che regola il passaggio dalle pulsioni dell'Es all'Io. Rappresenta quella che può essere definita la coscienza morale, una sorta di censore morale che giudica gli atti e i desideri istintivi dell'uomo. L'Io è la coscienza mediatrice che si trova tra l'incudine dell'Es e il martello del SuperIo. L'Io è l'istanza preposta alla coscienza, si costituisce come mediazione tra i bisogni pulsionali propri dell'Es e il mondo esterno. L'Io è paragonato al cavaliere che deve domare la prepotente forza del cavallo. L'Io è quella parte dell'Es che è stata modificata dall'influsso e dalla vicinanza del mondo esterno. Di fronte alle esigenze pulsionali l'Io mantiene un atteggiamento critico e decide quali debbano essere realizzate subito, rinviate o rimosse perché pericolose, possiede infatti delle difese proprie date dall'esperienza per proteggersi da questa forte conflittualità tra ES e Super Io. Il suo compito è quello di mediare le istanze vitali dell'Es, tese al soddisfacimento irrazionale e assoluto, e

le istanze del SuperIo, indirizzate verso la censura e la castrazione delle prime. Ecco perché se si arriva ad avere forte conflittualità tra le due parti estreme e un IO non sufficiente forte e preparato ad affrontarle viene a mancare la normale omeostasi dell'intero organismo e si assiste alla nascita della malattia sul piano psicologico come nevrosi e su quello fisico come psicosomatosi. [13]

Da quanto esposto si evince chiaramente come per arrivare all'eliminazione di un sintomo sia necessario prima di tutto decodificarne il messaggio e renderlo superfluo e in seconda istanza eliminare anche il vantaggio secondario che eventualmente si è venuto a creare. La soppressione cieca del sintomo costringe l'unità psicofisica a costruirne altri di valenza e portata sempre maggiori. Spesso i messaggi di disagio si sono fatti sentire prima della comparsa della malattia vera e propria ma probabilmente non sono stati sufficientemente considerati dal soggetto. Di tutto questo ovviamente la persona non è affatto consapevole altrimenti non avrebbe certo bisogno di "drammatizzare" il conflitto nella zona del corpo è all'origine del conflitto stesso.

Un approccio ipnotico che tenga pertanto presente di tutti questi aspetti potrebbe essere quello di iniziare con sedute che stemperino l'ansia e lo stress perché come abbiamo visto alla base di ogni malattia psicosomatica vi è una forte conflittualità interiore che genera indubbiamente un distress importante con tutte le conseguenze sul piano neuroendocrinoimmunologico. Secondariamente si può passare a sedute che aumentino l'autostima e l'autonomia ovvero con metafore e visualizzazioni intese al rinforzo dell'IO. Solo successivamente quindi ci si potrà occupare del sintomo, qualora questo sia ancora presente, sempre con utilizzo di metafore che possano, agendo profondamente nell'inconscio, operare quel cambiamento che ora il soggetto è pronto ad affrontare, la così detta visualizzazione di guarigione.

LA METAFORA

Il termine metafora è di derivazione greca: meta (sopra) e phoren (trasportare da un luogo ad un altro). I livelli delle metafore sono due: il primo riguarda l'esplicito contenuto della storia, il secondo della storia stessa ne custodisce il significato implicito, spesso il più importante, la cui ontologia ed essenza viene "captata" ed elaborata dall'inconscio per utilizzarla nel modo più funzionale e terapeutico per quel determinato soggetto. In terapia, più la metafora è meno immediatamente comprensibile (=maggiore tensione) e più assurge al proprio compito evocativo, curativo. Quando usiamo una metafora facciamo di più che parlare, dipingiamo una piccola scena nella mente del nostro ascoltatore, permettendo a concetti astratti di oltrepassare le barriere della logica ed entrare direttamente in contatto con l'inconscio. Le metafore infatti parlano il linguaggio dell'inconscio fatto di immagini, sensazioni ed

emozioni e possono trasformare concetti astratti in immagini concrete. Sono un ottimo strumento per aiutare le persone a comprendere concetti astratti o non familiari. Possono innescare emozioni. Le emozioni non solo rendono il tuo discorso più accattivante per le persone, ma anche più efficace, piacevole e memorabile. Sono interattive. A differenza di altre forme di comunicazione richiedono una partecipazione attiva dell'ascoltatore. Se senti qualcuno dire "è come se dovessi scalare l'Everest" o "sto correndo alla cieca" ti stai confrontando con una nuova immagine, devi pensare a essa e scegliere tra i diversi possibili significati collegati alla metafora e oltrepassando le resistenze della logica, in particolare quando le metafore sono generate dalla persona stessa che vive il problema. Come affermava Sebastian K.Littmann: *"il potere della metafora risiede molto chiaramente nella sua capacità di raggiungere una componente affettiva della personalità che comunemente è troppo ben difesa per essere raggiungibile"*. Il potere di cui parla Littmann viene notevolmente aumentato quando la metafora sia proposta durante la trance ipnotica perché più facilmente aggirerà le resistenze e produrrà proficui cambiamenti. Del resto, si potrebbe dire che l'inconscio "ragioni" per immagini: fornirle al soggetto in stato di trance, attraverso una storia metaforica in cui il protagonista abbia in qualche modo somiglianze con lui, il così detto isomorfismo, significa offrire nuove soluzioni creative, opportunità diverse e contribuire a un significativo rinforzo dell'IO. [17]

LA VULVODINIA

La vulvodinia è una sindrome dolorosa cronica, multifattoriale, che colpisce la regione vulvare e si presenta senza una causa identificabile o una patologia visibile e secondo gli studi più recenti il 15% delle donne ne soffre nel corso della vita.

Le definizioni di vulvodinia sono ampiamente mutate nel tempo a dimostrazione delle difficoltà incontrate dalla comunità scientifica nel comprendere e nel descrivere compiutamente la verità biologica e la fisiopatologia del dolore vulvare.

La vulvodinia è stata descritta per la prima volta da I.G.Thomas, nel 1880, come un ‘iperestesia della vulva determinata da “un’eccessiva sensibilità delle fibre nervose deputate all’innervazione della mucosa vulvare in una parte ben precisa della vulva stessa”.

Solo nel 1983 però la vulvodinia venne riconosciuta a livello formale come fastidio vulvare cronico, caratterizzato da dolore, bruciore o irritazione (Young, 1984) e nel 2003 si arrivò alla definizione conclusiva quando la ISSVD (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease) definì la vulvodinia come “disagio vulvare, spesso descritto come dolore urente, in assenza di rilevanti cause visibili o di uno specifico disturbo neurologico identificabile a livello clinico” [18]. Inoltre, sempre secondo l’ISSVD la vulvodinia può essere classificata, in relazione all’area in cui si prova dolore, in generalizzata e localizzata, ed in relazione al tipo di dolore, in provocata, spontanea o mista. Inoltre, il disturbo può essere intermittente o costante [19].

La nuova classificazione della ISSVD riconosce che il dolore vulvare possa essere attribuito ad altri disturbi diagnosticabili e curabili, quali malattie infettive (infezioni micotiche, vaginosi batteriche, infezione da Papillomavirus umano, mollusco contagioso, ascesso della ghiandola del Bartholin), malattie dermatologiche (lichen planus, lichen sclero-atrofico, psoriasi, dermatite allergica da contatto, dermatite irritativa da contatto), processi neoplastici (VIN, carcinoma vulvare squamocellulare, malattia di Paget vulvare), disordini neurologici (nevralgia post-herpetica, sindrome da intrappolamento del pudendo), malattie sistemiche su base immunitaria (malattia di Behçet, morbo di Crohn, sindrome di Sjögren, Lupus Eritematoso Sistemico) o alterazioni ormonali (vaginite atrofica). Tuttavia, queste cause di dolore vulvare non possono rientrare nella definizione di “vulvodinia”, e pertanto, prima di giungere alla diagnosi di vulvodinia, dobbiamo escludere queste specifiche cause di bruciore ed irritazione vulvare [18].

Terminologia e Classificazione del Dolore Vulvare (ISSVD, 2003)	
A) Dolore Vulvare correlato ad uno specifico disturbo	
1. Infettivo	(ad esempio candidosi, herpes, ecc.)
2. Infiammatorio	(ad esempio lichen planus, malattie bollose su base immunitaria, ecc.)
3. Neoplastico	(ad esempio malattia di Paget, carcinoma vulvare squamocellulare, ecc.)
4. Neurologico	(ad esempio nevralgia post-herpetica, compressione di radici nervose spinali, ecc.)
B) Vulvodinia	
1. Generalizzata	
i. Provocata	(sessuale, non sessuale, o entrambe)
ii. Spontanea	
iii. Mista	(provocata e spontanea)
2. Localizzata (vestibolodinia, clitoridodinia, emivulvodinia, ecc.)	
i. Provocata	(sessuale, non sessuale, o entrambe)
ii. Spontanea	
iii. Mista	(provocata e spontanea)

La valutazione delle pazienti con dolore vulvare, oltre ad un'accurata anamnesi clinica, dovrebbe comprendere:

- esame batteriologico per escludere infezioni da Candida ed infezioni batteriche (in particolare Streptococchi di gruppo B e batteri coliformi);
- test per HPV, che non risulta necessario se il pap test recente è negativo;
- esame microscopico delle secrezioni vaginali (ricerca di ife, pH vaginale, incremento del numero dei leucociti);

- esame obiettivo della vagina (aree rosse o bianche, erosioni, secchezza);
- esame obiettivo della vulva (eritema, erosioni, croste, ulcere, aree ipopigmentate);
- biopsia di specifici reperti cutanei per esame istologico;
- cotton swab test per l'identificazione delle aree dolorabili alla pressione/tatto e la valutazione del dolore in una scala visuoanalogica (VAS) da 0 a 10;
- esame neurologico per escludere la presenza di allodinia e/o asimmetrie sensoriali;
- valutazione psicosessuologica per indagare la presenza di disturbi di natura ansioso-depressiva e l'impatto sulla qualità della vita.

In confronto ai controlli, le donne affette da vulvodinia hanno una probabilità significativamente maggiore di soffrire di altre patologie croniche, come la sindrome da vescica dolorosa, cistite interstiziale, la fibromialgia e la sindrome del colon irritabile. Si stima che il 12%-68% delle donne con sindrome del colon irritabile e diagnosi urologica di cistite interstiziale manifesti anche sintomi riconducibili alla vulvodinia. Embriologicamente, la vulva e la vescica derivano entrambe dal seno urogenitale e condividono le vie di innervazione del nervo pudendo (S2-S3-S4): i fattori neurogeni che determinano una sofferenza della vescica possono quindi produrre sintomi anche nella vulva e viceversa. [20,21]. Accanto al possibile “cross-talk”, al dialogo incrociato tra le fibre nervose viciniori, esistono altri fattori che aumentano il rischio di comorbidità:

- l'ipertono del muscolo elevatore, che per ragioni meccaniche predispone contemporaneamente alle cistiti ricorrenti e post-coitali, preludio alla sindrome della vescica dolorosa, alla dispareunia superficiale e stipsi ostruttiva;
- l'iperattività del mastocita, cellula infiammatoria circolante che aumenta di numero e attività nelle aree contigue - quali introito vaginale e uretra - quando coinvolte da comuni fattori infiammatori.

La vulvodinia è un disturbo fortemente stressante, con conseguenze come abbiamo visto a livello fisico ma anche psicosessuale, interpersonale e sociale. La donna affetta da vulvodinia molto spesso ha difficoltà a parlarne con il medico sia perché ha male in un'area “segreta” del corpo sia per la paura di essere giudicata come “una che il dolore se lo inventa” e tutto questo può scatenare un profondo senso di solitudine o la convinzione di essere l'unica a soffrire di un sintomo così imbarazzante e invalidante. La situazione può ulteriormente peggiorare se la donna, in passato, è stata molestata o abusata: il dolore può allora ricordarle ciò che ha sofferto e attraversato. Oppure può essere percepito come una punizione per desideri sessuali inappropriati, per aver praticato la masturbazione, o per aver

vissuto una relazione adulterina, o può associarsi ad un dolore post traumatico da stress. Poiché inoltre il dolore non voluto è il più forte inibitore del desiderio e dell'eccitazione mentale e fisica, la vulvodinia può associarsi ad un progressivo impoverimento della risposta sessuale con perdita del desiderio, secchezza vaginale, anorgasmia, e una crescente insoddisfazione fino alla franca frustrazione nei riguardi dell'intimità. Il dolore cronico divora le energie vitali lasciando la donna indebolita, affaticata, di cattivo umore, impaurita, stressata e depressa. In famiglia quando una donna sta male i figli se ne accorgono e inoltre ottengono meno attenzioni cure e tenerezze proporzionalmente alla sofferenza della donna stessa; al lavoro le donne affette da vulvodinia richiedono molti giorni di malattia, fanno fatica a concentrarsi e persino a stare sedute alla scrivania; molte sono costrette a chiedere un part-time o a lasciare l'impiego relegandosi così contro voglia al ruolo di casalinga. [14]

Considerato tutto questo, la fisiopatologia della vulvodinia rimane comunque poco chiara.

Allo stato attuale il punto chiave dell'eziopatogenesi della sindrome vulvodinica sembra essere un'alterazione neurosensoriale, cioè una disregolazione dei meccanismi che vengono solitamente coinvolti nella percezione del dolore, in assenza di una noxa patogena. Tale meccanismo comprende sia una componente periferica dell'evocazione del dolore, sia una componente centrale dell'elaborazione e amplificazione corticale del segnale [22].

Recentemente è stata proposta la teoria del Limbic Associated Pelvic Pain, che si propone di spiegare la maggiore presenza di sindromi dolorose nelle pazienti affette da dolore pelvico cronico come lo specchio di una disfunzione centrale del sistema limbico nell'elaborazione delle afferenze ed efferenze dell'innervazione pelvica [23]

Questa disfunzione limbica si manifesta sia come una maggiore sensibilità al dolore negli organi pelvici, sia come un'anomala innervazione efferente della muscolatura pelvica viscerale e somatica [24]. La trasmissione del dolore dalla periferia ai centri cerebrali corticali superiori, passando per il midollo spinale, non è un processo semplice e passivo che coinvolge vie esclusive. La relazione fra uno stimolo algico e il modo in cui esso è percepito da un individuo è influenzata dai circuiti nervosi all'interno del midollo spinale e del cervello. Mentre viene trasmessa dalla periferia alla corteccia, la sensazione di dolore viene anche modulata a livello segmentale e con un controllo discendente dai centri superiori, in un processo in cui i principali neurotrasmettitori coinvolti sono la serotonina, la noradrenalina e gli oppioidi endogeni. La percezione corticale del dolore si basa su un sistema laterale somatosensoriale, che si occupa di localizzare il dolore e misurarne l'intensità e di un sistema mediale che elabora le caratteristiche emotivo-affettive del dolore attraverso strutture limbiche. La percezione del dolore pertanto risulta composta da elementi relativi alla percezione e alla localizzazione e da altri

correlati alla memoria, al pensiero e alle emozioni. Per quanto riguarda le vie discendenti esse partono da alcune fibre spinotalamiche che si proiettano verso la sostanza grigia periacqueduttale (PAG) e l'ipotalamo e di lì verso il corno dorsale del midollo spinale. La PAG è un'area ricca di recettori per gli oppioidi e di conseguenza è coinvolta nel sistema degli oppioidi endogeni. Le vie discendenti pertanto svolgono un'azione inibitoria a livello del corno dorsale riducendo l'intensità degli input nocicettivi ascendenti. Facendo riferimento agli studi della Pert, come abbiamo sottolineato nel capitolo della medicina psicosomatica, è facilmente intuibile come funzione importante nell'eziopatogenesi di questa patologia possano svolgere i peptidi endogeni, tra cui appunto gli oppioidi nella modulazione del dolore e come la loro secrezione possa essere influenzata dallo stress e dalle emozioni. Quando presente inoltre, per esempio, una sindrome da stress cronico (Post Traumatic Stress Disorder, PTSD) è presente un'iperattivazione cronica del corticotropin-Releasing Pathway, che può concorrere ad un persistente stato infiammatorio attraverso l'aumentata degranulazione neurogena dei mastociti in diversi tessuti. La modulazione del dolore da parte dei fattori psicologici è uno dei problemi più complessi: in queste pazienti la vulnerabilità psiconeurobiologica gioca un ruolo rilevante nello scatenamento, nel mantenimento e nella percezione e quindi nell'esperienza del dolore.

Dal punto di vista clinico il dolore vulvare è considerato un dolore neuropatico poiché caratterizzato da due processi sensoriali anomali detti iperalgesia e allodinia. Per iperalgesia si intende un'amplificata percezione del dolore evocata da uno stimolo che in condizioni normali non provoca dolore, sottesa da un aumento numerico delle fibre del dolore, oltre che da un'aumentata produzione di sostanze algogene da parte del mastocita iperattivato. Per allodinia si intende il viraggio della percezione dello stimolo da tattile a doloroso urente, dovuto alla dislocazione delle fibre del dolore, che da profonde nel tessuto si superficializzano verso gli strati superficiali della mucosa in risposta al Nerve Growth Factor prodotto dal mastocita iperattivato.

Poiché il dolore rimane comunque, in generale, un'esperienza soggettiva può essere misurato solo in termini soggettivi. Il metodo più affidabile e più facile da capire per la paziente, è la scala di valutazione numerica graduata da 0 (assenza di dolore) a 10 (dolore massimo) con evidenziazione dei valori intermedi secondo un tasso pari a 0,5. Dato che però il dolore è una variabile multidimensionale, una singola scala di valutazione aggrega senza analizzarlo il differente contributo di queste dimensioni. In base agli obiettivi clinici ai problemi specifici della paziente, può quindi essere utile verificare separatamente l'intensità del dolore, il distress che ne deriva e l'interferenza con le attività quotidiane. La riduzione del dolore può essere misurata tramite una scala percentuale graduata da 0% (nessun sollievo) a 100% (totale scomparsa del dolore).

Tipicamente, il dolore può essere analizzato anche in base alle seguenti tre dimensioni: sensitivo-discriminativa, motivazionale affettiva e cognitivo-valutativa. Lo strumento multidimensionale validato più usato da questo punto di vista è il McGill Pain Questionnaire, nella versione breve (fig.1) e lunga. Il questionario si articola in tre gruppi di definizioni – a livello sensoriale, affettivo e cognitivo – che la paziente può usare per specificare la propria esperienza soggettiva. Esso contiene inoltre una scala di intensità utile a determinare le caratteristiche dell'esperienza dolorosa. [25]

McGill Pain Questionnaire - versione breve				
Nome della paziente:		Data:		
Definizione del dolore	Assente	Lieve	Moderato	Severo
Pulsante				
Lancinante				
a pugnata				
Pungente				
A morsa, crampo				
Sordo				
Urente				
Penoso				
Violento				
Leggero				
Acuto				
Sfinente				
Sgradevole				
Spaventoso				
Crudele				

Fig 1.

Per quanto riguarda la terapia, considerata l'eterogeneità dei fattori multidisciplinari coinvolti nell'eziologia della vulvodinia, risulta indispensabile un approccio multimodale e multidisciplinare al fine di prendere in considerazione non solo l'area primaria del dolore ma anche il suo impatto globale sulla qualità della vita con un'attenzione alla donna che sia il più possibile olistica. [14] Ecco quindi come l'ipnosi agendo direttamente sullo stress come strumento di controllo e come agente che stimola reazioni biochimiche e quindi effetti biologici sul sistema immunitario, ormonale e nervoso può diventare uno strumento efficace da affiancare alle più note terapie come la TENS, la somministrazione di farmaci orali quali antidepressivi triciclici, antiepilettici, inibitori selettivi della serotonina. Pensiero, immagine mentale, emozione guidata, ricordo, memoria visiva, diventano strumenti efficaci per rinforzare momenti utili a rimuovere ricordi e condizioni negative. Il soggetto in ipnosi, opportunamente orientato dal terapeuta, è in grado di modificare la produzione di numerosi

neuropeptidi, inibendo l'increzione di sostanze patogene e, contemporaneamente, stimolando la sintesi di antagonisti che orientano verso la guarigione.

LA SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO – PCOS –

Sebbene l'eziologia di questa sindrome non sia ancora del tutto chiarita, la PCOS viene propriamente definita una patologia multifattoriale, determinata dall'associazione di molteplici fattori: genetici, endocrini e ambientali.

L'ipotesi più interessante è stata quella proposta da Franks e dai suoi collaboratori [26, 27] che hanno definito la PCOS come una patologia ovarica geneticamente determinata caratterizzata da un'eccessiva produzione di androgeni; tale patologia si manifesta poi in maniera eterogenea in seguito all'interazione di questa "predisposizione" genetica con altri fattori genetici e ambientali. A sostegno di questa ipotesi ovaie micropolicistiche sono state riscontrate in bambine prima della pubertà; studi condotti su scimmie Rhesus hanno dimostrato che l'esposizione del feto ad alti livelli di androgeni durante la vita intrauterina determina lo sviluppo delle manifestazioni cliniche della PCOS durante l'adolescenza. Studi condotti su pecore hanno, inoltre, rilevato che l'esposizione ad un eccesso di androgeni durante la vita fetale influenza la precoce attività follicolare delle ovaie e può spiegare le alterazioni della follicologenesi tipiche della PCOS [26, 27]. Queste osservazioni suggeriscono che l'esposizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio fetale ad un eccesso di androgeni può scatenare una serie di eventi che determineranno lo sviluppo della PCOS al momento della pubertà (Figura 2). Difficilmente la fonte dell'eccesso di androgeni può essere materna, in quanto il feto ne risulta protetto dall'attività aromatasica placentare e dagli elevati livelli materni di SHBG; molto più probabilmente la fonte di androgeni è l'ovaio fetale che, in condizioni normali, sarebbe quiescente, mentre nei soggetti geneticamente predisposti a sviluppare la PCOS produrrebbe un eccesso di androgeni in risposta all'hCG materna. La piena e completa manifestazione della sindrome si realizza poi al momento dell'adolescenza in cui si verificano eventi quali l'attivazione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio e i cambiamenti metabolici determinati dalle modificazioni della distribuzione del grasso corporeo. In particolare, alla pubertà si verifica un fisiologico incremento dei livelli di insulina che determina, da una parte, una riduzione dei livelli di SHBG (con conseguente amplificazione degli effetti degli androgeni circolanti) e dall'altra stimola direttamente la steroidogenesi ovarica. Nelle donne con PCOS, quindi, la fisiologica iperinsulinemia dell'adolescenza può costituire un fattore scatenante che determina lo sviluppo di iperandrogenismo e anovulazione. D'altra parte, le donne a

loro volta predisposte anche a sviluppare insulino-resistenza o che presentano un eccessivo peso corporeo sono ancora più a rischio di sviluppare la PCOS al momento dell'adolescenza [28].

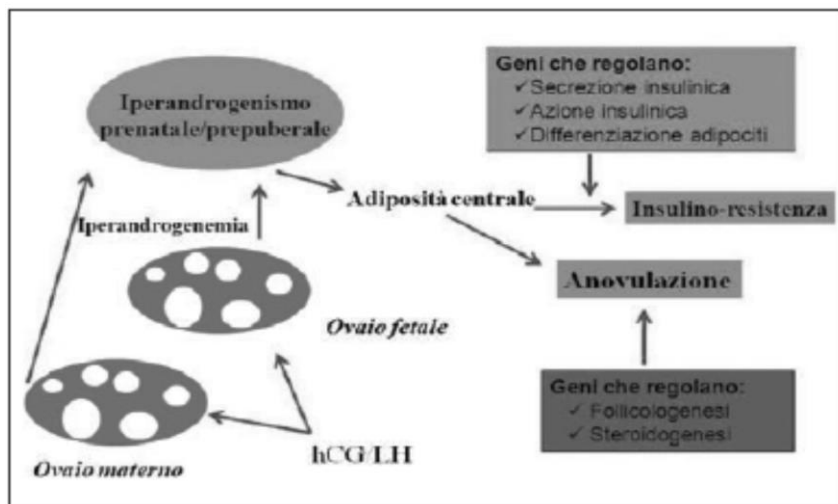


Figura 2: teoria dell'origine prenatale della PCOS e suo sviluppo in epoca puberale

Il modello dell'ereditarietà della PCOS non è stato ancora definito; vi sono numerose evidenze riguardo ad una aggregazione familiare nelle donne affette da questa sindrome. La maggior parte degli autori la definisce una patologia “poligenica”; i principali geni candidati nell'eziopatogenesi della PCOS sono quelli che codificano per fattori coinvolti nella sintesi, nel trasporto, nella regolazione e negli effetti degli androgeni, oltre a geni che codificano per fattori coinvolti nel metabolismo dell'insulina (il recettore dell'insulina, i fattori di crescita e le proteine dei segnali a cascata). E' stata, inoltre, evidenziata un'associazione tra genotipi “proinfiammatori” e PCOS, che riguardano polimorfismi di geni che codificano per $TNF\alpha$ e IL-6. Ulteriori candidati nei meccanismi eziopatogenetici di questa sindrome potrebbero essere i geni coinvolti nella follicologenesi, considerando le recenti acquisizioni sulla probabile presenza di alterazioni della follicologenesi nelle fasi più precoci nelle donne con PCOS [29]

Interessante è l'ipotesi secondo cui l'esposizione dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio fetale ad un eccesso di androgeni può scatenare una serie di eventi che determineranno lo sviluppo della PCOS al momento della pubertà; l'ovaio fetale che, in condizioni normali, sarebbe quiescente, nei soggetti predisposti produrrebbe un eccesso di androgeni in risposta all'hCG materna. Secondo alcuni autori si verificherebbe una “riprogrammazione epigenetica” funzionale dei tessuti fetali, soprattutto quelli coinvolti nella riproduzione e nel metabolismo, influenzando il loro sviluppo ontogenetico e l'espressione fenotipica, dando luogo ad un fenotipo PCOS nelle donne adulte [30, 31]. La completa manifestazione della sindrome si realizza, infatti, al momento dell'adolescenza con l'attivazione

dell'asse ipotalamo-ipofisi-ovaio, contemporaneamente ai cambiamenti metabolici tipici di questa fase dello sviluppo (Figura 3). In particolare, il fisiologico incremento dei livelli di insulina determina, da una parte, una riduzione dei livelli di SHBG (con conseguente amplificazione degli effetti degli androgeni circolanti) e dall'altra stimola direttamente la steroidogenesi ovarica. L'iperinsulinemia fisiologica dell'adolescenza può costituire un fattore scatenante che determina lo sviluppo di iperandrogenismo e anovulazione in donne predisposte.

Sono necessari ulteriori studi per confermare queste ipotesi riguardanti il periodo fetale, ipotesi che potrebbero aprire nuove prospettive terapeutiche da attuare in fase prenatale a scopo preventivo.

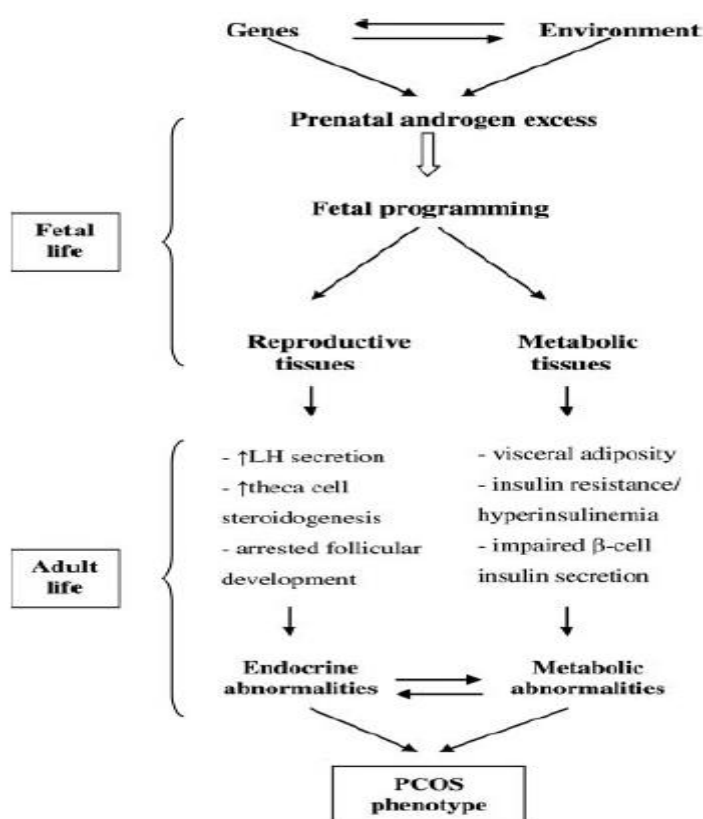


Figura 3: epigenetica della PCOS

Sebbene l'eziopatogenesi della PCOS sia ancora controversa, nelle ultime decadi sono state proposte una serie di ipotesi abbastanza verosimili.

La follicologenesi ovarica è regolata da un delicato equilibrio tra fattori extra ed intra-ovarici. Alterazioni di questo equilibrio possono compromettere lo sviluppo follicolare e la formazione di un ovocita maturo, con conseguente infertilità. I fattori extraovarici includono una serie di alterazioni endocrine, paracrine e metaboliche che, causando anomalie del microambiente follicolare, sono in grado di alterare la follicologenesi e lo sviluppo dell'ovocita. Tali alterazioni sono il deficit di FSH,

l'ipersecrezione di LH, l'iperandrogenemia di origine ovarica o surrenalica, l'iperinsulinemia con insulino-resistenza [32].

La follicologenesi e l'oogenesi dipendono anche da fattori intra-ovarici, in particolare da fattori del fluido follicolare (FFFs) che sono direttamente correlati ai livelli di questi stessi fattori nel plasma. Recenti studi suggeriscono che i FFFs implicati nella follicologenesi dell'ovaio policistico appartengono alle famiglie dei fattori di crescita, delle citochine e delle inibine [32] (Figura 4).

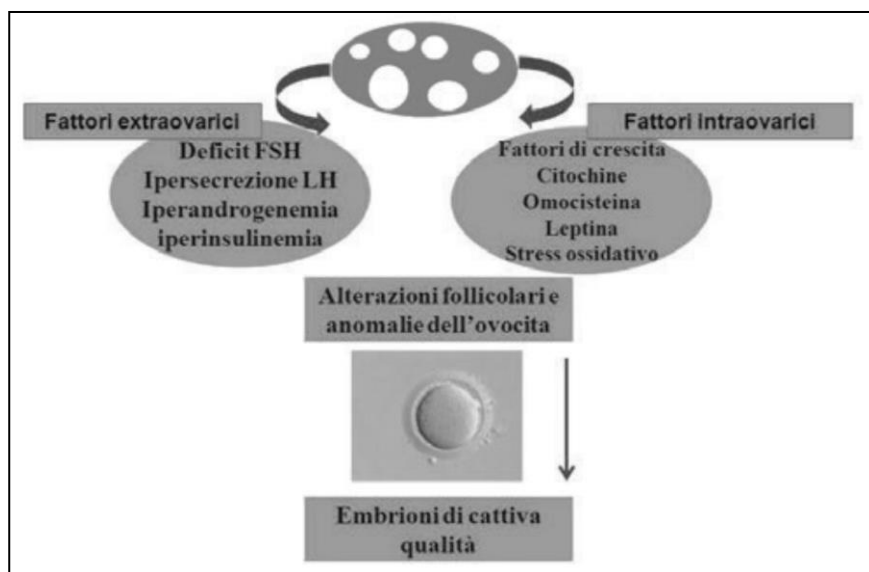


Figura 4: L'alterazione dei fattori extra ed intra-ovarici può determinare alterazioni follicolari e dello sviluppo dell'ovocita nella PCOS

- *Fattori extraovarici: alterazioni della secrezione di GnRH e gonadotropine*

Il 55-75% delle donne con PCOS presenta un elevato rapporto LH/FSH generalmente in conseguenza di elevati livelli di LH piuttosto che di una ridotta produzione di FSH [33]. Il ruolo dell'FSH è quello del reclutamento follicolare a partire dai follicoli primordiali e di stimolarne la crescita: i follicoli di 2-5 mm sono sensibili all'FSH, mentre follicoli più grandi, tra i 6 e 8 mm, acquisiscono l'attività dell'aromatasi e potenzialmente aumentano l'estradiolo (E2) e l'inibina B, riducendo i livelli di FSH nella fase follicolare tardiva. Al contrario, le pazienti con PCOS, mostrando concentrazioni di LH più alte e di FSH inferiori alla norma, hanno un accumulo di follicoli antrali tra 2 e 8 mm che hanno subito una differenziazione precoce e un arresto prematuro della crescita. L'ipersecrezione di LH presente in queste donne può promuovere la luteinizzazione precoce delle cellule della granulosa e contribuire al precoce arresto della crescita dei follicoli antrali. L'LH può anche attivare prematuri processi meiotici che danneggiano la qualità dell'ovocita e contribuiscono alla formazione di

aneuploidie embrionali [34]. L'LH, che in condizioni fisiologiche è il principale regolatore della produzione degli androgeni da parte della teca ovarica, tende ad essere prodotto in quantità maggiore, soprattutto per aumento dell'ampiezza, ma anche della frequenza dei picchi secretori. Si consideri che i criteri dell'NHI del 1990 prevedevano come diagnostico per PCOS valori di LH > 10 UI/L e valori di testosterone > 2.5 nmoli/ litro. È presente anche una alterazione del ritmo circadiano di produzione dell'LH (probabilmente determinata da una maggiore frequenza o da una maggiore ampiezza dei picchi di GnRH) e sembra che vi possa essere una aumentata attività biologica della gonadotropina conseguente a modifiche della glicosilazione della molecola. Per effetto dell'aumento della produzione di LH e dei normali o diminuiti livelli di FSH il rapporto LH/FSH dovrebbe essere maggiore di 1.5-2; negli ultimi tempi si è data però sempre meno importanza al rapporto LH/FSH perchè rappresenta un criterio con alta specificità, ma bassa sensibilità, dal momento che meno del 50% delle donne affette da PCOS presenta un valore superiore a 2. Un valore normale di questo rapporto, d'altro canto, non permette di escludere la diagnosi di PCOS. Lo studio della sensibilità ipofisaria allo stimolo acuto con GnRH non evidenzia mai risposte deficitarie o assenti, ma per lo più normali o nel 25-30% dei casi esagerate. Ciò indicherebbe una sensibilità conservata e a volte aumentata da parte delle cellule LH secernenti. A questi reperti a volte si associa una moderata iperprolattinemia correlabile all'iper-produzione androgenica.

Comunque non è ancora chiaro se l'alterazione dell'asse ipotalamo-ipofisi nella PCOS sia primaria o secondaria alle alterazioni della secrezione di ormoni steroidei.

Inoltre, in queste donne è stata riscontrata anche un'alterazione del tono dopaminergico e oppioide; tuttavia la somministrazione di antagonisti degli oppioidi o di agonisti dopaminergici nelle donne con PCOS sembra influenzare di poco la pulsatilità dell'LH [33].

- *Iperandrogenismo ovarico ed extraovarico*

L'iperandrogenemia rappresenta l'alterazione ormonale più caratteristica della PCOS. Dal punto di vista biochimico l'iperandrogenismo viene solitamente valutato attraverso il dosaggio sierico del testosterone totale (TT), del testosterone libero (fT), della sex Hormone binding globulin (SHBG), dell'androstenedione (A), del 17-idrossi progesterone (17-OHP), del deidroepiandrosterone solfato (DHEAS) e attraverso il calcolo del free androgen index [FAI= (TT/ SHBG)100]. Infatti, le donne con PCOS presentano spesso livelli più elevati di tutti questi androgeni rispetto alle donne normali.

I maggiori indicatori di PCO ovarica sono rappresentati dai livelli plasmatici totali di testosterone (sensibilità del 70%), dalla sua frazione libera (free-testosterone), dall'indice degli androgeni liberi

(Free Androgen Index, FAI) con una sensibilità del 94%, dai livelli plasmatici di androstenedione e dalla riduzione della SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) [35]. L'importanza della frazione libera del testosterone deriva dal fatto che anche quando le concentrazioni plasmatiche totali degli androgeni sono comprese nei limiti di normalità, le frazioni libere biologicamente attive possono essere maggiormente elevate a causa della riduzione dei livelli circolanti di SHBG. L'iperandrogenismo ha un'origine multifattoriale, attribuibile soprattutto all'ovaio con un sostanziale contributo dal surrene e uno minore dal tessuto adiposo. Nelle pazienti con PCOS sembrerebbe esserci una disregolazione genetica con aumento dell'espressione del gene CYP11a che porta ad un aumento dell'attività del citocromo P 450 (suo prodotto) che è l'unico enzima capace di convertire i precursori C21 nei pre-ormoni steroidei ovvero nei 17-chetosteroidi. Si tratta di un enzima con 2 attività: è infatti una 17-idrossilasi e contemporaneamente una 17,20-ligasi. Pertanto, la sua regolazione è un fattore significativo nell'espressione dell'iperandrogenismo [35, 36]. A questo proposito, molti studi sono stati pubblicati sull'utilizzo diagnostico del test con GnRH analogo che dimostra una esagerata produzione di 17 OH-Progesterone nelle pazienti con PCOS per disregolazione appunto della 17-20 liasi (citocromo P 450); questo test, però non sembra essere altamente specifico, risulta poco pratico da eseguire e oltremodo costoso [37]. E' da sottolineare, inoltre, che vi sono dei fattori capaci di stimolare l'espressione del gene P450 e l'attività del suo enzima, sia a livello ovarico (secrezione androgenica LH dipendente) che a livello surrenalico (secrezione androgenica ACTH dipendente); tra questi, troviamo l'insulina, i fattori di crescita dell'insulina (IGFs) e l'inibina. Infatti, gran parte delle donne affette da PCOS sono insulino-resistenti e talvolta di conseguenza anche iperinsulinemiche [38]. Nelle donne con PCOS è stata dimostrata, inoltre, la presenza di una minore attività dell'aromatasi, l'enzima delle cellule della granulosa che converte gli androgeni in estrogeni, che può essere anch'essa responsabile, almeno in parte, dell'iperandrogenismo osservato in questa sindrome [35] (Figura 5).

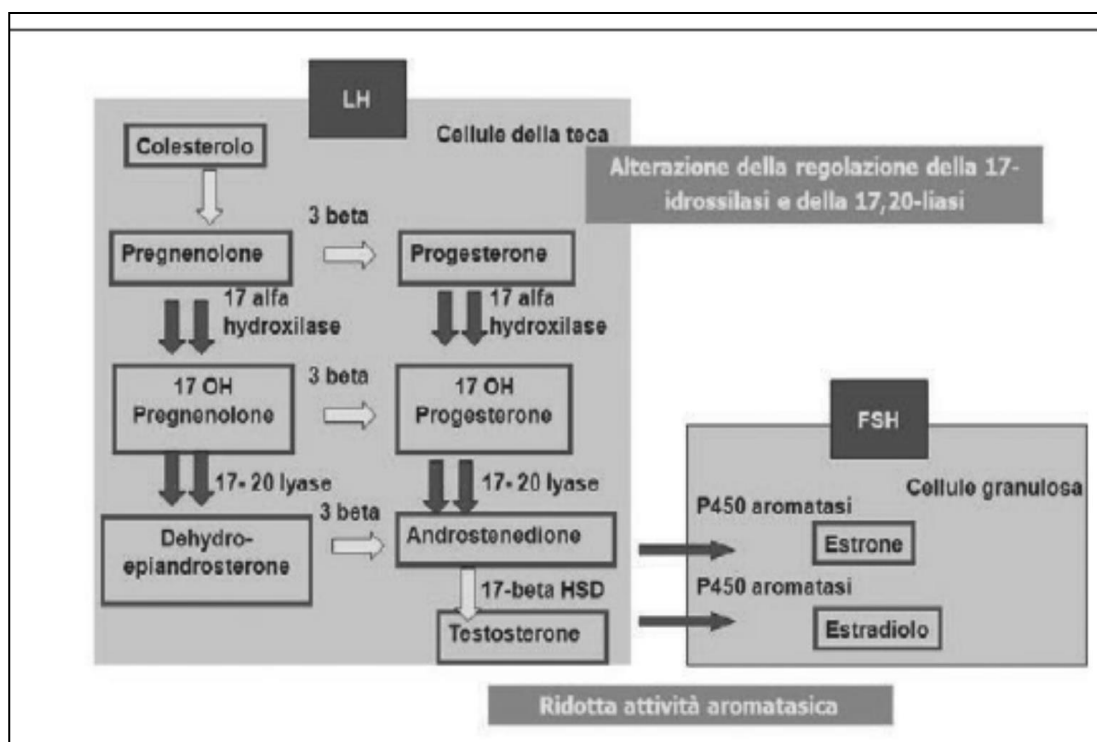


Figura 5: Nelle donne con PCOS è stata riscontrata una relativa inibizione dell'attività della 17-20 liasi rispetto a quella della 17-idrossilasi con conseguente incremento del rapporto 17OHP/A e la presenza di una minore attività dell'aromatasi, l'enzima delle cellule della granulosa che converte gli androgeni in estrogeni.

L'aumento degli androgeni comporta a livello periferico la conversione di questi in estrogeni (soprattutto estrone) differenti dall'estradiolo, che spesso si ritrova a basse concentrazioni, assimilabili a quelle di una fase follicolare precoce. Gli elevati livelli di estrogeni alterano i normali meccanismi di feed-back ipotalamo-ipofisari che regolano le variazioni cicliche delle gonadotropine responsabili dell'ovulazione con modificazioni della pulsatilità dell'LH; si viene così a creare uno stato di cronica anovulazione. Elevati livelli di androgeni possono avere inoltre un impatto negativo sia sullo sviluppo follicolare, determinandone atresia, sia su quello degli ovociti, esercitando una inibizione della maturazione meiotica attraverso una diminuita oscillazione dei livelli intracitoplasmatici di calcio [30].

Altre conseguenze dell'iperandrogenismo riguardano alterazioni della composizione corporea con aumento del tessuto adiposo a livello viscerale, insulino-resistenza, dislipidemia e iperestrogenismo relativo (come risultato della conversione periferica degli androgeni in estrogeni favorita dall'aumento del tessuto adiposo stesso).

- *Iperinsulinemia ed insulino-resistenza*

L'insulino-resistenza è definita come una condizione patologica in cui una cellula, un tessuto o un organismo, hanno bisogno di una quantità di insulina superiore alla norma per ottenere una risposta pressoché normale. Essa determina una maggiore secrezione di insulina da parte delle cellule β pancreatiche e una iperinsulinemia compensatoria, mentre i livelli di glucosio restano normali. Infatti, gran parte delle donne con PCOS presenta uno stato di iperinsulinismo secondario ad un più o meno marcato grado di resistenza all'insulina. Poiché molte donne con PCOS sembrano avere un'aumentata insulino-resistenza, si ritiene che l'iperinsulinemia compensatoria contribuisca all'iperandrogenismo. Questo è dovuto sia ad una diretta stimolazione della produzione ovarica di androgeni sia ad un'inibizione della sintesi epatica di SHBG che aumenta il testosterone disponibile. L'insulina, inoltre, potenzia la produzione surrenalica di androgeni mediata dall'ACTH e accentua la steroidogenesi ovarica da stimolazione da LH. I meccanismi attraverso cui si realizza l'insulino-resistenza consistono in un difetto del legame dell'insulina al suo recettore oppure in alterazioni della trasmissione del segnale [39, 40]. Le ovaie di questi soggetti, tuttavia, conservano una risposta pressoché normale all'insulina. Una spiegazione parziale di questo fenomeno potrebbe essere fornita dall'azione dell'insulina sull'ovaio attraverso il recettore per l'IGF-1, al quale essa si lega quando raggiunge concentrazioni elevate come succede nell'iperinsulinemia compensatoria. Inoltre, l'azione dell'insulina a livello ovarico utilizza come mediatore del segnale il sistema dell'inositologlicano, che è diverso dal sistema attivato negli altri tessuti dalla fosforilazione del recettore a livello della tirosina, e che mantiene la sua funzione a livello ovarico anche nei soggetti insulinoresistenti [41]. L'iperinsulinemia, a sua volta, stimola direttamente la steroidogenesi ovarica agendo sulle cellule della teca e su quelle della granulosa. Studi in vitro hanno dimostrato che l'insulina stimola la proliferazione delle cellule della teca, aumenta la secrezione di androgeni mediata dall'LH, aumenta l'espressione del citocromo P450, dei recettori dell'LH e dell'IGF-I. Poiché gli enzimi coinvolti nella steroidogenesi ovarica sono simili a quelli surrenalici, numerosi studi hanno dimostrato che l'insulina agisce direttamente anche stimolando la steroidogenesi surrenalica. Infatti, la somministrazione di metformina, farmaco insulinosensibilizzante, in queste donne, riduce significativamente la produzione di 17OHP, T e A in seguito a stimolo con ACTH [40].

I dati in vitro ottenuti con modelli di coltura cellulare indicano che la co-incubazione di insulina e FSH con ovociti bovini promuove sia l'up-regolazione del recettore LH sulle cellule della granulosa dei follicoli antrali (contribuendo ad arrestarne la crescita), sia all'inibizione dell'attività dell'aromatasi (contribuendo all'iperandrogenismo ovarico). A livello molecolare l'insulina si lega

al suo recettore localizzato sulle cellule della granulosa, sulle cellule della teca e sugli ovociti, dove può alterare l'espressione di alcuni geni coinvolti nel processo meiotico dell'ovocita [32, 40]. L'iperinsulinemia fornirebbe quindi un significativo contributo all'arresto prematuro della crescita del follicolo, evento caratteristico dell'anovulazione da PCOS, e l'interazione dell'insulina con LH sarebbe un elemento chiave in questo processo.

Studi in vitro hanno, inoltre, dimostrato che l'insulina presenta recettori anche a livello ipotalamico e ipofisario, attraverso i quali stimola il rilascio di FSH e LH in condizioni basali ed in seguito a stimolo con GnRH.

L'insulina influenza, infine, l'iperandrogenismo anche inibendo a livello epatico la sintesi di SHBG e di IGFBP-I, fattore legante l'IGF-I (fattore di crescita prodotto dal fegato con azione endocrina, prodotto anche da altri tessuti, tra cui le ovaie, dove esercita funzioni autocrine/paracrine). Numerosi studi hanno riscontrato un significativo incremento del rapporto IGF-I/IGFBP-I nelle donne con PCOS; l'aumentata disponibilità di IGF-I a livello delle cellule della teca può indurre una maggiore produzione di androgeni. Inoltre, l'IGF-I stimola la produzione di estrogeni da parte delle cellule della granulosa e agisce sinergicamente con FSH e LH nel modulare l'espressione dell'aromatasi nelle cellule della granulosa. L'IGF-I, come l'insulina, esercita anche un controllo indiretto sulla steroidogenesi ovarica attraverso l'asse ipotalamo-ipofisi: induce la produzione del GnRH e il rilascio di gonadotropine da parte dell'ipofisi [32, 40]. Il trattamento con farmaci insulino-sensibilizzanti aumenta i livelli di IGFBP-I, riduce il rapporto IGF-I/IGFBP-I e riduce la disponibilità di IGF-I a livello dei tessuti periferici [38].

Circa il 60-70% delle pazienti con PCOS sono obese o in sovrappeso e l'obesità è associata ad insulino-resistenza. Tuttavia, molti studi hanno dimostrato che l'insulino-resistenza è presente anche in molte donne magre con PCOS. E' stato ipotizzato che le donne normopeso con PCOS siano affette da una forma di insulino-resistenza "intrinseca" alla sindrome, mentre le pazienti obese presentino una insulino-resistenza in parte "intrinseca", in parte "estrinseca", cioè determinata dall'eccesso di peso [42]. La questione tuttora in discussione è se un calo della sensibilità all'insulina nelle donne con PCOS sia un fenomeno primitivo oppure secondario ad influenze ormonali o legato a fattori circolanti non ancora identificati, e se sia un *primum movens* della sindrome metabolica spesso associata alla PCOS oppure semplicemente uno dei momenti evolutivi.

Detto ciò rimane comunque importante sottolineare come circa il 30% delle pazienti non presenta insulino resistenza né obesità e per le quali il meccanismo eziopatogenitico alla base della sindrome e di conseguenza anche la terapia rappresentano la vera difficoltà per gli specialisti.

Fattori intra-ovarici:

- *Epidermal growth factors*

Il fattore di crescita epidermico (EGF) svolge un ruolo importante nella regolazione della crescita cellulare, nella proliferazione e differenziazione attraverso l'interazione con il suo recettore, EGFR (ErbB1, ErbB2-4). Nell'ovaio umano, l'EGF si trova nel fluido follicolare (FF), dove regola lo sviluppo follicolare e la maturazione degli ovociti. Nelle donne con PCOS, i livelli di EGF nel FF sono superiori a quelli delle donne che ovulano normalmente. In queste donne l'EGF potrebbe agire inibendo la sintesi degli estrogeni a livello delle cellule della granulosa, che si traduce in un arresto della crescita follicolare nelle pazienti con PCOS [32, 35].

- *Fattori di crescita insulino-simili (IGFs)*

Sono polipeptidi multifunzionali con attività insulino-simile che esercitano importanti funzioni di regolamentazione dello sviluppo follicolare e ovocitario. Gli IGFs circolanti sono prodotti nel fegato, l'IGF-I viene secreto dalle cellule della teca, mentre l'IGF-II viene sintetizzato dalle cellule della granulosa, e le IGFBP (insulin-like growth factor binding protein) sono presenti nel FF e sono espresse sia dalle cellule della granulosa, che dalle cellule della teca. I livelli di IGF-I nel FF delle donne affette da PCOS sono più elevati rispetto a donne normali, mentre l'IGFBP-1 è più bassa nelle pazienti con PCOS, con conseguente arresto della crescita follicolare [32, 35, 43].

- *Neurotrophic growth factors (NGFs)*

I NGFs non sono soltanto coinvolti nello sviluppo del sistema nervoso, ma agiscono anche nelle ovaie degli esseri umani e di altri mammiferi, dove svolgono un ruolo fondamentale nella folliculogenesi e nella maturazione dell'ovocita. Tali fattori promuovono infatti la maturazione nucleare e citoplasmatica dell'ovocita, processi essenziali per lo sviluppo di ovociti ed embrioni di buona qualità. Nelle donne con PCOS è stato infatti segnalato un aumento nel FF dei livelli di NGF [32, 35, 43].

- *Transforming growth factor- β (TGF- β)*

I membri della famiglia del Transforming growth factor- β svolgono un ruolo fondamentale nella crescita del follicolo e nello sviluppo degli ovociti. I membri di questa famiglia includono l'ormone anti-mulleriano (AMH), l'activina, la follistatina, le inibine, la proteina morfogenetica dell'osso

(BMP)-9 e il fattore di crescita e differenziazione (GDF)-9. A seconda delle circostanze, tali fattori di crescita possono favorire o bloccare la crescita del follicolo ovarico e/o la differenziazione del complesso cellule della granulosa- ovocita [43, 44].

- *Interleuchine (IL)*

Le interleuchine sono un gruppo di citochine che vengono prodotte dai leucociti. Le interleuchine, ed in particolare IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-11, e IL-12 svolgono diversi ruoli nella regolazione della follicologenesi, dell'ovulazione e della funzione del corpo luteo. Nel FF i livelli di IL-12 variano all'interno dei follicoli immaturi e di quelli in fase pre-ovulatoria, e la riduzione nel FF dei livelli di IL-12 e una maggiore concentrazione di IL-13 nelle pazienti con PCOS è correlata con un ridotto tasso di maturazione degli ovociti, di fecondazione e di gravidanza [32, 35, 43, 44].

- *Tumor necrosis factor α (TNF- α)*

Il TNF- α è coinvolto nella regolazione della funzione ovarica, esercitando una influenza sulla proliferazione, la differenziazione, la maturazione follicolare, la steroidogenesi e l'apoptosi. Nell'ovaio, il TNF- α è espresso dall'ovocita, dalle cellule della teca, dalle cellule della granulosa e dal corpo luteo. Le alterazioni dei livelli di TNF- α nel FF sono correlate con la scarsa qualità degli ovociti. Inoltre, l'aumento dei livelli di TNF- α nel FF delle donne con PCOS sono significativamente ed inversamente correlati ai livelli nel FF di E2, che sono indicativi di scarsa qualità ovocitaria ed embrionaria. Fas e FasL (fas ligando) sono proteine di membrana appartenenti alla sottofamiglia TNF, ed hanno rispettivamente funzione anti- e pro apoptotica. Il legame di FasL con il suo recettore induce apoptosi, mentre la proteina Fas, che agisce come un antagonista funzionale, si lega con FasL e inibisce l'apoptosi impedendo la trasduzione del segnale. I livelli di Fas nel FF sono positivamente correlati alla maturità degli ovociti. Nelle pazienti con PCOS trattate con metformina è stata riscontrata una riduzione dei livelli di FasL nel FF, con conseguente aumento delle percentuali di impianto e di gravidanza [32, 35, 43, 44].

- *Lo stress ossidativo*

I radicali liberi dell'ossigeno (ROS) sono coinvolti in molte funzioni fisiologiche dove agiscono come mediatori in una varietà di vie di trasduzione del segnale. Un eccesso di queste sostanze d'altra parte determina dei danni cellulari. Nelle donne con PCOS, l'aumento nel FF di ROS e una diminuita capacità antiossidante sono strettamente associati a una ridotta maturazione degli ovociti e ad una scarsa qualità degli embrioni [32, 35, 43, 44]. Tali molecole potrebbero ridurre la qualità degli ovociti tramite alterazioni nell'equilibrio di FFFs nel microambiente follicolare.

CARATTERISTICHE CLINICHE

Da quanto precedentemente esposto, emerge che l'insorgenza e l'instaurarsi della PCOS sono il risultato di una complessa serie di alterazioni di meccanismi fisiologici che coinvolgono l'ipotalamo, l'ipofisi, le ovaie, il surrene ed il tessuto adiposo periferico. Tutti questi fattori nel loro insieme contribuiscono a creare uno squilibrio variabile in ogni soggetto così che non sempre nelle donne affette da tale sindrome assistiamo ad una piena espressione di tutti i sintomi, ovvero non si evidenziano necessariamente tutti i segni clinici della patologia come originariamente descritti da Stein e Leventhal (oligoanovulazione, irsutismo, infertilità).

I segni clinici di una iper-secrezione di androgeni sono vari e sono rappresentati da:

- Irsutismo
- Seborrea
- Acne
- Alopecia

Irsutismo

L'irsutismo consiste nella presenza di peli terminali sul viso e/o sul corpo con una disposizione androgina; è il sintomo più comune, presente in circa il 60% delle donne con PCOS; questo varia grandemente nelle differenti etnie e la soglia di anormalità dovrebbe essere misurata considerando anche la popolazione di appartenenza. Il metodo più usato per determinare l'entità dell'irsutismo è il *Ferriman-Gallwey score* [45] in cui un punteggio di 0 in una determinata area corrisponde all'assenza di peli terminali, mentre un punteggio di 4 corrisponde ad un'estensiva crescita di peli. Tale valutazione viene effettuata in diverse aree del corpo che normalmente sono glabre quali: mento, labbro superiore, regione mammaria periareolare e intermammaria, dorso superiore e inferiore, addome superiore e inferiore, arti superiori e inferiori e il punteggio raccolto in ciascuna di queste aree viene sommato ottenendo uno score finale che è utilizzato per la diagnosi. Uno score pari a 7 è indicativo di irsutismo. L'irsutismo viene definito "lieve" quando il punteggio è compreso tra 7-9, "moderato" tra 10-14 e "grave" quando è uguale e superiore a 15. Questo tipo di valutazione però risulta estremamente soggettiva e poco utile soprattutto quando sono investite isolatamente parti del corpo più esposte, volto in particolare, che, pur portando ad un punteggio Ferriman-Gallwey lieve, di per sé devono essere considerate gravi. Nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico, l'irsutismo può derivare contemporaneamente da un aumento della produzione di androgeni, un aumento dei livelli circolanti di testosterone libero, e una maggiore attività degli androgeni all'interno dell'unità pilo-sebacea attraverso l'azione della 5-alfa reduttasi, enzima che trasforma il testosterone in diidrotestosterone, più attivo.

Acne

L'acne è presente nel 12-14% della pazienti con PCOS, sebbene la prevalenza vari con l'etnia: è stata riportata la più alta incidenza nelle donne indiano-asiatiche e la più bassa nelle donne dell'isole del Pacifico. Questa condizione consiste nella formazione di comedoni, dovuti all'accumulo di sebo e cellule epiteliali desquamate, che consente la colonizzazione da parte del batterio, *Propionibacterium acnes*. L'infiammazione di questi comedoni può portare allo sviluppo di papule, pustole e noduli. Gli androgeni possono peggiorare la formazione di acne, aumentando la produzione di sebo nell'unità pilo-sebacea. Circa il 50% delle donne con acne non hanno evidenza clinica o biochimica di iperandrogenismo. Inoltre, in molte donne irsute con PCOS non è presente l'acne. Queste discrepanze possono essere dovute ad una diversa sensibilità periferica dei recettori agli androgeni [46].

Alopecia

L'alopecia consiste nel diradamento e nella caduta progressiva dei capelli con intensità variabile da persona a persona. L'alopecia androgenica è accompagnata spesso da seborrea e forfora. La sensibilità agli androgeni dell'unità pilo sebacea è molto varia, e c'è una scarsa correlazione tra caratteristiche cliniche e i rilievi biochimici di iperandrogenismo. La perdita di capelli nella PCOS solitamente comporta un assottigliamento della cresta con un mantenimento della linea anteriore del capillizio [46].

Cicli anovulatori

I cicli anovulatori clinicamente si manifestano con oligo-amenorrea, amenorrea secondaria o sanguinamenti uterini anomali. Per oligomenorrea, si intende un ciclo di durata superiore ai 35 giorni, mentre l'amenorrea secondaria consiste nell'assenza di mestruazione per più di tre mesi. In una minoranza di casi può essere presente polimenorrea, cioè un'eccessiva frequenza dei cicli, generalmente con un intervallo inferiore ai 24 giorni. Comunque sia, la presenza di cicli regolari non esclude un'anovulazione cronica. Le irregolarità mestruali spesso iniziano dopo il menarca e diminuiscono via via che la paziente si avvicina alla menopausa; questo si correla con il declino dei livelli di androgeni che avviene nelle donne con PCOS all'aumentare dell'età [47]. Nella valutazione della lunghezza del ciclo mestruale, si dovrebbe d'altra parte tenere a mente che l'oligo-anovulazione è abbastanza comune nelle adolescenti, soprattutto nel primo anno dopo il menarca. L'instaurarsi di cicli regolari può essere un processo piuttosto lento, che in alcuni casi può realizzarsi anche tre anni

dopo la prima mestruazione. Per questi motivi è importante essere cauti nella diagnosi e nel trattamento della PCOS nelle adolescenti. L'incidenza di irregolarità del ciclo nelle adolescenti con PCOS sembra essere molto variabile: circa il 43% presenta oligomenorrea, mentre il 28% presenta amenorrea primaria o secondaria; il 21% riferisce cicli mestruali regolari e il 7% presenta polimenorrea. Pazienti adulte con sindrome dell'ovaio policistico presentano oligo-amenorrea nel 95% dei casi [48].

Sovrappeso e obesità

Anche le caratteristiche antropometriche costituiscono un fattore importante, dal momento che si calcola che circa la metà delle donne affette da PCOS siano obese o sovrappeso con BMI superiori a 27 [49]. Si tratta di una obesità di tipo androgenico, con prevalente distribuzione del grasso a livello addominale, identificabile con un rapporto circonferenza vita/circonferenza fianchi superiore a 0,85. La localizzazione del grasso a livello addominale amplifica il grado di iperandrogenismo e quindi i relativi sintomi e segni clinici [50]. Inoltre, è ben noto anche che l'obesità soprattutto quella di tipo "centrale" predispone all'anovulazione cronica [51, 52] e può costituire un rilevante fattore di rischio per numerose patologie metaboliche, cardiocircolatorie e anche neoplastiche.

CARATTERISTICHE ECOGRAFICHE

Le modificazioni istologiche delle ovaie includono ispessimento e fibrosi della capsula, la presenza di numerosi follicoli di piccole dimensioni al di sotto di essa e l'ipertrofia dello stroma.

Inizialmente, la diagnosi morfologica della PCOS era dipendente dalla visualizzazione e talora dalla biopsia delle ovaie in corso di laparotomia o laparoscopia. Dal momento che questo tipo di diagnosi era inaccettabile per l'alta invasività, l'ecografia ha assunto sempre più importanza nella diagnosi e nello studio della malattia. La prima descrizione degli aspetti ultrasonografici delle ovaie di pazienti con PCOS fu fatta da Kratochwill nel 1972 che le descrisse con una tipica forma rotonda e simmetricamente aumentate di volume [53]. Successivamente nel 1981 Swanson puntualizzò l'importanza della presenza di piccole cisti ovariche sottocorticali del diametro tra 2-6 mm (a "collana di perle"), ricordando nel contempo la difficoltà nel visualizzarle [54]. Attualmente si suggerisce di svolgere l'indagine ecografica attorno al 7°-8° giorno del ciclo, per via transvaginale, e di ripetere l'esecuzione dell'esame in presenza di un corpo luteo o di un follicolo dominante. I principali criteri diagnostici per la diagnosi di PCOS rimangono comunque quelli elaborati da Adams e Polson nel 1985: presenza di almeno 10 follicoli di diametro compreso tra i 2-8 mm, disposti perifericamente intorno ad una area centrale di stroma denso (PCOS tipo 2) o disseminate all'interno di uno stroma quantitativamente abbondante (PCOS tipo 1). E' da notare che i follicoli di dimensioni minori tra i 2

e i 5 mm sono quelli maggiormente capaci di produrre androgeni e più a rischio di iperstimolazione ovarica se stimolati con FSH [55]. Altro criterio è la distinzione della presenza di uno stroma densamente ecogenico (iperecogenicità midollare), sebbene il riconoscimento di questa caratteristica (normale, lievemente aumentata, marcatamente aumentata) sia altamente soggettivo, risultando facilmente influenzabile dal riscontro di altri parametri caratteristici di PCOS. Terzo criterio importante è rappresentato dall'aumentato volume delle ovaie ($> 10\text{cm}^3$) che si calcola sulla base della seguente formula: $\pi/6$ (lunghezza x larghezza x spessore) = 0.523 (lunghezza x larghezza x spessore). Tutte queste alterazioni morfologiche dell'ovaio possono essere riscontrate in più dell'80% delle donne con diagnosi clinica di PCOS [56].

Tuttavia, sia il numero dei follicoli che il volume ovarico hanno un valore predittivo basso in quanto esiste una notevole sovrapposizione tra pazienti PCOS e soggetti di controllo. Infatti, si calcola che 1/3 delle pazienti con PCOS hanno un volume ovarico normale [57]. Risulta, inoltre, difficile una accurata diagnosi differenziale tra ovaie PCOS ed ovaie multifollicolari (ovaie di volume nella norma o lievemente superiore alla norma, contenenti 7-9 follicoli del diametro tra 5-10 mm, sparsi nello stroma).



Figura 6



Figura 7

Figura 6 e 7: aspetto ecografico classico dell'ovaio policistico valutato mediante tecnica bidimensionale trans vaginale: stroma ecodenso e follicoli sottocorticali e intraparenchimali (GCP, Fig.5); stroma iperecogeno ed elevato numero di follicoli disposti perifericamente (PCP, Fig.6).



Figura 8: forma parziale di PCOS: le specifiche alterazioni interessano solo una porzione dell'ovaio (freccie bianche, approccio bidimensionale trans vaginale)

D'altra parte, bisogna considerare che la sola presenza delle ovaie policistiche all'indagine ecografica non è una condizione *sine qua non* per la diagnosi di PCOS in quanto ovaie con aspetto micropolicistico possono essere presenti anche in donne giovani e sane. Inoltre, le ovaie policistiche possono essere osservate anche durante lo sviluppo puberale e in pazienti con amenorrea ipotalamica e iperprolattinemia.

PCOS E GRAVIDANZA

Le donne con PCOS presentano un rischio maggiore di complicanze durante la gravidanza come l'aborto, il diabete gestazionale, l'ipertensione, la preeclampsia. Tali problematiche espongono la donna ad un rischio più alto di parto prematuro e di ricorso al taglio cesareo [58, 59]. Recenti teorie epigenetiche sostengono che durante la gravidanza nelle donne con PCOS l'embrione è esposto ad un eccesso di androgeni in utero che disturbano la riprogrammazione funzionale dei tessuti fetali. L'iperandrogenismo materno, placentare o fetale può disturbare la riprogrammazione epigenetica dei tessuti, in particolare quella dei geni che regolano la riproduzione e il metabolismo, contribuendo a malattie comuni come diabete di tipo 2, l'ipertensione, l'autismo e la PCOS. Infatti, alterazioni epigenetiche a carico del gene del recettore degli androgeni, localizzato sul cromosoma X, sono state osservate nelle donne con sindrome dell'ovaio policistico. Tuttavia, un recente studio non ha trovato differenze significative nella metilazione globale del DNA dei leucociti periferici tra pazienti con PCOS e controlli appaiati [30, 31], per cui tale teoria non è stata ancora del tutto confermata. Le pazienti con PCOS presentano un rischio di aborto spontaneo del 30-50%, cioè tre volte più alto delle donne normali. I meccanismi probabilmente coinvolti nella patogenesi dell'aborto in queste donne sono:

- La sovra-espressione dei recettori per gli androgeni e dei recettori steroidei, e la contemporanea riduzione di espressione di alcune molecole coinvolte nell'impianto, come la $\alpha v \beta 3$ -integrina e la glicodelina;
- L'iperinsulinemia, che inibisce il processo di differenziamento endometriale e stromale in vitro (decidualizzazione) e determina una down-regulation locale dell'IGFBP-1;
- ipofibrinolisi mediata da alti livelli dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI);
- aumento della resistenze nelle arterie uterine con conseguente riduzione della vascularizzazione subendometriale ed endometriale [60].

Inoltre, le donne con PCOS presentano una maggiore incidenza di diabete gestazionale (GDM) (20-30%) e di ipertensione indotta dalla gravidanza (PE/PIH) (10-15%) [59]; i meccanismi che potrebbero

causare queste alterazioni sono rappresentati dall'obesità, da alterazioni del metabolismo glucidico o da alterazioni della vascolarizzazione uterina. Tuttavia, gli studi sulla prevalenza del GD in donne con PCOS mostrano risultati contrastanti, che riflettono l'eterogeneità della sindrome e la diversità nelle metodologie di diagnosi di diabete gestazionale [59, 61]. Infine, alterazioni della vascolarizzazione uterina segnalate in queste donne possono determinare una ridotta invasione trofoblastica con conseguente aumentata incidenza di ipertensione e nascita di neonati SGA. Anche l'iperandrogenismo materno e placentare può contribuire ad un aumentato rischio di PE/PIH. Infine, tutte queste complicanze nel loro insieme espongono la gravida con PCOS ad un rischio maggiore di parto prematuro e taglio cesareo [59, 61, 62].

CARATTERISTICHE PSICO-AFFETTIVE

Nonostante la PCOS sia una patologia benigna, le sue manifestazioni cliniche possono incidere negativamente sulla psiche delle donne affette in quanto influenzano anche notevolmente l'immagine corporea. In particolare, in una fase della vita delicata come l'adolescenza, momento in cui la sindrome ha le sue prime manifestazioni, può compromettere l'accettazione del proprio corpo e inevitabilmente i rapporti sociali, portando ad un disagio psicologico che con il tempo può determinare disturbi di personalità e depressione. Un ruolo nel coinvolgimento psichico potrebbe, inoltre, essere dovuto agli squilibri ormonali, dal momento che le alterazioni della funzione mestruale si accompagnano spesso a stati psicopatologici anche di natura subclinica [63].

Già Ippocrate aveva ipotizzato che l'utero fosse la sede delle emozioni, intuendo il ruolo fondamentale degli steroidi gonadici nell'organizzazione morfo-funzionale del cervello femminile, conferendogli peculiarità emotive e cognitive [64]. Il dimorfismo sessuale neuroanatomico comincia assai precocemente durante la vita intrauterina in risposta agli stimoli endocrini di natura organizzativa e si associa a sostanziali differenze nella fisiologia cerebrale, nello sviluppo cognitivo e nel comportamento dei due sessi. Di fondamentale importanza sono poi gli effetti attivazionali degli steroidi gonadici che sono in parte influenzati dai fattori ambientali e dalle esperienze individuali [65, 66]. Allo stato attuale, le teorie che si evincono dallo studio del SNC delle specie inferiori supportano l'ipotesi che gli steroidi gonadici e non gonadici (gli ormoni cortico-surrenali, tiroidei, etc.) siano in grado di controllare processi maturativi chiave, influenzando la proliferazione e la migrazione cellulare, i fenomeni apoptotici e l'interconnessione sinaptica in periodi critici prenatali e postnatali [67, 68].

Il dimorfismo strutturale, confermato anche nel cervello umano postmortem, sottende un dimorfismo funzionale [69]. Ad una differenza di genere insita nella funzione neurotrasmettitoriale, nella

distribuzione recettoriale, nella circuitistica neuronale, si sovrappongono poi gli ulteriori effetti di attivazione dell'estradiolo, del testosterone, del progesterone e dei loro metaboliti, che nel sesso femminile hanno un assetto variabile in accordo con gli eventi critici biologici [70, 71]. Mediante effetti genomici e non genomici, gli steroidi gonadici influenzano di volta in volta la sintesi e il metabolismo dei neurotrasmettitori e dei neuromodulatori, l'affinità recettoriale, la sinaptogenesi, l'eccitabilità neuronale, etc.[72]. Il dimorfismo anatomo-funzionale non si limita alle aree ipotalamiche che presiedono alle funzioni riproduttive, ma coinvolge i centri cognitivi superiori, i gangli sensoriali e autonomici, così come strutture del sistema limbico-ippocampale, del tronco della base, etc., quindi il cervello in toto [73, 74]. E' questo un concetto di fondamentale importanza nella psicobiologia femminile che ci spiega come in fase puberale, premenstruale, in gravidanza, nel postpartum, nella perimenopausa, si venga a realizzare il dimorfismo sessuale "reale" del cervello femminile [75]. Infatti, le fluttuazioni degli steroidi gonadici "classici", e probabilmente dei "nuovi" neurosteroidi, sono, per esempio, in grado di slatentizzare disturbi della sfera emozionale, quali l'ansia e la depressione, legati a una biochimica più tipica delle donne, di attivare l'istinto di accudimento materno, oltre che di influenzare le funzioni cognitive, mnesiche, verbali, prassiche, sensoriali, dipendenti dalla plasticità neuronale [76, 77]. L'esposizione dal momento della pubertà ad elevati livelli androgenici nelle donne affette da PCOS potrebbe quindi modificare alcuni aspetti psichici e comportamentali.

Nonostante siano stati effettuati molti studi clinici sulla PCOS, soltanto in una minoranza dei casi essi si sono focalizzati sugli aspetti psicologici. Nei vari studi analizzati, inoltre, spesso i gruppi di studio sono molto limitati e le scale di valutazione psicometriche sono differenti, per cui risulta difficile un confronto.

La depressione sembra essere una delle patologie più frequentemente riscontrata nelle pazienti con PCOS [78]; essa risulta correlata con l'obesità, spesso, ma non sempre, con l'infertilità e quasi mai con i sintomi da iperandrogenismo. Non è infatti ancora chiaro se i disturbi psicologici siano correlati alla PCOS stessa o alle sue manifestazioni cliniche. Le pazienti PCOS presentano rispetto ai controlli un maggior rischio di depressione maggiore e di altri disturbi del tono dell'umore e, tra le pazienti depresse, in quelle con PCOS il grado di severità risulta maggiore [79, 80]. Oltre alla depressione anche l'ansia, i disturbi ossessivo-compulsivi e i disturbi alimentari si riscontrano con maggiore frequenza tra le pazienti con PCOS. Un parametro che ben riassume lo stato psicologico delle pazienti è la valutazione della qualità di vita (QoL), definita come un concetto multidimensionale che include gli aspetti fisici, emozionali e sociali associati con una determinata patologia. La valutazione della qualità di vita è inoltre importante al fine della gestione terapeutica delle pazienti per verificare la

risposta alle terapie dal punto di vista delle pazienti stesse (e spesso tale parametro non correla con la clinica). Da una recente revisione della letteratura emerge che in tutti gli studi presi in considerazione la PCOS ha un impatto negativo sulla qualità di vita delle pazienti, con punteggi inferiori rispetto alla popolazione ginecologica di controllo [81]. Il sintomo che maggiormente impatta sulla la qualità di vita è il peso corporeo, seguito dalle irregolarità mestruali, dall'infertilità, dalla labilità emotiva e dall'irsutismo. L'infertilità, o il suo timore, risulta essere un altro importante fattore di stress per le pazienti, anche in età adolescenziale; questo dato è importante perché la diagnosi di PCOS viene posta pochi anni dopo il menarca e può condizionare la vita di relazione delle giovani pazienti. Una maggiore incidenza di problematiche della sfera sessuale è stata osservata nelle pazienti con PCOS che si sentono poco attraenti e maggiormente insoddisfatte sessualmente rispetto alle coetanee con storia ginecologica negativa e che vivono tale patologia come un vero e proprio handicap che interferisce con la loro femminilità creando un circolo vizioso dal quale spesso è molto difficile uscire [79]. Da non trascurare rimangono poi le PCOS diagnosticate in età adulta o che emergono dopo anni di regolarità mestruali e ormonale e con normale funzionalità ovulatoria. Spesso con un'attenta anamnesi si riesce a risalire ad un momento preciso dell'inizio dell'irregolarità mestruale che può coincidere con un trauma, un evento stressante come un interruzione volontaria di gravidanza a cui segue un senso di colpa non elaborato, conflittualità con la madre o con il padre, una non accettazione della propria femminilità vissuta come debolezza o fragilità in favore invece di una figura maschile simbolo di forza e autonomia il più delle volte in seguito a vissuti familiari conflittuali. Le forme di stress che sopprimono le normali funzioni ovariche e il ciclo mestruale includono i sentimenti negativi riguardanti la propria identità femminile e il senso di inferiorità.

Quando una donna cresce in un ambiente che considera il sesso femminile inferiore, a qualche livello, essa rifiuta la propria identità di genere. Talvolta questi sentimenti negativi si riflettono nel corpo, il quale arresta l'ovulazione e diviene più 'androgino'. Alcune ricerche condotte su alcune scimmie femmine hanno in effetti dimostrato che gli animali che occupano una posizione sociale inferiore spesso hanno difficoltà ad ovulare.

Gli studi condotti sull'argomento hanno evidenziato che le donne anovulatorie sono tendenzialmente più tese, ansiose, dipendenti e meno produttive mentalmente in rapporto alle donne con ovulazioni regolari. E' inoltre frequente la rabbia inespressa nei confronti della madre. Alcune si sentono in colpa e insicure per il loro bisogno di attenzioni e protezione da parte dei genitori e al tempo stesso temono di perdere tale protezione. Durante l'adolescenza questi sentimenti possono manifestarsi nell'amenorrea: il tentativo di arrestare la normale evoluzione in donna adulta. L'età adolescenziale, caratterizzata da rapidi cambiamenti dell'aspetto corporeo e psichico, rappresenta un periodo

particolarmente delicato per le giovani donne che a volte faticano ad accettarsi. Il ginecologo può rappresentare la “prima sentinella” per uno screening psicopatologico con finalità essenzialmente preventive sul versante dei disturbi del tono dell’umore e della maturazione psicosessuale.

TRATTAMENTO DELLA PCOS

Riduzione del peso corporeo

Il primo e più efficace trattamento della PCOS è sicuramente rappresentato dalle modificazioni dello stile di vita. L’attività fisica regolare, infatti, riduce significativamente il rapporto vita/fianchi e i livelli di omocisteina in donne in sovrappeso con PCOS. La perdita del peso corporeo nell’ordine del 5-10% riduce significativamente tutte le manifestazioni cliniche della PCOS: ripristina l’ovulazione e aumenta la percentuale delle gravidanze, riduce i livelli di insulina e degli androgeni. Inoltre, le modificazioni del tipo di dieta, caratterizzate da un elevato rapporto proteine/carboidrati, si sono rivelate ugualmente efficaci nel determinare un notevole miglioramento nel quadro endocrino della PCOS [82].

Estroprogestinici

La somministrazione di terapia estroprogestinica (EP) nelle donne con PCOS si è rivelata utile in quanto riduce l’entità dell’acne e dell’irsutismo, regolarizza i cicli mestruali e migliora la densità ossea. La chiave del meccanismo d’azione dei contraccettivi orali (CO) è l’inibizione della follicologenesi esercitata mediante la soppressione della secrezione ipofisaria di gonadotropine [83]. Il contraccettivo ideale nelle donne con PCOS deve avere le seguenti proprietà:

- limitare lo sviluppo dei follicoli antrali e ridurre la quantità di androgeni
- contrastare a livello periferico l’azione degli androgeni sull’unità pilo-sebacea
- ripristinare un normale equilibrio estroprogestinico a livello endometriale garantendo un buon controllo del ciclo mestruale.

In base a quanto detto, nelle donne con PCOS la scelta di un contraccettivo contenente 30 mcg di etinilestradiolo (EE) è quella più indicata in quanto è quello più adatto a garantire un buon controllo del ciclo e a ridurre la produzione androgenica ovarica in tutte le varie fasi del ciclo, compresa quella nella settimana di interruzione, grazie alla più forte soppressione ovarica che riduce le quantità dei follicoli antrali. Inoltre, i contraccettivi con 30 mcg di EE inibiscono in maniera maggiore la steroidogenesi surrenalica [84] e stimolano maggiormente la produzione epatica di SHBG rispetto ai

contraccettivi con dosi di EE minori. Per quanto riguarda il tipo di progestinico, l'aumento di SHBG si verifica soprattutto con i contraccettivi orali di III generazione con 30 mcg di etinilestradiolo associati a gestodene o desogestrel, i quali riducono la quota di testosterone libero mediamente del 40-50%. Una buona efficacia è stata osservata anche con l'associazione EE 30 mcg e drospirenone in cui è stata osservata anche un'azione inibente sugli androgeni surrenalici [84]. Nell'ambito delle terapie EP di II generazione fanno eccezione la pillola combinata trifasica con levonorgestrel, la bifasica con 30-40 mcg di EE e 25-125 mcg di desogestrel e la monofasica con 35 mcg di EE e 2 mcg di ciproterone acetato. Queste pillole, infatti per il bilancio EP nettamente a favore degli estrogeni inducono un significativo incremento della SHBG e una conseguente riduzione del testosterone libero. Queste azioni sono particolarmente evidenti con la pillola bifasica EE/DSG e con la monofasica EE/CPA, ove, per il notevole aumento delle SHBG il testosterone libero si riduce rispettivamente del 55-60% e del 65-66% [85].

Il ciproterone acetato, il dienogest, il drospirenone e il clormadinone acetato, sono potenti progestinici dotati di attività antiandrogenica. Essi agiscono principalmente bloccando i recettori degli androgeni negli organi bersaglio, ma anche riducendo l'attività cutanea della 5α -reduttasi, l'enzima responsabile della conversione del testosterone in 5α -diidrotestosterone. Nella somministrazione di estrogeni e progestinici alle donne con PCOS è necessario tuttavia tenere presente che possono esercitare una serie di effetti metabolici negativi: aumentano i livelli di trigliceridi e colesterolo totale, peggiorano l'insulino-resistenza, determinano aumento di peso. Questi effetti possono essere più o meno marcati a seconda del tipo di contraccettivo ormonale utilizzato e delle caratteristiche antropometriche e metaboliche della donna. I progestinici androgenici causano un decremento maggiore nella sensibilità all'insulina rispetto ai progestinici antiandrogenici. Gli effetti benefici della metformina sui fattori di rischio cardiovascolare e sulla sensibilità insulinica hanno portato numerosi autori a proporre l'associazione metformina + CO nelle donne con PCOS.

Antiandrogeni

Il trattamento si concentra sulla riduzione della produzione di androgeni, sulla riduzione della quota di androgeni liberi circolanti e sulla limitazione dell'attività degli androgeni a livello del follicolo pilifero. Poiché il trattamento dell'irsutismo impedisce o rallenta la formazione di una nuova crescita di peli terminali e non agisce sui follicoli piliferi già esistenti, il trattamento deve durare almeno sei mesi. L'inibizione della produzione ovarica di steroidi e la riduzione della quota libera circolante si esercita attraverso la somministrazione di EP; questi ultimi, come precedentemente descritto, riducono anche la produzione di androgeni surrenalici e sono inoltre in grado di inibire l'attività della 5α -reduttasi presente nelle strutture periferiche bersaglio degli androgeni.

Qualora gli EP da soli non fossero efficaci si può optare per gli antiandrogeni da soli o più spesso in associazione ai contraccettivi di cui potenziano l'azione. Gli antiandrogeni sono composti capaci di interferire con gli androgeni o perché competono con essi a livello recettoriale, oppure perché sono in grado di ridurre l'attività periferica della 5α-reduttasi. Tra questi ricordiamo prima di tutto il ciproterone acetato, potente progestinico antiandrogenico che può essere somministrato in associazione all'etinilestradiolo secondo schemi contraccettivi (12,5-25-50 mg CPA + EE 20-30 mcg con un regime sequenziale inverso) oppure a dosaggi inferiori (12,5-25 mg) in associazione agli estroprogestinici nei primi 10 giorni di trattamento.

Un altro potente antiandrogeno è la flutamide, che agisce bloccando i recettori degli androgeni [86]. Questo farmaco riduce significativamente l'iperandrogenemia, l'irsutismo e risulta molto efficace sull'acne, mentre ha effetti trascurabili sui cicli mestruali e sull'ovulazione (99). La flutamide, tuttavia, non è considerata del tutto sicura per i suoi potenziali effetti teratogeni; per questo motivo bisogna sempre informare adeguatamente la paziente prima della sua assunzione o associare un metodo anticoncezionale durante la sua somministrazione.

Il trattamento con flutamide prevede una dose giornaliera variabile da 62,5 mg a 125 mg in somministrazione continua per un periodo di 12 mesi. Poiché la flutamide possiede una netta tossicità epatica è necessario utilizzare il dosaggio minimo efficace e sorvegliare ripetutamente, soprattutto nei primi mesi di trattamento, i parametri di funzionalità epatica.

La finasteride agisce come antiandrogeno inibendo l'attività intracellulare enzimatica della 5α-reduttasi. È particolarmente utile nelle terapie dell'irsutismo di media entità e dell'alopecia androgenica, meno adatta nel trattamento di acne e seborrea. Va somministrata alla dose di 1-2,5 mg al giorno senza interruzione da sola o in associazione con un EP. Anche questo farmaco presenta potenziale attività teratogena, per cui occorre considerare una contraccezione ormonale o non ormonale.

La dutasteride è una nuova molecola antiandrogenica che sembra particolarmente efficace nel trattamento dell'alopecia androgenica resistente all'azione della finasteride. Si tratta di un inibitore "duale" dell'enzima 5α-reduttasi, vale a dire che non inibisce solo il tipo 2 dell'enzima 5α-reduttasi (come invece fa finasteride), ma anche il tipo 1. Questa potrebbe essere la chiave del successo nel trattamento della calvizie in quei soggetti che hanno avuto risultati solo parzialmente positivi con l'assunzione di finasteride.

Infine, lo spironolattone è un diuretico antagonista dell'aldosterone. Oltre a competere con il recettore per gli androgeni agisce inibendo la biosintesi ovarica e surrenalica e l'attività della 5α-reduttasi. Lo

schema terapeutico prevede dosaggi giornalieri in 1-2 somministrazioni compresi fra 50 e 200 mg al giorno per un minimo di 3 mesi fino a 12 mesi da solo o in associazione con EP, per evitare che il trattamento induca una metrorragia o polimenorrea quali effetti collaterali.

Induzione dell'ovulazione

Il clomifene citrato (CC) è il farmaco più utilizzato nel trattamento dell'induzione dell'ovulazione nelle donne affette da PCOS. Si tratta di un antiestrogeno il cui principale meccanismo d'azione sembra essere legato all'aumentata produzione di gonadotropine FSH e LH da parte dell'ipofisi. È di solito somministrato alla dose di 50-150 mg per 5 giorni (dal 4° al 8° giorno del ciclo mestruale) per 3-6 cicli di trattamento; in quest'arco di tempo si verificano il 75% delle gravidanze. Il CC induce l'ovulazione in circa l'80% delle donne affette da PCOS, ma soltanto il 30-40% di queste otterrà la gravidanza. Questa discrepanza sembra essere il risultato dell'effetto antiestrogenico esercitato dal farmaco sull'endometrio e sulla produzione di muco cervicale. Il rimanente 20% delle pazienti che non risponde al CC sono donne affette da PCOS con più alto BMI, più iperandrogeniche e insulino-resistenti. In tali pazienti è stata proposta l'associazione di CC e farmaci insulino-sensibilizzanti come la metformina. I miglioramenti sono maggiori nelle donne che presentano elevate concentrazioni basali di androgeni e di insulina. Circa il 90% di tutte le donne affette da PCOS risponde positivamente all'associazione farmacologica tra CC e metformina. Anche la percentuale di gravidanze sembra essere maggiore con il trattamento combinato [87]. Alcuni autori hanno comparato gli effetti del trattamento con CC da solo o in associazione con metformina sull'induzione dell'ovulazione e delle gravidanze in donne con PCOS. I risultati hanno riportato che la percentuale di ovulazione e di gravidanza nel gruppo con l'associazione CC-metformina è stata più elevata rispetto al gruppo trattato con solo CC [88]. D'altra parte uno studio precedente, condotto nel 2007, che confrontava gli effetti sull'ovulazione e sul numero dei nati vivi tra solo CC (50 mg/die) e solo metformina al dosaggio di (2000 mg/die) rivelava una percentuale significativamente più alta (22,5% vs 7,2%) di nati vivi nel gruppo trattato con solo CC [89]. Infatti, le linee guida del "Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome" del 2008 indicano che il CC risulta il trattamento di prima scelta nell'induzione dell'ovulazione nelle pazienti con PCOS e invitano a considerare la metformina solo nei casi di un trattamento combinato nelle donne CC-resistenti [90]. Nei casi in cui non c'è risposta al trattamento con CC e metformina oppure quando è necessario ricorrere a FIVET/ICSI, si impone l'impiego terapeutico dell'FSH esogeno. Nelle pazienti con PCOS dosi convenzionali di gonadotropine utilizzate nei vari protocolli sono associate ad un rischio più

elevato di sindrome da iperstimolazione ovarica e gravidanza multipla rispetto alle donne normali, nonostante l'uso della forma ricombinante umana [90].

Farmaci insulino-sensibilizzanti

Considerando le numerose osservazioni per cui l'insulinoresistenza (IR) e l'iperinsulinemia avrebbero un ruolo patogenetico rilevante nello sviluppo della PCOS, negli ultimi anni sono stati condotti numerosi studi sull'utilizzo di farmaci che agiscono sul metabolismo glucidico nelle donne con PCOS [91].

I farmaci insulino-sensibilizzanti attualmente disponibili sono: metformina, tiazolidinenioni e inositolo, mentre il diazossido, l'acarbose, la somatostatina non sono ancora molto utilizzati nella pratica clinica, ma solo in un contesto di ricerca.

- Metformina

Tra i farmaci insulino-sensibilizzanti quello più utilizzato nelle donne con PCOS è senza dubbio la metformina, una biguanide utilizzata per il trattamento del diabete di tipo 2 che agisce nella riduzione della produzione epatica di glucosio e nell'aumento dell'utilizzazione periferica dello stesso. È stata riportata una riduzione significativa nei livelli di insulina e proinsulina nelle pazienti con NIDDM sia magre che obese trattate con metformina [87]. Effetti collaterali gastrointestinali reversibili si hanno nel 30% dei casi dei pazienti che assumono metformina; questi includono discomfort addominale caratterizzato da diarrea, nausea, gonfiore addominale, inappetenza, anoressia e sapore metallico in bocca. Tali effetti non sono gravi e possono essere evitati assumendo la metformina con il cibo ed iniziando la terapia a basse dosi. Miglioramenti nell'insulino-resistenza sono generalmente accompagnati da un miglioramento del profilo metabolico, una riduzione significativa dell'iperandrogenemia e da un miglioramento della funzione ovarica e dei cicli mestruali. Il trattamento con 1500-1700 mg di metformina al giorno per almeno 2-3 mesi è associato ad una riduzione significativa dei livelli plasmatici di vari androgeni: il T totale (da -25 a -60%), il T libero (da -20 a -73%), l'A (da -25 a -50%), il 17-OHP (-50%) e una riduzione significativa del DHEAS (da -28% a -40%) [87]. Questo effetto è stato riscontrato anche nelle adolescenti [92]. L'effetto positivo della metformina sull'iperandrogenismo nella PCOS potrebbe essere dovuto:

- ad una ridotta secrezione di LH da parte dell'ipofisi
- ad una ridotta secrezione ovarica e/o surrenalica di androgeni
- ad un aumento dei livelli epatici di SHBG

Inoltre, la riduzione dei livelli di insulina dopo terapia con metformina nella PCOS è strettamente correlata con un aumento di IGFBP-1 e un decremento del rapporto IGF-I/IGFBP-1, indicando una riduzione di IGF-I disponibile nei tessuti periferici. Per di più, non può essere nemmeno escluso un effetto diretto della metformina sulla produzione di androgeni da parte delle cellule tecali. Per quanto riguarda le irregolarità del ciclo e l'anovulazione, la terapia con metformina induce cicli ovulatori nell'80% dei casi [91]; In aggiunta a ciò, gli studi sopra riportati suggeriscono che la terapia con metformina prima del concepimento e durante la gravidanza possa non solo ridurre il tasso di aborto, ma anche le frequenti complicanze come il diabete gestazionale (GD) e la pre-eclampsia [87].

- *Inositolo*

Recentemente è emerso il ruolo dell'inositolo nella patogenesi dell'insulino-resistenza nella sindrome dell'ovaio policistico [93]. Si tratta di un poliolo carbociclico la cui forma più importante in natura è il myo-inositolo (MYO, uno dei nove stereoisomeri di questo zucchero che appartiene al gruppo di vitamine del complesso B). Esso viene convertito in d-chiroinositolo (DCI) a livello intracellulare e diversi studi hanno dimostrato che il DCI, grazie alla sua capacità di aumentare la sensibilità all'insulina, ha effetti benefici sull'ovulazione e sulla produzione di androgeni in donne con sindrome dell'ovaio policistico. Ciò è reso possibile dall'attivazione di una particolare protein-chinasi (AKT1) che media a livello post recettoriale l'azione intracellulare dell'insulina, favorendo la corretta traslocazione del canale per il glucosio (GLUT-4) e agendo quindi da insulino-sensibilizzante. La somministrazione di inositolo nelle donne con PCOS ha determinato infatti una riduzione significativa dei livelli sierici di testosterone e un aumento della concentrazione dell'SHBG, con conseguente miglioramento delle manifestazioni cliniche dell'iperandrogenismo, oltre al miglioramento dei parametri metabolici e dell'ovulazione [93, 94]. L'inositolo svolge, inoltre, un ruolo importante nella morfogenesi, nella crescita cellulare e nella sintesi dei lipidi; La deplezione di inositolo può rallentare la liberazione di calcio intracellulare necessaria per la corretta maturazione dell'oocita; infatti, i follicoli che contengono alti livelli di MYO hanno ovociti di migliore qualità [93]. Nelle pazienti con PCOS sottoposte a protocolli standard di induzione dell'ovulazione per FIVET/ICSI, il trattamento con myo-inositolo e acido folico riduce il numero di vescicole germinali e ovociti degenerati al pickup senza compromettere il numero totale di ovociti recuperati [95-98].

- *Acido α -lipoico*

Sempre in riferimento al ruolo di rilievo dello stress ossidativo non solo nei meccanismi molecolari responsabili dell'insulino-resistenza, ma anche nel processo di maturazione follicolare [99, 100].

Diversi studi hanno preso in considerazione l'attività dell'acido alfa-lipoico (ALA), vitamina liposolubile composta da 8 atomi di carbonio e 2 atomi di zolfo, potente antiossidante coinvolto in vari processi biologici.

Nel processo di maturazione follicolare intervengono numerosi fattori tra cui appunto lo stress ossidativo (SO) [101-103]. *In vivo* antiossidanti enzimatici e non enzimatici intervengono nella protezione dai danni dello stress ossidativo mantenendo livelli ottimali di specie reattive dell'ossigeno (ROS). E' noto che lo SO può essere indotto da procedure di procreazione medicalmente assistita attraverso la manipolazione di gameti ed embrioni e la produzione di ROS nelle cellule della granulosa causa effetti deleteri sulla fertilizzazione dell'ovocita e sullo sviluppo dell'embrione [104]. La protezione degli embrioni e degli ovociti dallo stress ossidativo viene misurata dalla capacità ossidante totale (TAC) che include sistemi enzimatici (glutathione per ossidasi, superossido dismutasi, ecc) e non enzimatici (vitamina C, glutathione, taurina, ecc) che si trovano nel fluido follicolare. E' stato dimostrato che la TAC è significativamente elevata nel fluido follicolare di quei follicoli i cui ovociti sono stati fertilizzati con successo. Quindi l'aggiunta di antiossidanti avrebbe il razionale di controllare lo SO durante la fertilizzazione *in vitro* [105]. Studiando *in vitro* gli effetti di differenti concentrazioni di ALA sullo sviluppo dei follicoli preantrali del topo si è ottenuto un miglioramento dei livelli di TAC, una riduzione delle ROS e un miglioramento delle qualità e dello sviluppo dei follicoli stessi in relazione alla diminuzione dello SO. Un'ulteriore fondamentale proprietà dell'ALA è quella di favorire l'ingresso di glucosio nelle cellule aumentando il reclutamento dei recettori intracellulari specifici ([GLUT-4](#)) grazie all'aumento dei livelli di 5-adenosina monofosfato-protein chinasi (AMPK), che comporta un aumento dell'attività della catalasi. Pertanto, l'ALA trova impiego come coadiuvante nella cura del diabete e dell'insulino-resistenza con importanti conseguenze metaboliche e riproduttive nelle donne con PCOS. Inoltre, in tali soggetti è aumentato lo SO, fattore che contribuisce ulteriormente all'insulino-resistenza [106, 107].

Da ultimo, è opportuno ricordare che la somministrazione di ALA esercita un effetto positivo sul profilo lipidico con potenziale azione anti-aterogenica, un effetto particolarmente utile nelle donne con PCOS che possono presentare un aumentato rischio cardiovascolare [108, 109].

CASO CLINICO 1

Paziente donna di 36 aa, T.C. T. giunge alla mia attenzione per ricerca gravidanza, decisione maturata in seguito a recente matrimonio con il compagno A.F di anni 40. La paziente riferisce fin dal menarca cicli oligo-amenorroici per cui ha assunto per molti anni E/P di cui non ricorda il nome con normale comparsa dell'emorragia da sospensione. Riferisce di non aver mai eseguito esami ormonali o

ecografici e pertanto di non essere mai giunti ad una diagnosi della natura del suo problema. Si esegue ecografia transvaginale che mostra un endometrio lineare di 2 mm e ovaie entrambe di dimensioni aumentate con disposizione sottocorticale di numerosi follicoli < al centimetro e si prescrivono pertanto esami ormonali da eseguire immediatamente poiché in amenorrea da 5 mesi che rivelano, unitamente al quadro ecografico, un quadro di PCOS prevalentemente di origine ovarica (LH 9,2, FSH 7,4, 17OHP 1,56, E2 32, Delta4A: 3,75, P: 0,4). Dopo un primo counselling con la paziente in cui si spiega la verosimile natura dell'amenorrea si decide per iniziare con due mesi di soppressione delle gonadotropine con E/P per via orale, indi terapia con acido folico 1 cps e terapia di induzione dell'ovulazione con Estradiolo Emiidrato gel (1 bustina al die per 14 gg da iniziare al 2 gg del flusso mestruale) + clomifene citrato (1cps/die per 5 gg dal 4° giorno del ciclo mestruale) per due cicli e didrogesterone 10 mg 1 cps al die per 14 giorni se non comparsa del sanguinamento dopo 30 giorni dalla sospensione del clomifene e previo test di gravidanza negativo. Dai controlli ecografici eseguiti durante tale terapia che si è protratta per due cicli consecutivi non si è mai differenziato alcun follicolo in nessuna delle due ovaie né si è avuto una modificazione a livello endometriale. Si esegua a questo punto secondo counselling con la paziente volto ad indagare in maniere più approfondita l'anamnesi dal punto di vista psico-sociale e si propone l'affiancamento alla terapia di sedute di ipnosi. T. riferisce di aver avuto problemi familiari a partire dall'adolescenza a causa di un padre assente che non l'aveva riconosciuta alla nascita e in conflitto con la madre che riteneva comunque complice di tale separazione per aver accettato serenamente il non riconoscimento della figlia. All'età di 21 anni decide, non supportata dalla madre, di cercare il padre con il quale inizia ad instaurare un rapporto e che dopo circa 5 anni decide di riconoscere T. come sua figlia. Fino all'età di 30 anni T. dichiara di non aver mai avuto rapporti sentimentali stabili e duraturi nel tempo poiché sentiva la necessità di abbandonare e/o di tradire appena la situazione stabile tendeva all'instaurarsi di un legame più serio con possibilità di un futuro di coppia. A 32 anni inizia un percorso di psicoterapia che dura per 2 anni al termine del quale riferisce di aver individuato nell'assenza della figura maschile il motivo del suo comportamento, di aver incarnato in se la figura del padre, il lato maschile che sua madre le aveva negato e di aver quindi superato tale mancanza grazie alla terapia e al buon rapporto ritrovato con il padre ormai stabilmente e serenamente presente nella sua vita. Negli stessi anni inizia la relazione con il signor A.F con il quale riesce ad instaurare un rapporto di coppia stabile e sereno e che li porta al matrimonio nel 2014. Alla luce di quanto emerso da questo incontro si spiega a T. la possibile origine del suo problema dal punto di vista psicosomatico e la possibilità quindi di poter agire con l'ipnosi per ritrovare e far emergere quel lato femminile della sua persona per tanto tempo soffocato dalla componente maschile preponderante. La paziente accetta le sedute ipnotiche proposte e la contemporanea somministrazione della terapia per l'induzione dell'ovulazione. Si situisce la

paziente sulla necessità di continuare con le sedute di autoipnosi, che le vengono fornite tramite registrazione audio, almeno 3 volte la settimana. La paziente risponde in modo eccellente alla somministrazione di clomifene con la maturazione di un follicolo dominante e aumento di spessore dell'endometrio in entrambi i cicli che vengono eseguiti senza tuttavia purtroppo arrivare ad una gravidanza. Si decide di interrompere la stimolazione con clomifene citrato per numero di cicli massimi raggiunto e in relazione all'età della coppia per inserirli in un percorso di procreazione assistita di II° livello. T. ha comunque nei mesi successivi continuato senza alcuna terapia ormonale a mestruare regolarmente con cicli nella norma per RID (R:30gg) e con dosaggi ormoni di II° fase indicativi di ovulazione. (P: 8 ; E2: 200).

Si riporta la trascrizione della quarta di quattro sedute avvenuta in corrispondenza del periodo ovulatorio.

Bene T. fai pure il tuo segnale per ritrovare quelle sensazioni che ormai conosci bene, di completo abbandono e rilassatezza, di pace e calma e serenità, ... di abbandono, rilassatezza, e pace e calma e serenità. Visto che ormai sei diventata così brava a controllare tutta la tua mente e il tuo corpo lasciati anche oggi accompagnare dalla mia voce... e mentre il tuo rilassamento si fa sempre più profondo e tranquillo e sereno e sempre meno teso e meno preoccupato... sempre più sereno e tranquillo...apri il palmo della mano destra per prendere la chiave del tuo giardino e inseriscila nel cancello ed entriamo. Percorriamo i vialetti con i ciottoli bianchi che brillano al sole la giornata è bellissima, tranquilla e la temperatura dell'aria è quella proprio perfetta per te e man a mano che cammini nei vialetti del tuo bellissimo giardino il tuo rilassamento si fa sempre più profondo, sempre più profondo...ad ogni passo sempre più profondo...ed eccoci arrivati alla nostra bellissima rosa che oggi è più bella che mai come non l'abbiamo mai vista , una bellezza ed un'eleganza unica.....come se la rosa con i suoi petali aperti alla luce del sole ci sorridesse...ci invitasse a guardare come oggi più che mai è ancora più luminosa , come oggi che anche il suo piccolo bocciolo nato e cresciuto dal suo stesso stelo nutrito dalla sua forza vitale, dalla sua linfa, dalla sua bellezza, dalla sua ritrovata femminilità....così oggi anche il suo piccolo bocciolo si è aperto alla vita è sbocciato in un bellissimo fiore che può godere pienamente dei raggi del sole, forti e potenti, può godere del loro calore vitale e nello schiudersi di questo bocciolo vediamo liberarsi come una luce, una scia colorata che trasforma l'aria del giardino in qualcosa di magnifico, una scia colorata, proprio del tuo colore preferitoe così anche le foglie dell'albero più vicine alla tua rosa che seppur in modo discreto e rispettoso hanno sempre protetto ed osservato la rosa e il suo bocciolino.... così anche le foglie verdi, di un bellissimo verde brillante, anche le foglie dell'albero mosse da una piacevolissima brezza e mosse dalla luce luminosa e colorata del bocciolino rilasciano una scia

meravigliosa che colora l'aria, colora il cielo...l'aria, il cielo e l'atmosfera di tutto il giardino è ora completamente piena di questa bellissime scie colorate che si muovono insieme come in una danza prima uno accanto all'altra e poi lentamente ma con forte attrazione si uniscono l'uno all'altra generando una nuova luce nella tua mente e nel tuo cuore e nella tua pancia e nel tuo utero e nelle tue tube....un utero che per molto tempo ha vissuto nel buio della notte oggi risplende di una luce nuova come questo prato...e come il prato si colora in modo così naturale e spontaneo di tanti fiorellini colorati, si apre a questa nuova esperienza, all'arrivo della primavera si apre all'arrivo di una vita nuova e il fascio di luce bianca che ti avvolge e ti penetra diventa un fascio di luce rossa, vivi intensamente il colore rosso che è il colore dell'amore e dell'energia e dal rosso diventa poi arancione, vivi intensamente anche il colore arancione che ti pervade come un'onda dalla testa ai piedi, dal basso verso l'alto, pervade il tuo utero che è così in buona salute, in piena gioia pronto alla trasformazione, alla vita e infine il fascio di luce si trasforma in un fascio di colore indaco e lasci che anche questo fascio ti attraversi ...l'indaco che è il colore della spiritualità e del coraggio....Bene, Brava....Bravissima. Ora che sei caricata e nutrita da questa nuova luce, da questa forza della natura, dall'unione della forza femminile e maschile, rinforzata in ogni tua parte sai che potrai richiamare queste bellissime sensazioni ogni volta che vorrai, ogni volta sempre più velocemente e ogni volta sempre meglio facendo il tuo solito gesto..... [..].

CASO CLINICO 2

Paziente donna di 32 aa, Chiara C. Menarca all'età di 12 anni, indi cicli mestruali regolari (R:28-30gg, I: ipomemorraea, D:4gg). Sindrome premestruale caratterizzata da lieve mastodinia, dismenorrea (+1,+2) severa (VAS 8), a remissione con nimesulide, in due occasioni associata ad episodio sincope. Cefalea tensiva lieve, sporadica, stress correlata. Acne lieve al volto e al dorso regredita spontaneamente nel tempo. Non irsutismo, ma ipertricosi, non defluvium capillorum. Lieve iperseborrea del cuoio capelluto. Dal menarca alimentazione varia e regolare ai tre pasti principali della giornata con graduale incremento staturale e ponderale, fino al peso di 50 kg all'età di 14 anni. (BMI 18,37 sottopeso lieve). Dall'età di 17 anni, in assenza di eventi stressanti riferiti, cicli mestruali tendenzialmente oligomenorroidici (R: 30-60gg) con comparsa di irsutismo lieve in sede sottomandibolare e lungo la linea alba, per cui si sottopone ad accertamenti ecografici ed endocrinologici che depongono per un quadro di sindrome dell'ovaio policistico. Assume pertanto su consiglio ginecologico terapia E/P (gestodene + EE 20γ), ben tollerata, con regolare comparsa dell'emorragia da sospensione e beneficio sulla dismenorrea. Quadro dermatologico stabile. Cefalea invariata. All'età di 23 anni graduale incremento ponderale di 3 kg in assenza di variazioni del regime

alimentare fino al peso di 53 kg (BMI 19.47 normopeso) sostanzialmente stabile fino ad oggi. La paziente da allora decide poi di sospendere spontaneamente l'assunzione di E/P a cui seguono cicli mestruali regolari spontanei e regolari per RID per tre mesi, seguiti da amenorrea secondaria asintomatica della durata di qualche mese. Assume pertanto nuovamente la medesima terapia E/P sempre ben tollerata con regolare emorragia da sospensione; dopo un anno per scelta personale, previo consenso del ginecologo, sostituisce E/P per via orale con dispositivo vaginale (EE +etonogestrel) sempre ben tollerata con regolare emorragia da sospensione. All'età di 25 anni per riscontro di rialzo dei valori di colesterolemia, seppur lievi, decide di sospendere E/P per qualche mese assunta poi di nuovo per ricomparsa di oligo-amenorrea. Nel febbraio 2015, all'età di 30 anni, sospende terapia E/P per desiderio di maternità. Segue amenorrea secondaria asintomatica in associazione a esacerbazione di acne lieve al dorso e al volto. Quadro di irsutismo lieve in sede sottomandibolare e lungo la linea alba stabile. Non galattorea. Concomita stress lavorativo e sporadico cardiopalmo ascrivibile a stress. Nel maggio 2015 Chiara esegue day hospital gineco-endocrinologico in cui viene eseguito test al synacthen con valori di DHEA ai limiti superiori e valori di 17OH progesterone iperresponsivi allo stimolo (DHEA T0': 7,9 ng/ml; 17OHP T+60: 2,5 ng/ml.) e test al GnRH che mostra tendenza all'inversione del fisiologico rapporto FSH/LH; FSH iporesponsivo allo stimolo e LH iperresponsivo (LH T0 11,4 U/L, FSH T0 5,5 U/L; LH T30' 107 U/L; FSH T30' 9,1 U/L), adeguati valori di estradiolo con progesterone indosabile compatibilmente con il quadro di anovulazione (Progesterone T0 0,2 ng/ml; E2 64,2 pg/ml). Il quadro ormonale ed ecografico conferma la diagnosi di ovaio micropolicistico a fenotipo ovarico e surrenalico per cui inizia, salvo due mesi di soppressione delle gonadotropine con E/P vaginale, terapia con desametasone 0,75 mg ¼ cps, acido folico 1 cps e terapia di induzione dell'ovulazione con Estradiolo Emiidrato gel (1 bustina al die per 14 gg da iniziare al 2 gg del flusso mestruale) + clomifene citrato (1cps/die per 5 gg dal 4° giorno del ciclo mestruale). Come da protocollo si eseguono tre cicli di stimolazione dell'ovulazione con la terapia sopracitata senza ottenere alcun risultato in termini di differenziane follicolare né di ispessimento endometriale. La coppia decide pertanto di rivolgersi ad un centro di procreazione assistita con il quale iniziano un protocollo terapeutico per IUI (inseminazione intrauterina). Si verifica la medesima situazione della precedente stimolazione ovarica per cui nessun follicolo arriva a differenziarsi e pertanto si interrompe il ciclo prima del tentativo di IUI. Si decide a questo punto dopo counselling approfondito con la copia di affiancare alla stimolazione ormonale sedute di ipnositerapia a cadenza settimanale. I colleghi del centro di PMA iniziano una seconda stimolazione non aumentando le dosi di farmaco per evitare il rischio di iperstimolazione ovarica. C. risponde bene alla terapia con la formazione di due follicoli dominanti e si arriva a tentativo di IUI accompagnato da registrazione di seduta ipnotica che la paziente ha

ascoltato dopo la procedura volta al rilassamento generale e soprattutto dei muscoli dell'apparato genitale interno e focalizzando anche l'attenzione sulla naturalità e spontaneità della fecondazione pur in questa situazione. Purtroppo l'esito della procedura non si è concluso con una gravidanza. La paziente ha eseguito ancora una seduta di ipnosi e ha poi interrotto anche con le sedute di autoipnosi riferendo mancanza di tempo per motivi lavorativi.

Si riporta la trascrizione della quinta seduta di cinque sedute di ipnosi avvenuta in seguito al primo tentativo di IUI (inseminazione intrauterina) non andato a buon fine dove la paziente sentiva più forte che mai la sua sensazione di incapacità e dichiarava, all'interno di una personalità così rigida abituata al controllo assoluto su tutto, la sua malattia come un vero e proprio handicap fisico.

Bene C. visto che sei diventata ormai così brava, anche sola, a trovare quello stato di particolare calma e rilassatezza e serenità.... Ti chiedo di fare il tuo gesto che ti permette di accedere a quello stato di completo benessere ed abbandono che ti permette di liberare la mente dai pensieri come il vento libera il cielo dalla nuvole....benissimo...brava....ora con la forza della mente che conosci bene e sai quanto potente possa essere la tua mente...mentre continui a mantenere questo stato di calma e serenità ed abbandono....ti chiedo di immaginare con gli occhi della tua mente... ti chiedo di guardare dentro di te...come se tutto il tuo organismo fosse un complesso gioco di ingranaggi, uno concatenato all'altro....come se gli ingranaggi che muovono le lancette di un orologio...e per la maggior parte del tempo le ruote dentate di questi ingranaggi funzionassero perfettamente, uno di seguito all'altro.... in armonia, in modo molto fluido, quasi non ci accorgiamo che dietro tutto il nostro vivere, il nostro sentire, le nostre azioni ci sia un meccanismo tanto complesso quanto perfetto....a volte però una parte di questi ingranaggi si blocca, qualche dentino delle ruote dell'ingranaggio si rompono, oppure si dislocano dalla loro posizione ottimale....succede a tutti....anche ai migliori orologi....anche a quelli custoditi, curati con la massima precisione anche i più preziosi, a volte basta anche solo un granello di sabbia per bloccare un ingranaggio tanto complesso e ci sentiamo come bloccati come se qualcosa dentro di noi non funzionasse nel modo corretto, come se ci mancasse qualcosa di così importante da farci sentire completamente bloccati, inadatti, un handicap tanto grande da bloccare tutto l'ingranaggio.... proprio come nel film, non so se l'hai visto...un film in cui c'era un ragazzino tanto bello che era rimasto orfano dei suoi genitori.....un giorno nella soffitta della sua casa trova un automa, una specie di robottino tutto scomposto e si chiede per molti giorni come sarebbe stato bello se ci fosse stato qualcuno lì con lui che lo avrebbe potuto aiutare a riparare l'automa per vedere con i suoi occhi cosa quel robottino sarebbe stato capace di fare una volta aggiustato..... ma si sentiva come paralizzato, non trovava il modo di come aggiustare quel robottino anche se lo desiderava tanto. Un giorno però conobbe un

vecchio orologiaio che gli disse che sarebbe stato molto molto ma molto felice di aiutarlo in questo suo progetto perchè spesso da soli capita di trovarsi un po' persi ma in fondo non siamo mai soli, è giusto poter chiedere e contare sull'aiuto delle persone che ci sono vicine...così il ragazzino portò l'automa con tutti i suoi pezzi nel laboratorio dell'orologiaio, l'orologiaio che era un uomo discreto e rispettoso aiutò il ragazzino senza mai interferire con il suo lavoro ma affiancandolo come guida, come riferimento per non far mai sentire il ragazzino solo nella costruzione di questo grande e bellissimo progetto, passarono i giorni..... forse le settimane e il ragazzino era sempre più felice, sempre più contento del suo lavoro ogni giorno un pezzo in più veniva aggiunto all'automa che sembrava proprio poter tornare a funzionare, ritornare in vita da un momento all'altro, finché una mattina sistemato l'ultimo pezzo mancante.....ecco che l'ingranaggio dell'automa riprende a muoversi, riprende a funzionare, inizia a muovere prima la testa, poi le mani, e guardando con attenzione il ragazzino si accorge che la mano si chiude come per impugnare una penna così incastra tra le dita della macchina una penna e pone un foglio proprio sotto di essa ed ecco come per magia che l'automa inizia a creare dei disegni meravigliosi, uno più bello dell'altro, delle creazioni fantastiche.....il ragazzino si sentiva così felice perché era riuscito con la sua forza e la sua perseveranza e con l'aiuto rispettoso del suo amico orologiaio a far rinascere quell'ingranaggio bloccato così che potesse dare vita a tante cose meraviglioseed è poi quello che capita a tutti noi quando ci sentiamo un po' un orologio bloccato, rotto....sapere che invece c'è sempre la possibilità di far ripartire il tutto, di aggiustarci, questa nuova sensazione di rinascita tira fuori il meglio di noi, come per l'automa, ci porta a creare delle cose nuove, delle decisioni che mai avremmo potuto immaginare, mai prima di ora...prima sapere che anche noi, anche tu, come l'automa con l'aiuto delle persone che ci amano, con la nostra forza, energia e serenità siamo ora delle macchine riparate, funzionanti, ogni pezzo dell'ingranaggio è tornato al suo posto e funziona in armonia con tutti gli altri ingranaggi per creare qualcosa di spettacolare, per farci sentire bene sempre meglio, per aver riscoperto questa nuova fantastica capacità e adesso caricata di questa nuova scoperta, di questa nuova forza, di questa nuova funzionalità, quando vorrai potrai fare tre respiri profondi, riaprire gli occhi...riprendere contatto [...]

CASO CLINICO 3

S. 38 anni giunge alla mia attenzione per eseguire ecografia transvaginale di controllo richiesta dal collega dopo inizio di terapia con ciclo di tens e amitriptilina (6ggt al die) per diagnosi di vulvodinia spontanea e generalizzata insorta senza apparente nessun fattore scatenante tre mesi prima. Dall'anamnesi ginecologica emergono episodi di candida recidivanti in passato, circa verso i 20 anni

di età e un episodio di herpes genitale 5 anni prima. S. riferisce che questo disturbo è invalidante per il suo stile di vita e per il suo lavoro poiché fatica a stare seduta alla scrivania ed è costretta spesso ad assentarsi per malattia.

Si riporta sotto il questionario compilato da S. al nostro primo incontro.

Definizione del dolore	Assente	Lieve	Moderato	Severo
Pulsante		x		
Lancinante		x		
A pugnata	x			
A morsa, crampo	x			
Sordo	x			
Urente				x
Penoso				x
Violento				x
Leggero	x			
Acuto		x		
Sfinente				x
Sgradevole		x		
Spaventoso				x
Crudele		x		

Dopo una raccolta anamnestica più approfondita emerge il senso di inadeguatezza che S. vive e che soprattutto ha vissuto all'inizio della sua attuale relazione sentimentale cominciata meno di 5 mesi fa con uomo molto più giovane e che descrive come perfetto dal punto di vista sia fisico sia sul piano delle relazioni sociali. La relazione non è considerata da S. una relazione stabile perché pur non essendosi dichiarati una relazione aperta ad altre persone lei considera sempre aperta la possibilità che il partner possa comunque frequentare altre persone. Nei primissimi tempi della relazione non vi erano problemi dal punto di vista sessuale mentre negli ultimi tre mesi riferisce difficoltà ai rapporti sessuali, che costituiscono comunque una parte importante e fondamentale del loro modo di stare insieme. La vuldonia che è subentrata non impedisce comunque completamente i rapporti sessuali seppur non più caratterizzati dal raggiungimento dell'orgasmo e diminuiti di frequenza. La vulvodinia invalidante e spontanea è riferita come sintomo principale che la accompagna nel corso di tutta la giornata. Entrando poi nel dettaglio degli altri aspetti della vita sentimentale di S. si apprende un rapporto conflittuale con i genitori, ormai anziani, che le hanno sempre attribuito una forte responsabilità nei confronti della famiglia di origine e del nipote che ha sempre vissuto con lei per incompatibilità di carattere con i propri genitori. S. riferisce di essersi sempre occupata di tutti i suoi familiari trascurando la sua vita sentimentale e lavorativa ritrovandosi infatti a quasi 40 anni a

svolgere un lavoro che odia e non avendo mai avuto una relazione, dal punto di vista sentimentale, stabile. Dal punto di vista della salute riferisce sempre benessere generale, salvo alcuni momenti in cui lamentava disturbi ginecologici e gastroenterologici, che la madre ha sempre sminuito e sottovalutato riportando l'attenzione di S. alla famiglia e alla necessità che tutti i componenti avessero di averla accanto in salute.

Dopo counselling di spiegazione sull'ipnosi e le sue tecniche S. accetta di iniziare le sedute terapia se non altro per poter aver un momento della settimana da dedicare a se stessa.

Dopo tre sedute avvenute, per richiesta della paziente per motivi di lavoro, a cadenza quindicinale ma con un'importante lavoro costante eseguito al domicilio, S. comunica di aver avuto 10 giorni di completa assenza della sintomatologia e di aver avuto rapporti sessuali con il partner piacevoli. Giunge alla quarta seduta, in cui si propone la compilazione del questionario che si riporta di seguito, riferendo un riacutizzarsi dei sintomi sempre in concomitanza dell'acuirsi delle tensioni con i genitori e sul lavoro.

Si decide pertanto di iniziare a diminuire la dose di amitriptilina scalando di una gtt/alla settimana e di sospendere i cicli di tens dai quali S. riferiva di non trarre molti benefici.

Attualmente S. continua una terapia di mantenimento di 2 gtt/di laroxyl al die come consigliato dal collega specialista con l'intenzione di riprendere appena possibile una seduta di ipnosi mensile.

Definizione del dolore	Assente	Lieve	Moderato	Severo
Pulsante	x			
Lancinante				
A pugnata	x			
A morsa, crampo	x			
Sordo		x		
Urente		x		
Penoso	x			
Violento	x			
Leggero		x		
Acuto	x			
Sfinente	x			
Sgradevole		x		
Spaventoso	x			
Crudele	x			

Si riporta la trascrizione parziale della quarta seduta di quattro sedute di ipnosi avvenuta in seguito ad un nuovo episodio di riacutizzazione dei sintomi e di litigi familiari in cui la paziente chiedeva espressamente di poter essere allontanata dallo stress quotidiano e dalla famiglia.

Bene S, bravissima, chiudi sempre gli occhi....fai pure il tuo gesto che ormai sei diventata bravissima a fare...per ritrovare in modo più semplice e spontaneo e facile quel tuo stato di benessere guidata dalla mia voce che ormai conosci bene...e aprendo il palmo della mano destra facciamo comparire la chiave del nostro giardino, la infiliamo nel cancello, apriamo, anche questa volta fai entrare me, sempre dopo di te, per ritrovare questo spazio, questo bellissimo giardino che è sempre ordinato, bello dai colori verdi, in una giornata che ha il sole splendente ma anche una brezza piacevole che ci fa stare bene, il clima per te ideale, che ti fa stare bene...il tuo clima preferito....che ti rilassa...che ti fa stare bene e che ti fa ritrovare la forza e l'energia....percorriamo come sempre i vialetti con i ciottoli bianchi, diamo uno sguardo alla nostra rosa che è sempre più bella, sempre più brillante, che cresce ogni giorno di più, proprio come sei cresciuta tu, che è cambiata come sei cambiata tu, sempre bella, luminosa, forte e si nutre della forza del sole e dell'energia della terra, la salutiamo per ricordarci che lei è sempre lì... in qualsiasi momento vogliamo, per ricordarci come è bella e come è forte, per ricordarci che meraviglioso e sorprendente cambiamento è riuscita a fare lei, a rinforzare il suo stelo, ad aprire i suoi petali, e per ricordarci che così come lei, sei cambiata anche tu, sei più forte, più splendente e più aperta a tutte le cose belle che il mondo, le giornate ti hanno riservato...e .mano a mano che camminiamo i nostri passi si fanno più tranquilli, più rilassati, più sicuri e segnano anche il tempo del nostro rilassamento che si fa sempre più profondo, più tranquillo e più rilassato....e dal giardino vediamo che compare una scalinata, una nuova scalinata in marmo bianco splendente, allora iniziamo a percorrere i gradini di questa scalinata, lentamente, uno dopo l'altro e mano a mano che scendiamo lungo i gradini di questa bellissima scalinata ci troviamo come per incanto su una spiaggia....una bellissima spiaggia di sabbia finissima che risplende sotto il caldo del sole e siamo rinfrescati dalla brezza fresca che arriva dal mare....ci troviamo davanti ad un paesaggio bellissimo, meraviglioso, una spiaggia vuota, con un albero dove se vogliamo possiamo ripararci un pochino dal sole e nient'altro...una bellissima spiaggia isolata da tutto e da tutti...e davanti a noi una distesa di mare infinito, un'acqua blu....cristallina che tende al verde, un posto meraviglioso, un posto per te sicuro dove puoi accedere solo tu dal tuo giardino, dove nessuno può entrare, nessuno oltre te può calpestare questa sabbia ed accedere a questo mare, sei sola, in una solitudine che ti dà pace, sicurezza e serenità, una solitudine che ti permette di pensare a te stessa, alla tua persona, ti permette di rilassarti.....allora decidi di fare due passi su questa spiaggia

bellissima per toccare l'acqua di questo mare così invitante, della temperatura perfetta, la temperatura per te ideale, e la voglia di farti completamente bagnare da questa acqua diventa fortissima, allora ti siedi sul bordo della spiaggia così che le onde leggere e calme di questa acqua dalla temperatura perfetta, quest'acqua limpida possano piano piano il tuo rilassamento, rinfrescarti, ti sdrai sulla spiaggia e onda dopo onda dopo onda l'acqua ti rilassa, ti rinfresca, rinfresca prima i tuoi piedi, poi un 'onda un pochino più grande rinfresca le tue gambe, le tue cosce e ancora un'onda, sempre piacevole, rilassante, fresca al punto giusto arriva fino alla tua pancia, rinfresca tutte le tue parti intime, onda dopo onda tutto viene rinfrescato e il calore lascia spazio a questa sensazione di freschezza di rinascita, una piacevole sensazione data dall'acqua fresca sulle tue gambe, sulle tue parti intime sulla tua pancia e onda dopo onda questa sensazione di freschezza porta con se anche anche una sensazione di rilassatezza, tutti i muscoli della vagina, vulva e delle gambe si lasciano andare come per aprirsi, si abbandonano completamente alla sabbia, onda dopo onda le sensazioni di calore di tensione scompaiono....onda dopo onda ogni spillo che prima infastidiva la tua vulva e la tua vagina viene portato via, onda dopo onda hai una sensazione di rinascita di freschezza, di abbandono, di calma e le onde diventano sempre più importanti e arrivano a rinfrescarti tutto il corpo per portare via verso il mare lontano lontano da te...da tutte le tensioni, ogni singolo muscolo viene rilassato, ogni singolo muscolo è morbido, abbandonato, completamente abbandonato su questa spiaggia, ogni parte di te è fresca, piacevole ...e allora dopo che il mare con le sue onde ha portato sempre più lontano, sempre più lontano, in lontananza i tuoi dolori, le tue tensioni e il tuo calore e ti ha ridato un corpo nuovo fresco, rilassato dopo che le onde ti hanno massaggiato come un morbido cuscino le tue gambe e le tue parti intime, tutto è piacevolmente morbido, massaggiato e rilassato, puoi alzarti e dare un ultimo sguardo intorno a te, vedere come piacevolmente intorno a te non ci sia nessuno perché questo è il tuo posto dove potrai andare in qualsiasi momento, dove potrai ogni volta che lo vorrai ritrovare questa pace, questa serenità, ritrovare questa calma e questa freschezza, del tuo corpo e della tua mente, un posto che ti permetta di pensare solo a te stessa in modo piacevole, felice, un posto che ti ricarichi di nuova forza vitale grazie a questa acqua e a questo sole così che tu possa portare una nuova energia, una nuova calma nella vita di tutti i giorni....quando ne hai più bisogno [....]

CONCLUSIONE

Le problematiche che possono presentarsi nelle diverse fasi della vita della donna evidenziano disagi e disturbi psicofisici molto diversi fra loro. L'ipnosi proprio per la sua capacità di adattarsi e plasmarsi sul singolo individuo in maniera profonda soprattutto attraverso l'utilizzo di immagini e metafore, è in grado di dare una soluzione positiva a situazioni tanto diverse. L'ipnosi agendo a livello inconscio e potendosi servire delle immagini metaforiche offre al soggetto spunti per arrivare a soluzioni creative, opportunità diverse per risolvere i problemi. Come sottolineato nei capitoli iniziali ed evidenziato anche dai casi clinici esposti la componente ansiosa è alla base di tutti i disturbi citati così come una distorta immagine di se e dei cambiamenti che la vita obbligatoriamente ci porta ad affrontare. Ecco quindi che l'ipnosi intesa come terapia complementare alla terapia medica di routine può essere di grande aiuto al paziente inducendo un profondo rilassamento terapeutico capace di ovviare o quantomeno stemperare i disturbi neurovegetativi, i disturbi d'ansia, rinforzando la personalità aiutando la paziente ad accettare le varie fasi della vita e i cambiamenti che essa comporta, migliorare la comunicazione interpersonale, e offrendo la possibilità di manipolare l'attenzione e riorganizzare sensazione corporee sempre con il fine ultimo di allontanare una sensazione, sintomo non più utile. Il problema principale infatti risiede proprio nel fatto che quel sintomo o quella malattia ci servono e pertanto seppur sosteniamo a gran voce di voler operare un cambiamento il nostro inconscio ci mette i bastoni tra le ruote:" spesso non trovo il tempo"...." spesso mi addormento"...."potrei farcela ma una volta a settimana....tre sono troppe"...Quando questo avviene la realtà è che quel sintomo ci serve e pertanto nessun metodo funzionerà mai. Il segreto per una buona vita sta nel saper individuare di cosa abbiamo bisogno in questo momento e il compito più arduo per il medico, inteso come figura generale che si occupa della persona nella sua totalità, è proprio aiutare il paziente a cercare di capire il suo reale bisogno non dimenticando mai che mente e corpo sono due facce di una stessa medaglia, indivisibile e inscindibile e ciò che avviene da una parte ha un effetto sull'altra e viceversa.

ABSTRACT (italiano)

L'apparato sessuale è carico di due grandi simboli: il piacere e la riproduzione ciascuno con valenze emozionali specifiche diventando inevitabilmente una zona a rischio psicosomatico. Numerosi disturbi ginecologici, nonché i più frequenti, tra cui la vulvodinia, la dispareunia, la dismenorrea, la cistite interstiziale, l'infertilità, l'amenorrea ipotalamica, PCOS, il sanguinamento uterino anomalo, la sindrome premestruale e i sintomi climaterici, le flogosi recidivanti sono profondamente influenzati dagli aspetti psicologici che agiscono sulla funzionalità endocrina. La pratica clinica e anche la letteratura ci insegnano che le terapie standard risultano spesso avere un limitato beneficio se, in concomitanza, non si propone di agire sull'aspetto di "adattamento allostatico" che caratterizza l'organismo di questi soggetti. Riportiamo due casi clinici di PCOS ed infertilità e un caso di vulvodinia in cui l'utilizzo dell'ipnosi associato alle terapie convenzionali ha portato notevoli miglioramenti rispetto al solo utilizzo della terapia medica. Le problematiche che possono presentarsi nelle diverse fasi della vita della donna evidenziano disagi e disturbi psicofisici molto diversi fra loro. L'ipnosi proprio per la sua capacità di adattarsi e plasmarsi sul singolo individuo in maniera profonda soprattutto attraverso l'utilizzo di immagini e metafore, è in grado di dare una soluzione positiva a situazioni tanto diverse.

ABSTRACT

The sexual apparatus is an area related with two great symbols: pleasure and reproduction. Since both of them have specific emotional valences, this apparatus inevitably becomes a psychosomatic area. Psychological aspects that affect endocrine function deeply influence many gynecological disorders, especially the most common ones, among with vulvodynia, dyspareunia, dysmenorrhea, interstitial cystitis, infertility, hypothalamic amenorrhea, PCOS, abnormal uterine bleeding, premenstrual syndrome, climacteric symptoms and recurrent inflammation. Clinical practice and the literature report that standard therapies have a limited benefit if not associated with a coordinated action on the "adaptation allostatic" that characterizes these patients. We report two clinical cases of PCOS and infertility, and a case of vulvodynia in which the use of hypnosis associated with conventional therapies has brought considerable improvements compared to the use of the sole medical therapy. The problems that can arise at different stages of a woman's life highlighted discomfort and very different psychological and physical diseases. Thanks to its ability to adapt and mold itself deeply on every single patient by the use of images and metaphors, hypnosis is able to give a positive solution to such different situations.

BIBLIOGRAFIA

1. Berga S and Loucks T (2006) Use of cognitive behavior therapy for functional hypothalamic amenorrhea. *Ann N Y Acad Sci* 1092, 114-129.
2. Marcus MD, Loucks TL and Berga SL (2001) Psychological correlates of functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril* 76, 310-316.
3. Facchinetti F, Fava M, Fioroni L, Genazzani AD and Genazzani AR (1993) Stressful life events and affective disorders inhibit pulsatile LH secretion in hypothalamic amenorrhea. *Psychoneuroendocrinology* 18, 397-404.
4. Fava M, Pedrazzi F, Guaraldi GP and Romano G (1992) Comorbid anxiety and depression among patients with late luteal phase dysphoric disorder. *J Anxiety Disord* 6, 325-335.
5. Bisaga K, Petkova E, Cheng J, Davies M, Feldman J and Whitaker A (2002) Menstrual functioning and psychopathology in a county-wide population of high school girls. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41, 1197-1204.
6. Giles DE and Berga SL (1993) Cognitive and psychiatric correlates of functional hypothalamic amenorrhea: a controlled comparison. *Fertil Steril* 60, 486-492.
7. Carloni C. (2011) *Fondamenti di Psicosomatica*. Edizioni Enea - SI.R.I.E.
8. Freud S. (1886-1895) *Opere*. Vol. 1: Studi sull'Isteria e altri scritti. Bollati Boringhieri editore
9. Groddeck G. (1916-1917) *Conferenze psicoanalitiche*. UTET
10. Frigoli D., Cavallari G., Ottolenghi D. (2000) *La Psicosomatica*. Il significato e il senso della malattia. Xenia.
11. Alexander F., French T M et al. (1946) *Psychoanalytic Therapy: Principles and Application*. New York: Ronald Press.
12. Pert B C. (1997) *Molecole di emozioni*. Il perché delle emozioni che proviamo. TEA editore.
13. Merati L., Ercolani R. (2015) *Manuale pratico di ipnosi clinica e autoipnosi*. Edra edizioni
14. Puliatti M. (2010) *Psicosomatica del dolore pelvico cronico femminile*. Società editrice universo
15. Dahlke v. Zahn M e R. (1999) *Medicina e autoguarigione per la donna*. Come ritrovare in se stesse il benessere e l'armonia psicofisica. Edizioni mediterranee
16. Yapko M D. (2015) *Le basi dell'ipnosi*. Una guida avanzata ai concetti e ai metodi. Casa editrice Astrolabio.
17. Gordon D. (1978) *Metafore terapeutiche*. Modelli e strategie per il cambiamento. Casa editrice Astrolabio.
18. Moyal-Barracco M, Lynch PJ (2004) 2003 ISSVD terminology and classification of vulvodynia: a historical perspective. *J Reprod Med* 49: 772-777

19. Haefner HK, Collins ME, Davis GD et al (2005) The vulvodynia guideline. *J Low Genit tract Dis* 9:40-51
20. Gunter J (2000) Is there an association between vulvodynia and interstitial cystitis? *Obstet Gynecol* 95:S4
21. Kennedy CM, Nygaard IE, Bradley CS et al (2007) Bladder and bowel symptoms among women with vulvar disease: are they universal? *J Reprod Med* 52: 1073-1078
22. Pukall CF, Strigo IA, Binik YM et al (2005) Neural correlates of painful genital touch in women with vulvar vestibulitis syndrome. *Pain* 115: 118-127
23. Fenton BW (2007) Limbic associated pelvic pain: a hypothesis to explain the diagnostic relationships and features of patients with chronic pel. *Med Hypotheses*. 69(2):282-6. Ù
24. Tympanidis P, Terenghi G, Dowd P. (2003) Increased innervation of the vulval vestibule in patients with vulvodynia. *Brit J Derm* 148(5): 1021-1027
25. Melzack R. (1987) The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 30(2):191-197
26. Franks S, McCarthy M, Hardy K. Development of polycystic ovary syndrome: involvement of genetic and environmental factors. *International Journal of Andrology* 2006;29: 278-285.
27. Abbott DH, Dumesic DA, Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome; a hypothesis. *J Endocrinol* 2002;174:1-5.
28. Lewy VD, Danadian K, Witchel SF, Arslanian S. Early metabolic abnormalities in adolescent girls with polycystic ovarian syndrome. *Journal of Pediatrics* 2001;138: 38-44.
29. de Leo V. Musacchio M.C. Aspetti fisiopatologici e terapeutici della syndrome dell'ovaio policistico. 2012
30. D.H. Abbott, D.K. Barnett, C.M. Bruns and D.A. Dumesic, Androgen excess fetal programming of female reproduction: a developmental aetiology for polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2005;11(4):357-374.
31. N. Xita and A. Tsatsoulis, Review: fetal programming of polycystic ovary syndrome by androgen excess: evidence from experimental, clinical, and genetic association studies, *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91(5):1660-1666.
32. Qiao J, Feng HL. Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Human Reproduction Update* 2011;17:17-33.
33. Kalro BN, Loucks TL, Berga SL. Neuromodulation in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001;28:35-62.
34. Franks S, Stark J, Hardy K. Follicle dynamics and anovulation in polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod Update* 2008;14:367-378.
35. Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovarian syndrome; pathophysiology, molecular aspects and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* 2008;10:1-21.
36. Qin KN and Rosenfield RL. Role of cytochrome P450c17 in polycystic ovaries. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 145: 111-21

37. Barnes RB, Rosenfield RL, Burstein S, Ehrmann D. Pituitary ovary responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*.1989; 320: 559-65
38. La Marca A, Egbe TO, Morgante G, Paglia T, Cianci A, De Leo V. Metformin treatment reduce ovarian cytochrome P-450c17 response to human chorionic gonadotrophin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 2000;15: 21-23.
39. Diamanti-Kandarakis E, Argyrakopoulou G, Economou F et al. Defects in insulin signaling pathways in ovarian steroidogenesis and other tissues in polycystic ovary syndrome. *J Steroid biochem an Molecular bio* 2008; 109: 242-246.
40. De Leo V, La Marca A, Petraglia F. Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. 2003, *Endocr Rev* 24, 633-667
41. Nestler JE, Jakubowicz DJ, de Vargas AF, Brik C, Quintero N, Medina F. Insulin stimulates testosterone biosynthesis by human thecal cells from women with polycystic ovary syndrome by activating its own receptor and using inositolglycan mediators as the signal transduction system. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2001-2005.
42. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes* 1989; 38(9): 1165-74
43. Artini PG, Monteleone P, Toldin MRP, Matteucci C, Ruggiero M, Cela V, Genazzani AR. Growth factors and folliculogenesis in polycystic ovary patients. *Expert Rev Endocrinol Metab* 2007;2:215-223.
44. Dumesic DA, Abbott DH. Implications of polycystic ovary syndrome on oocyte development. *Seminar Reprod Med* 2008;26:53-61.
45. Ferriman D, Gallwey JD. Clinical assessment of body hair growth in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;21:1440-7.
46. Deplewski D, rosenfield RL. Role of hormones in pilosebaceous unit development. *Endocr Rev* 2000;21:363-92.
47. Elting MW, Korsen TJ, Rekers-Mombarg LT, Schoemaker J. Women with polycystic ovary syndrome gain regular menstrual cycles when ageing. *Hum reprod* 2000;15:24-8.
48. Bekx MT, Connor EC, Allen DB. Characteristics of adolescents presenting to a multidisciplinary clinic for polycystic ovarian syndrome. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010;23:7-10.
49. Gordon CM. Menstrual disorders in adolescent. Excess androgens and the polycystic ovary syndrome *Pediatr Clin North Am* 1999, 46: 519-43
50. Pasquali R, Vicennati V, Gambineri A. Influence of weight and distribution of adipose tissue in functional hyperandrogenism. *Contracept Fertil Sex* 1998; 26: 372-5
51. Grodstein F, Goldman MB, Cramer DW. Body mass index and anovulatory infertility. *Epidemiology* 1994;5:247-50
52. Zaadstra BM, Seidell JC, Van Noord PA, te Velde ER, Habbema JD, Vrieswijk B, Kaarbat J. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br med J* 1993; 306: 484-7

53. Kratochwil A, Urban G, Friedrich F. Ultrasonic tomography of ovaries. *Ann Chir Gynaecol* 1972; 61: 211
54. Swanson M, Sauerbrei E, Coopeberg P. Medical implication of ultrasonically detected polycystic ovaries. *J Clinic Ultrasound* 1981; 9: 219
55. Adams J, Franks S, Polson DW, Mason HD et al. Multifollicular ovaries: clinical and endocrine features and response to pulsatile gonadotropin releasing hormone. *Lancet* 1985; 2: 1375-9
56. Ardaens Y, Robert Y, Lemaitre L, Fossati P, Dewailly D Polycystic ovary disease: contribution of vaginal endosonography and reassessment of ultrasonic diagnosis. *Fertil Steril* 1991;55: 1062-8.
57. Bruni V, Dei M. *Ginecologia dal periodo neonatale all'età evolutiva*. Ed. SEE, Firenze 2000: 199
58. Hudecova M, Holte J, Olovsson M, Sundstrom Poromaa I. Long-term follow-up of patients with polycystic ovary syndrome: reproductive outcome and ovarian reserve. *Hum Reprod* 2009;24:1176-83.
59. Boosma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC. and Macklon N.S. A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome, *Hum Reprod Update*. 2006;12:673-83.
60. Giudice LC. Endometrium in PCOS: Implantation and predisposition to endocrine CA. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2006;20:235-44.
61. Jun Z Qin, Li H Pang, Mu J Li3, Xiao J Fan, Ru D Huang, Hong Y Chen. Obstetric complications in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2013, 11:56
62. Denison FC, Roberts KA, Barr SM, Norman JE. Obesity, pregnancy, inflammation and vascular function. *Reproduction*. 2010;24(7):112-45.
63. Nappi RE, Facchinetti F. Psychoneuroendocrine correlates of secondary amenorrhea. *Arch Women's Ment Health* 2003; 6: 83-9.
64. Veith IJ. *Hysteria: the history of a disease*. University Chicago press, Chicago. 1965.
65. Haqq CM & Donahoe PK. Regulation of sexual dimorphism in mammals. *Physiol Rev* 1998; 78: 1-33.
66. Breedlove SM. Sexual differentiation of the nervous system. *Annu Rev Psychol* 1994; 45: 389-418.
67. McEwen BS. Neural gonadal steroid actions. *Science*, 1981; 211: 1303-1310.
68. Davis EC, Popper P, Gorski RA. The role of apoptosis in sexual differentiation of the rat sexually dimorphic nucleus of the preoptic area. *Brain Res* 1996; 734: 10-18.
69. Witelson SF & Kigar DL. Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women – Bilateral differences in relation to handedness in men. *J Comp Neurol* 1992; 323: 326-340.
70. Reisert I & Pilgrim C. Sexual differentiation of monoaminergic neurons – genetic or epigenetic? *Trends Neurosci* 1991; 14: 468-473.

71. Swaab DF & Hofman MA. Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends Neurosci* 1995; 18: 264-270.
72. McEwen BS. Nongenomic and genomic effects of steroids on neuronal activity. *Trends Pharmacol Sci* 1991; 12: 141-147.
73. McCarthy MM & Albrecht ED. Steroid regulation of sexual behavior. *TEM* 1996; 7: 324-327.
74. Breedlove SM. Sexual dimorphism in the vertebrate nervous system. *J Neurosci* 1992; 12: 4133-4142.
75. Casper RC (ed). *Women's health: hormones, emotions and behavior*. Cambridge University Press, Melbourne. 1998.
76. Halbreich U & Lumley LA. The multiple interactional biological processes that might lead to depression and gender differences in its appearance. *J Affect Disord* 1993; 29: 159-173.
77. Yonkers KA & Gurguis G. Gender differences in the prevalence and expression of anxiety disorders. In: Seeman MV (ed), *Gender and psychopathology*, American Psychiatric Press, Washington DC, 1995. pp. 113-130.
78. Dokras A, Clifton S, Futterweit W, Wild R. Increased risk for abnormal depression scores in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011;117:145-52.
79. Himelein MJ, Thatcher SS. Polycystic ovary syndrome and mental health: a review. *Obstetrical and Gynecological Survey*; 2006; 31: 723-32.
80. Hollinrake E, Abreu A, Maifeld M. Increased risk of depressive disorders in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2007; 87(6):1369-76.
81. Jones GL, Hall JM, Balen AH, Ledger WL. Health-related quality of life measurement in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review.,*Hum Reprod Update* 2008;14:15-25.
82. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM, Tomlinson L, Norman RJ. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:812-819.
83. Yildiz BO. Oral contraceptives in polycystic ovary syndrome: risk-benefit assessment. *Semin Reprod Med*. Jan 2008;26(1):111-20.
84. De Leo V, Morgante G, Piomboni P, Musacchio MC, Petraglia F, Cianci A. Evaluation of effects of an oral contraceptive containing ethinylestradiol combined with drospirenone on adrenal steroidogenesis in hyperandrogenic women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2007
85. Nader S, Diamanti-Kandarakis E. Polycystic ovary syndrome, oral contraceptives and metabolic issues: new perspectives and a unifying hypothesis. *Hum. Reprod*. 2007;22(2):317-322.
86. De Leo V, Lanzetta D, D'Antona D, la Marca A, Morgante G. Hormonal effects of flutamide in young women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 83:99-102.
87. De Leo V, La Marca A, Petraglia F 2003 Insulin-lowering agents in the management of polycystic ovary syndrome. *Endocr Rev* 24, 633-667.

88. Dasari P, Pranahita G. The efficacy of metformin and clomiphene citrate combination compared with clomiphene citrate alone for ovulation induction in infertile patients with PCOS. *J Hum Reprod Sci* 2009;2:18-22.
89. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, Carr BR, Diamond MP, Carson SA, Steinkampf MP, Coutifaris C, McGovern PG, Cataldo NA, Gosman GG, Nestler JE, Giudice LC, Leppert PC, Myers ER; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 2007 Feb 8;356(6):551-66.
90. Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):462-77.
91. De Leo V, Musacchio MC, Palermo V, Di Sabatino A, Morgante G, Petraglia F. Polycystic ovary syndrome and metabolic comorbidities: therapeutic options. *Drugs Today*. 2009 Oct;45(10):763-75.
92. De Leo V, Musacchio MC, Morgante G, Piomboni P, Petraglia F. Metformin treatment is effective in obese teenage girls with PCOS. *Hum Reprod*. 2006 Sep; 21(9):2252-6.
93. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Chiu TT. Contribution of myo-inositol to reproduction. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2009; 147 120-123.
94. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, et al. Ovulatory and metabolic effects of D chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med*. 1999 Apr 29; 340(17):1314-20.
95. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2009 May; 91(5):1750-4. Epub 2008 May 7.
96. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, et al. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Dec;23(12):700-3. Epub 2007 Oct 10.
97. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, et al. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591-6.
98. Gerli S., Capanna F., Porcaro G., et al. The effect of myo-inositol on ovarian stimulation and in vitro fertilization: a pilot study. *Congresso ISGE, Firenze 2008*.
99. Fenkci V, Fenkci S, Yilmazer M, Serteser M. Decreased total antioxidant status and increased oxidative stress in women with polycystic ovary syndrome may contribute to the risk of cardiovascular disease. *Fertil Steril*. 2003; 80(1):123–7.
100. Polak G, Koziol-Montewka M, Tarkowski R, Kotarski J. Peritoneal fluid and plasma 4-hydroxynonenal and malonyldialdehyde concentrations in infertile women. *Ginekol Pol*. 2001; 72(12A):1316–20.
101. Agarwal A, Allamaneni SS. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online*. 2004; 9(3):338–47.
102. Agarwal A, Saleh RA, Bedaiwy MA. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction. *Fertil Steril*. 2003;79(4):829–43.

103. Wiener-Megnazi Z, Vardi L, Lissak A, Shnizer S, Reznick A, Ishai D, et al. Oxidative stress indices in follicular fluid as measured by the thermochemiluminescence assay correlate with outcome parameters in in vitro fertilization. *Fertil Steril*. 2004; 82 Suppl 3:1171–6.
104. Bedaiwy MA, Falcone T, Mohamed MS, Aleem AA, Sharma RK, Worley SE, et al. Differential growth of human embryos in vitro: role of reactive oxygen species. *Fertil Steril*. 2004; 82(3):593–600.
105. Oyawoye O, Abdel Gadir A, Garner A, Constantinovici N, Perrett C, Hardiman P. Antioxidants and reactive oxygen species in follicular fluid of women undergoing IVF: relationship to outcome. *Hum Reprod (Oxford, England)*. 2003; 18(11):2270–4.
106. Evans JL, Heymann CJ, Goldfine ID, Gavin LA. Pharmacokinetics, tolerability, and fructosamine-lowering effect of a novel, controlled-release formulation of alpha-lipoic acid. *Endocr Pract*. 2002;8(1):29–35.
107. Umesh Masharani, M.D., Christine Gjerde, Joseph L. Evans, Ph.D., Jack F. Youngren, Ph.D., and Ira D. Goldfine, M.D. Effects of Controlled-Release Alpha Lipoic Acid In Lean, Nondiabetic Patients with Polycystic Ovary Syndrome. *Journal of Diabetes Science and Technology* Volume 4, Issue 2, March 2010
108. Sabuncu T, Vural H, Harma M, Harma M. Oxidative stress in polycystic ovary syndrome and its contribution to the risk of cardiovascular disease. *Clin Biochem*. 2001; 34(5):407–13.
109. Kaya C, Erkan AF, Cengiz SD, Dündar I, Demirel OE, Bilgihan A. Advanced oxidation protein products are increase in women with polycystic ovary syndrome: relationship with traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril*. 2009 Oct; 92(4):1372-7