

## Inositolo e sindrome dell'ovaio micropolicistico

E. PAPAEO, M. MOLGORA, E. MARSIGLIO, F. FUSI, C. BRIGANTE, L. QUARANTA, A. FERRARI

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una malattia eterogenea, con un ampio spettro di potenziali eziologie e con varie manifestazioni cliniche. L'incidenza della PCO si aggira intorno a 8-10% della popolazione femminile in età riproduttiva.

Nel 2003 la *Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group* ha delineato semplici criteri per una classificazione della PCOS: la presenza di almeno 2 criteri (oligo-anovularietà, segni clinici e biochimici di iperandrogenismo, riscontro ecografico di almeno un ovaio policistico) permette di fare diagnosi di PCOS (1).

Le alterazioni mestruali presenti nelle pazienti PCO comprendono oligomenorrea o amenorrea, conseguenti ad assenza o alterata attività ovulatoria e conseguentemente ridotta fertilità.

Inoltre una cronica stimolazione estrogenica non bilanciata dal progesterone determina in queste pazienti maggiore predisposizione allo sviluppo di iperplasia endometriale e, se non adeguatamente trattata, carcinoma endometriale (2).

I segni clinici più frequenti dell'iperandrogenismo di origine ovarica comprendono irsutismo ed acne che di solito si manifestano già in età pre-puberale.

Dal 30 al 75% delle donne con PCO presenta inoltre obesità, che concorre a determinare un maggior rischio per lo sviluppo di iperandrogenismo, resistenza all'insulina, intolleranza glucidica e dislipidemia (3).

Le pazienti affette da PCO presentano anche un particolare pattern gonadotropico, caratterizzato da elevati valori di LH, con valori di FSH ridotti e con un conseguente rapporto LH/FSH elevato (4).

È ormai dimostrato che molte pazienti affette da PCOS presentano una resistenza all'insulina, documentata da elevati livelli di insulinemia basale e iperinsulinemia se sottoposte al test da carico con 75 g di glucosio.

È importante sottolineare che proprio l'insulino-resistenza presente in queste pazienti, predispone allo sviluppo di diabete mellito di tipo II, in particolar modo se esiste già una familiarità per diabete mellito e se le pazienti sono obese (5).

Altre malattie a cui le donne con PCO sono maggiormente predisposte sono le malattie cardiovascolari, in particolar modo coronaropatie, sindrome X o sindrome metabolica, ipertensione arteriosa (6).

Studi sulla riduzione di peso nelle pazienti PCO dimostrarono che la riduzione del BMI in queste pazienti determina il ripristino della funzionalità ovarica e quindi della fertilità (7).

Numerosi studi hanno dimostrato che i farmaci che aumentano la sensibilità dell'insulina come la Metformina e i Tiazolidinedioni da soli o in associazione al clomifene inducono l'ovulazione e aumentano i tassi di gravidanza nelle pazienti PCO rispetto alla somministrazione di placebo. Il clomifene però presenta maggiori effetti nell'induzione dell'ovulazione e un maggior tasso di gravidanze rispetto alla metformina (8).

Recentemente è stata invece studiata ed introdotta con successo nella pratica clinica una nuova molecola, il mio-inositolo, che si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli di insulina, nel ridurre gli effetti androgenici e nel ristabilire il normale ciclo ovarico nelle donne affette da PCOS.

L'inositolo è un fattore vitaminico del complesso B, coinvolto nelle vie di segnalazioni intracellulari Ca-dipendenti (9).

A livello ovarico, queste vie di segnalazione intracellulari sono coinvolte nel rilascio di granuli corticali, nel blocco della polispermia, nel completamento della meiosi e nell'attivare il ciclo cellulare che poi determina lo sviluppo embrionario (10).

Il mio-inositolo e il D-chiro-inositolo sono due isoforme dell'inositolo. Il D-chiro-inositolo interviene come mediatore nell'azione dell'insulina, tramite un fosfolipano contenente D-chiro-inositolo, ed è stato osservato che una sua carenza sembra essere coinvolta nell'insulino-resistenza che si osserva nelle pazienti affette da PCOS (11).

Nestler et al. nel 1999 hanno osservato che pazienti obese affette da PCO alle quali veniva somministrato D-chiro-inositolo presentavano un miglioramento della funzionalità ovarica, una riduzione dei valori degli androgeni sierici, dei trigliceridi plasmatici e della pressione arteriosa, rispetto alle pazienti trattate con placebo (12).

Anche lo studio di Iuorno del 2002, dove pazienti magre affette da PCOS, venivano trattate con D-chiro-inositolo o placebo, ha dimostrato una riduzione dell'insulina circolante, degli androgeni circolanti, e un miglioramento dei parametri metabolici tipico della sindrome X (pressione arteriosa e trigliceridemia) (13).

Recentemente si è confermato che pazienti affette da PCOS trattate con mio-inositolo riacquistavano una

spontanea funzionalità ovarica e quindi fertilità rispetto a pazienti PCOS trattate con solo acido folico (14). In queste pazienti si è osservato inoltre una riduzione di livelli di estradiolo e della durata di stimolazioni con gonadotropine senza ridurre il numero di ovociti utilizzati per ICSI (15).

Inoltre tutti i disturbi metabolici e dermatologici conseguenza dell'iperandrogenismo di origine ovarica si riducevano significativamente nelle pazienti trattate in maniera cronica (2 g al dì per 9-12 mesi) (16, 18).

Tramite questi studi sembra chiaro il ruolo dell'inositolo nel determinare l'insulino-resistenza e di conseguenza le alterazioni ormonali e metaboliche delle pazienti affette da PCOS.

## Bibliografia

1. The Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril* 2004.
2. GADDUCCI A, GARGINI A, PALLA E, et al. *Polycystic ovary syndrome and gynaecological carcinoma: is there a link?* *Gynecol Endocrinol* 2005; 20:200.
3. MOKDAD AH, FORD ES, BOWMAN BA, et al. *Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors.* *JAMA* 2003; 289: 76-9.
4. TAYLOR AE, MCCOURT B, MARTIN KA, et al. *Determinants of abnormal gonadotropin secretion in clinically defined women with polycystic ovary syndrome.* *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2248.
5. LERGO RS, KUNSELMAN AR, DODSON WC, et al. *Prevalence and predictor factors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.* *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 22:141-6.
6. DAHLGREN E, JANSON PO, JOHANSSON S, et al. *Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction-evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women.* *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.
7. GUZICK DS, WING R, SMITH D et al. *Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women.* *Fertil Steril* 1994; 61:598.
8. LEGRO RS, BARNHART HX, SCLAFF WD, et al. *Clomiphene, metformin, or both for infertility in polycystic ovary syndrome.* *N Engl J Med* 2007; 356: 551-556.
9. BERRIDGE MJ *Inositol triphosphate and calcium signalling.* *Nature* 1993; 361:315-325.
10. SAUNDERS CM, LARMAN MG, PARRINGTON LJ et al. *Lai PLC- $\gamma$ : a sperm-specific trigger of Ca<sup>2+</sup> oscillations in eggs and embryo development* *Development* 2002; 129: 3533-3544.
11. BAILLARGEON JP et al. *Altered D-Chiro-Inositol Urinary Clearance in women with Polycystic ovary syndrome.* *Diabetes Care* 2006; 29: 300-305.
12. NESTLER JE et al. *Ovulatory and metabolic effects of D-Chiro-Inositol in the polycystic ovary syndrome.* *N Engl J Med* 1999; 340:1314-20.
13. IUORNO MJ et al. *Effects of D-Chiro-Inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome.* *Endocr Pract* 2002; 8: 417-423.
14. PAPAEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP, DE SANTIS L, FUSI F, BRIGANTE C, MARELLI G, CINO I, REDAELLI A, FERRARI A. *Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction.* *Gynecol Endocrinol.* 2007;23(12):700-3.
15. PAPAEO E, UNFER V, BAILLARGEON JP. *Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled randomized trial.* *Fertil Steril* 2008; 5
16. GENAZZANI AD, LANZONI C, RICCHIERI F, JASONNI VM. *Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome.* *Gynecol Endocrinol.* 2008 Mar;24(3):139-44.
17. MINOZZI M, D'ANDREA G, UNFER V. *Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study.* *Reprod Biomed Online.* 2008 Oct;17(4):579-82.
18. ZACCHE MM, CAPUTO L, FILIPPIS S, ZACCHE G, DINDELLI M, FERRARI A. *Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome.* *Gynecol Endocrinol* 2009 Jun 23:1-6. [Epub ahead of print].

