

INOSITOLI NELLA PCOS FERTILITÀ E SINDROME METABOLICA

Responsabile Editoriale
Renato Cozzi

La Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) è una patologia riscontrabile nel 10% delle donne in età riproduttiva. Si tratta di una **diagnosi di esclusione** e si basa **sulla presenza di almeno due di questi tre sintomi**:

1. disturbo ovulatorio cronico, con oligo-ovulazione o anovulazione, e amenorrea;
2. ovaio policistico all'ecografia;
3. iperandrogenismo clinico e/o biochimico.

È sempre più evidente il **ruolo chiave della resistenza all'insulina**, e/o dell'iperinsulinemia compensatoria, nell'origine e nello sviluppo di tale sindrome (1). Fino all'80% di donne con PCOS con obesità viscerale e il 30%-40% di quelle magre sono affette da insulino-resistenza e iperinsulinemia (2).

La PCOS si può presentare con i seguenti **fenotipi clinici**:

- anovulazione, iperandrogenismo e ovaio policistico (la forma più frequente);
- anovulazione e iperandrogenismo;
- iperandrogenismo e ovaio policistico;
- anovulazione e ovaio policistico.

L'**inositolo** è una molecola da cui derivano nove isomeri, tra cui il mio-inositolo (MI), che svolge una funzione biologica essenziale e costituisce il 99% del *pool* intra-cellulare di inositolo, e il D-chiro-inositolo (DCI), prodotto attraverso un fenomeno di epimerizzazione del MI.

MI e DCI esercitano **funzioni biologiche** diverse:

- nel metabolismo glucidico il MI attiva la captazione cellulare del glucosio mentre il DCI induce glicogeno-sintesi (2,3);
- a livello ovarico il MI è necessario per l'assorbimento del glucosio e la trasmissione del segnale dell'FSH, mentre il DCI media la sintesi del testosterone indotta dall'insulina.

Sia MI che DCI potrebbero esercitare un effetto insulino-sensibilizzante (3).

Gli inositoli nella PCOS e nella fertilità

L'impiego di MI e DCI nella terapia della PCOS ha fornito risultati interessanti; i dati più consistenti sono quelli ottenuti con il MI.

MI riduce i livelli di insulina e l'indice HOMA e migliora i valori di LH, il rapporto tra LH e FSH, testosterone, prolattina e regolarizza i cicli mestruali (4).

Utilizzando solamente il DCI sono stati ottenuti risultati contraddittori. Nel primo studio clinico con 44 donne PCOS obese, il DCI (1200 mg/die per os, per 6-8 settimane) ha migliorato la sensibilità insulinica e ridotto i livelli di testosterone libero, mentre nessun effetto è stato rilevato nel gruppo di controllo. Il trattamento con DCI ha anche indotto l'ovulazione in 19/22 donne (86%) rispetto a solo 6/22 donne (27%) trattate con *placebo*. Tali effetti sono stati confermati in un successivo studio eseguito dallo stesso gruppo in donne con PCOS magre (2). In un lavoro del 2011 su donne sottoposte a ICSI, il numero complessivo di ovociti recuperati non differiva tra i due gruppi di trattamento (MI e DCI), ma le pazienti trattate con MI mostravano un aumento significativo del numero di ovociti maturi, rispetto a quelli del gruppo DCI. Le pazienti trattate con MI avevano inoltre un aumento del numero medio di embrioni di alta qualità e del numero totale di gravidanze rispetto alle donne che avevano assunto il DCI (5).

Il trattamento con MI, impiegato nei cicli di ICSI in pazienti con PCOS, riduce la quantità di FSH ricombinante e i giorni di stimolazione, ambedue necessari per migliorare la qualità degli ovociti, rispetto al gruppo *placebo*, aumentando anche la possibilità di gravidanza (5).

Il dosaggio nel liquido follicolare ha evidenziato elevati livelli di MI e bassi di DCI in donne sane e la situazione opposta in donne con PCOS. Nelle cellule della teca provenienti da ovaie di donne con PCOS, è stato trovato un significativo aumento dell'attività dell'enzima epimerasi (azione insulino-mediata), che ha determinato una forte riduzione del rapporto MI/DCI (2).



L'ovaio di donne affette da PCOS presenta una spiccata sensibilità all'insulina, in contrasto con la marcata resistenza periferica (a livello di tessuti come muscolo e fegato), e quindi un incremento dell'attività dell'enzima epimerasi (6). Questi dati indicherebbero che non sono necessari elevati dosaggi di DCI, il cui ruolo come insulino-sensibilizzante permette una riduzione dei livelli di insulina plasmatica e quindi una riduzione della conversione da MI a DCI a livello ovarico. Alcuni autori concludono che il rapporto fisiologico MI:DCI nel plasma è pari a 40:1 (un *range* di MI che va da 2 a 4 g/die)(2). Per alcuni autori il vantaggio nell'uso dell'inositolo riguarderebbe la sua sicurezza a dosi elevate, senza gli effetti collaterali dei farmaci insulino-sensibilizzanti. In realtà, uno studio randomizzato controllato del 2010 ha valutato 120 pazienti con PCOS di età < 35 anni con infertilità da 14-16 mesi, 60 trattate con MI 4 g/die + acido folico 400 mg/die e 60 trattate con metformina 1500 mg/die, evidenziando una buona risposta di entrambi i trattamenti (in termini di numero di gravidanze ottenute), senza differenze statisticamente significative. Il *drop-out* al trattamento era risultato paragonabile (10.9% vs 8.3%, p: NS) (7).

L'uso del mio-inositolo nella sindrome metabolica

La sindrome metabolica (MetS) viene **diagnosticata quando sono riscontrabili almeno tre dei seguenti cinque fattori di rischio:**

1. obesità addominale
2. trigliceridi \geq 150 mg/dL
3. HDL (< 40 mg/dL negli uomini e < 50 mg/dL nelle donne)
4. pressione sistolica \geq 130 mm Hg o diastolica \geq 85 mm Hg
5. glicemia a digiuno \geq 100 mg/dl.

Il trattamento deve riguardare i diversi aspetti clinici della sindrome. L'approccio di prima linea è sicuramente la modifica dello stile di vita.

L'uso dei farmaci insulino-sensibilizzanti è utile a ridurre le comorbidità che caratterizzano la MetS. Nonostante vi sia un'azione insulino-sensibilizzante dell'inositolo, è disponibile un solo studio di 12 mesi su 80 donne in post-menopausa, in regime dietetico controllato, randomizzate in due gruppi, uno dei quali trattato anche con 4 g/die di MI. Le pazienti trattate con MI hanno riportato una significativa riduzione dell'indice HOMA, della glicemia e dell'insulinemia a digiuno, rispetto ai controlli (solo dieta) (8). Non esistono lavori di confronto con la metformina.

In conclusione, nella PCOS:

1. il trattamento dipende dal fenotipo clinico e dalla priorità della paziente (iperandrogenismo, regolarità del ciclo o gravidanza). I lavori riportati sembrano dimostrare una buona azione insulino-sensibilizzante e di induzione dell'ovulazione degli inositoli;
2. quando si paragona l'efficacia in confronto alla metformina, i risultati sono paragonabili, ma esiste un numero esiguo di studi randomizzati verso *placebo* e metformina;
3. riguardo all'uso degli inositoli nelle tecniche di procreazione assistita, sembrano esserci ottimi risultati in termini di efficacia, sovrapponibili alla metformina nel ripristinare un'adeguata risposta alle gonadotropine. Gli insulino-sensibilizzanti ridurrebbero il rischio di iperstimolazione ovarica nelle donne con PCOS durante la stimolazione con gonadotropine. Non esistono invece studi di confronto tra inositolo e clomifene per l'induzione ambulatoriale dell'ovulazione;
4. gli inositoli presentano sicuramente un maggior costo rispetto alla metformina ma minori effetti collaterali e soprattutto non vengono considerati trattamenti *off-label*. Una recente *Consensus* (9) sul trattamento dei disturbi ovulatori conferma che **i dati sul ruolo degli inositoli sono ancora limitati**.

Sono necessari ulteriori studi di durata maggiore, con campioni più numerosi e maggiormente omogenei, per ottenere ulteriori dati di efficacia, che contribuiscano a rafforzare quelli attualmente presenti, che risultano molto promettenti.

Bibliografia

1. Nestler JE. Role of hyperinsulinemia in the pathogenesis of the polycystic ovary syndrome, and its clinical implications. *Semin Reprod Endocrinol* [1997, 15: 111-22](#).
2. Bizzarri M, et al. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [2014, 18: 1896-903](#).
3. Huang LC, et al. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology* [1993, 132: 652-7](#).
4. Unfer V, et al. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol* [2012, 28: 509-15](#).
5. Unfer V, et al. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [2011, 15: 452-7](#).
6. Diamanti-Kandarakis E, Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome revisited: an update on mechanisms and implications. *Endocr Rev* [2012, 33: 981-1030](#).
7. Raffone E, et al. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* [2010, 26: 275-80](#).
8. Giordano D, et al. Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* [2011, 18: 102-4](#).
9. Moghetti P. How to manage the reproductive issues of PCOS: a 2015 integrated endocrinological and gynecological consensus statement of the Italian Society of Endocrinology. *J Endocrinol Invest* [2015, 38: 1025-37](#).