

La logica per la scelta dell'inositolo nei casi di ovaio policistico (PCOS)

Alessandro D Genazzani, Diletta Della Casa, Kamilla Shefer, Giulia Despini

CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

ABSTRACT

{ITA} Gli studi degli ultimi dieci anni hanno evidenziato come indipendentemente dall'essere magri o sovrappeso/obese molte pazienti con PCOS abbiano una alterata insulino sensibilità (o una aumentata insulino resistenza). Questo fatto aumenta in queste pazienti il rischio di sviluppare un diabete tipo 2 col passare degli anni. Per questo si è iniziato ad usare non solo gli ipoglicemizzanti orali come la metformina ma, per evitare i suoi eventuali effetti collaterali, si sta usando anche gli inositoli. Nell'uomo quelli biologicamente attivi sono 2: il mio-inositol (MYO) e il d-chiro-inositol (DCI), tra loro stereoisomeri. Il MYO è il precursore del DCI ed il precursore dell'inositol trifosfato (PIP3) che è il secondo messaggero intracellulare post recettoriale non solo dell'insulina ma anche del TSH e del FSH. Il DCI deriva dal MYO per conversione tramite una epimerasi. Molti studi hanno evidenziato potenziali benefici dall'uso degli inositoli nelle pazienti PCOS. Questa review si prefigge di dare indicazioni al loro corretto uso.

{ENG} Studies over the last decade have demonstrated that some polycystic ovary syndrome (PCOS) patients have abnormal insulin sensitivity (insulin resistance), independently from being overweight or obese. This induces the risk of developing type 2 diabetes in such PCOS patients. The use of insulin sensitizers (i.e. metformin), reduces such metabolic, and most hormonal, impairments. As metformin often induces side effects, new integrative strategies have been proposed to treat insulin resistance, such as the use of inositols. Such compounds are mainly represented in humans by two inositol stereoisomers: myo-inositol (MYO) and D-chiro-inositol (DCI). MYO is the precursor of inositol triphosphate, a second messenger that regulates thyroid-stimulating hormone (TSH) and FSH as well as insulin. DCI derives from the conversion of myo-inositol via an insulin-dependent pathway. Several preliminary studies have indicated possible benefits of inositol therapy in PCOS patients, and this review aims to give clinical insights for the clinical use of inositol in PCOS.

INTRODUZIONE

La sindrome dell'ovaio policistico è una situazione di- endocrina che colpisce in media dal 5 al 20 % delle donne in età fertile [1] ed è ormai ben chiaro che alla sindrome partecipano vari fattori. Fin dalla definizione data con il Consensus Meeting di Rotterdam [2] si ha un quadro di PCOS quando sono presenti 2 di questi 3 criteri: 1) anovulazione cronica con eventualmente oligoamenorrea o amenorrea, 2) segni clinici (acne, irtsutismo) e/o biochimici di iperandrogenismo (livelli di testosterone o androstenedione), 3) aspetto micropolicistico per la presenza di 12 o più follicoli con diametro tra 2 e 9 mm di diametro in ciascun ovaio, e/o anche un volume ovarico di 10 ml o più [3]. Ma per quanto negli ultimi anni si è appurato, la PCOS presenta dei nuovi elementi da tenere in considerazione, sostanzialmente di tipo metabolico. Molti dati hanno infatti verificato che una alta percentuale di pazienti con PCOS presentano insulino resistenza, anche indipendentemente dal peso. Infatti la insulino resistenza dovuta ad una riduzione della insulino sensibilità è presente nel 70-80% delle pazienti PCOS sovrappeso o obese ma anche nel 15-30% delle pazienti PCOS normopeso o magre [3].

Alla luce di questi aspetti e per il rilevante ruolo che la insulina gioca nella fisiopatologia della PCOS, si è addirittura pensato che forse si deve distinguere 2 fenotipi di PCOS: il tipo di PCOS "classico" con solo problemi riproduttivi ed un secondo nuovo tipo, con alti rischi metabolici, che potrebbe chiamarsi "Metabolic Reproductive Syndrome" (MRS) [4].

PROFILO ENDOCRINO-METABOLICO DELLA PCOS

Senza entrare nel dettaglio, per altro ben noto a tutti, la PCOS si caratterizza per un livello più alto dei LH (e FSH normale), rapporto LH/FSH > 2.5, livelli alti di androstenedione, e/o di testosterone (per la maggior parte di origine ovarica e solo poco surrenalico), di DHT, livelli ridotti di SHBG che determina maggiore quote libere di steroidi circolanti (in specie di androgeni), livelli di insulina da normali ad elevati fino a 20 μ U/mL. Relativamente ai livelli basali di insulina è stato recentemente dimostrato che se questi superano i 12-13 μ U/mL predicono la presenza di una iperinsulinemia e quindi una insulino resistenza [5].

La causa esatta della insulino resistenza (e quindi della ridotta

insulino sensibilità) si lega certamente al fattore peso in specie se si è in presenza di sovrappeso/obesità ma anche a un difetto post-recettoriale del segnale dell'insulina, altrimenti non si spiegherebbe la insulino resistenza delle pazienti normo-peso o magre [5]. L'iperinsulinemia è quindi un meccanismo compensatorio dovuto alla lentezza del segnale della insulina a cui quindi l'organismo reagisce ipersecrenendo l'insulina. Il problema è che la situazione di iperinsulinemia stimola la sintesi ed il rilascio di androgeni sia ovarici che surrenalici (3, 6) e nel tempo induce in modo relativamente veloce lo sviluppo di un diabete di tipo 2 [7]. Per questa ragione è ormai una fatto determinante il fare eseguire alla paziente PCOS, indipendentemente dal suo peso, un test da carico orale di glucosio (con 75 gr) di almeno 2 ore (tempi 0, 60, 120) dosando su ogni punto non solo la glicemia ma soprattutto l'insulina (3, 8). Se la risposta al carico di glucosio è uguale o supera i 50-55 µU/mL siamo in presenza di una iperinsulinemia. In modo semplificato si può calcolare la insulino resistenza col rapporto glicemia/insulina [9] e se il rapporto è un valore inferiore a 4,5 allora si parla di insulino resistenza. Molto più preciso è il calcolo dell'HOMA index. Lo si calcola usando sempre i livelli basali di insulina e di glucosio. Si applica una semplice formula: (insulina a digiuno in mU/l) × (glicemia a digiuno in mmol/l)/22,5 [10]. L'indice HOMA indica una iperinsulinemia quando è inferiore a 2,71 [10].

OPZIONI DI TRATTAMENTO NELLA PCOS

Essendo la PCOS caratterizzata da un quadro di iperandrogenismo che porta a segni di acne, irtsutismo fino alla seborrea o alopecia, da sempre si consiglia l'uso di preparazioni contraccettive spesso associate a farmaci anti androgeni quali la flutamide o la finasteride. Questi farmaci, in particolare la flutamide, pur essendo tipicamente usati per le problematiche prostatiche indotte dagli androgeni, sono da molti usati a basse dosi (62,5-125 mg di flutamide al giorno) in abbinamento esclusivo con il contraccettivo e garantisce rapidi effetti sul ripristino della integrità della pelle [11]. Purtroppo questi trattamenti non hanno alcun effetto sul versante metabolico.

Per questo, da tempo, sono stati usati nel trattamento delle pazienti PCOS con iperinsulinemia i farmaci ipoglicemizzanti orali quali la metformina, pioglitazone e troglitazone. Tra questi la metformina è certamente il più usato [3] ma non raramente induce effetti collaterali di tipo gastrointestinale che ne limitano l'uso [12].

Per questo la scoperta che un difetto del segnale postrecettoriale causato da un difetto della sintesi dell'inositol-fosfoglicani (IPG) potrebbe essere alla base della iperinsulinemia, ha portato a meglio indagare su cosa si fondasse tale difetto. Di fatto gli IPG sono prodotti sulla superficie interna della membrana cellulare e successivamente integrati nella catena degli elementi il cui insieme struttura la catena del secondo messaggero endocellulare (13). Quando l'insulina si lega al suo recettore di membrana attiva il secondo messaggero endocellulare che successivamente fa migrare le GLUT4 sulla superficie della membrana cellulare dove provvederanno a catturare il glucosio dell'ambiente extra cellulare e a portarlo nel citoplasma cellulare (13). L'alterazione della sintesi dell'IPG porterebbe ad un rallentamento dell'azione del secondo messaggero o al

suo quasi blocco. È interessante fare notare che questo secondo messaggero è comune ad altri ormoni peptidici quali il TSH e FSH [13].

GLI INOSITOLI

Il nome "inositolo" identifica una sostanza che in natura ha ben 9 stereoisomeri! di fatto sono tutte molecole identiche ma differiscono nella posizione spaziale di alcuni degli atomi che ne formano la struttura. Negli ultimi 10 anni molto si è capito della loro struttura come della loro azione biologica (13, 14). Da un punto di vista chimico gli inositoli appartengono alla famiglia delle vitamine ma hanno una struttura sostanzialmente simile al glucosio. Una volta introdotti col cibo (o sintetizzati nel nostro organismo dal glucosio-6-fosfato) sono defosforilati e viene prodotto il myo-inositol (MYO) e da questo per azione di una epimerasi viene prodotto il d-chiro-inositol (DCI). Ambedue queste molecole, MYO e DCI, sono strategicamente inserite nel contesto del secondo messaggero ed è abbastanza evidente che l'efficienza di questo dipende sia della trasformazione del MYO a DCI per l'azione della epimerasi sia da un adeguato apporto di inositolo con l'alimentazione. Il fatto che l'inositolo possa essere un trattamento integrativo adatto per la PCOS come per la paziente diabetica, è legato al fatto che in ambedue questi quadri clinici il segnale insulinico non è molto efficiente. Di fatto è stato dimostrato che sia nell'animale [15] che nel paziente diabetico si ha una ridotta escrezione urinaria di DCI dovuta ad una ridotta funzione dell'epimerasi [16]. Questa ridotta trasformazione di MYO in DCI determina una maggiore escrezione urinaria di MYO. Queste osservazioni hanno fortemente suggerito che la condizione diabetica e la predisposizione familiare al diabete inducano una anomala funzione e/o espressione della epimerasi, creando le condizioni per l'innesto della insulino resistenza e della iperinsulinemia compensatoria [13]. Quando si sono valutate le concentrazioni urinarie di DCI nelle pazienti con PCOS, si è trovato che queste sono ridotte [13] e che pure il rilascio di DCI sotto carico orale di glucosio (OGTT) induce una produzione di DCI da 2 a 3 volte più basse rispetto alle pazienti non PCOS. Questo fatto è alla base della insulino resistenza delle pazienti PCOS e chiaramente significa che queste pazienti sono predisposte con maggiore probabilità al rischio di sviluppare un diabete di tipo 2, in specie quando si ha anche un quadro di sovrappeso oppure obesità e/o familiari (genitori e/o nonni) col diabete [17].

USO DEGLI INOSITOLI PER LE PAZIENTI CON PCOS

Già nel 1999 Nestler [18] aveva dimostrato che la somministrazione di DCI migliorava la insulino resistenza nelle pazienti con PCOS obese e che simili risultati si erano visti nelle pazienti normopeso/magre [19]. Questi dati sono stati tra i primi a sostenere che l'inositolo aveva un potenziale ruolo per il trattamento del dismetabolismo nella PCOS.

Studi degli anni successivi hanno dimostrato che ogni tessuto ha la sua capacità di usare il MYO e di trasformarlo in DCI e che le concentrazioni di MYO correlano in modo positivo con la buona qualità degli oociti. In pratica mentre in tutto l'organismo umano, in particolare i muscoli, fegato, tessuto adiposo, la

conversione MYO a DCI è preponderante e diviene deficitaria nei casi di PCOS o diabete, nell'ovaio apparentemente non si realizzerebbe questa situazione di ridotta funzione/espressione della epimerasi [20] per cui il DCI è normalmente prodotto. L'importante osservazione da fare è che quando si valuta con il test da carico orale di glucosio (OGTT) la risposta insulinica, si ha la valutazione di questa sui tessuti metabolicamente più attivi (muscoli, fegato, tessuto adiposo) che rappresentano dal 70 al 80% del peso corporeo. Essendo il peso delle ovaie solo pochi grammi è evidente che le ovaie sono sostanzialmente ininfluenti sulla valutazione finale della insulino resistenza per cui dovremo sempre avere chiaro che la insulino resistenza sistemica e l'ambiente delle ovaie sono due mondi metabolicamente distinti [13].

In generale, secondo review recenti, [21], la somministrazione di MYO in dosi tra i 500 mg e 1500 mg al giorno migliora i livelli di LH, FSH, LH/FSH, testosterone, androstenedione, insulina, indice HOMA, peso corporeo (BMI). Questo si realizzerebbe perché dando MYO si avrebbe l'aumento di IPG (messaggero endocellulare) e questo determina una migliore funzione endocrina [21]. Ma non tutto è quello che sembra. In fatti il nostro gruppo ha dimostrato che non tutte le pazienti obese con PCOS avevano tale effetto positivo dopo la somministrazione del MYO [5] e che l'efficienza della somministrazione del MYO si differenziava anche sulla base dei livelli basali di insulina, se questi erano sotto o sopra i 12 μ U/mL. Le pazienti PCOS mostravano tutte un miglioramento dei parametri ormonali ma solo quelle che avevano l'insulina di base più alta di 12 μ U/mL avevano anche il miglioramento della insulino resistenza e della risposta insulinica al carico orale di glucosio [5].

Questi dati altro non fanno che suggerire che le alterazioni metaboliche si realizzano non tanto quando manca il MYO nella alimentazione/integrazione ma forse proprio quando il MYO non è convertito in DCI in modo efficace (epimerasi meno espressa/efficiente).

Il fatto che l'espressione della epimerasi sia anomala e ridot-

ta nei soggetti con diabete o con familiarità al diabete suggerisce in modo chiaro quanto sia importante una valutazione anamnestica delle pazienti PCOS. Infatti quando abbiamo valutato l'effetto della integrazione con DCI (500 mg al giorno) in pazienti PCOS obesi, abbiamo osservato che quelle che avevano familiarità per il diabete avevano la risposta insulinica all'OGTT molto più alta rispetto alle pazienti senza familiarità al diabete e che col trattamento ambedue i gruppi riducevano in modo del tutto identico tale risposta, migliorando la insulino resistenza [22].

È proprio la alterata funzione/espressione della epimerasi alla base di questo effetto del DCI. Di fatto dare DCI altro non ha fatto che superare la difficoltà funzionale dell'enzima, praticamente saltando l'ostacolo, permettendo la ottimale attività metabolica riequilibrando la funzione del secondo messaggero [22].

CONCLUSIONI

Alla luce quindi di quanto detto fino ad adesso, si capisce chiaramente l'importanza ed il ruolo degli inositoli nella biologia della specie umana e come questi siano rilevanti per la trasmissione del segnale dell'insulina e non solo. Di fatto il MYO ed il DCI sono elementi della trasmissione post-recettoriale sia del TSH che dell'FSH e per certo quindi sono importanti anche per altre funzioni endocrine e metaboliche, assolutamente non correlate all'insulina. Ai fini pratici l'inositolo è un semplice presidio integrativo che può aiutare certamente il miglioramento della funzione riproduttiva. Certo è che un inquadramento anamnestico della paziente con PCOS è fondamentale per poter avere le indicazioni su quale sia preferibile indirizzarsi. Alla luce dei dati attuali la presenza di familiarità al diabete pare essere un indicatore verso l'uso del DCI. Recentemente però nuove prospettive stanno evidenziando come anche l'uso dell'acido lipoico abbia rilievo nel migliorare il controllo metabolico e la insulino resistenza nelle pazienti con PCOS anche in quelle con familiarità diabetica e come la sua associazione col MYO [23] e/o col DCI possa avere effetti positivi sulla PCOS.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Azziz, R., Woods, K.S., Reyna, R., Key, T.J., Knochenhauer, E.S., Yildiz B.O., 2004. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 89, 2745–2749.
2. Fauser, B.C., Tarlatzis, B.C., Rebar, R.W., Legro, R.S., Balen, A.H., Lobo R., Carmina E., Chang J., Yildiz B.O., Laven J.S., Boivin J., Petraglia F., Wijeyeratne C.N., Norman R.J., Dunaif A., Franks S., Wild R.A., Dumesic D., Barnhart K., 2012. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil. Steril.* 97, 28–38.
3. Genazzani, A.D., Ricchieri, F., Lanzoni, C., 2010. Use of metformin in the treatment of polycystic ovary syndrome. *Womens Health (Lond)* 6, 577–593.
4. Dunaif, A., Fauser, B.C., 2013. Renaming PCOS: a two state solution. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 98, 4325–4328.
5. Genazzani, A.D., Ricchieri, F., Prati, A., Santagni, S., Chierchia, E., Rattighieri, E., Campedelli, A., Simoncini, T., Artini, P.G., 2012. Differential insulin response to myo-inositol administration in obese PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 969–973.
6. Dunaif, A., Green, G., Futterweit, W., Dobrjansky, A., 1990. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70, 699–704.
7. Celik, C., Tasdemir, N.2., Abali, R.2., Bastu, E.3., Yilmaz, M., 2014. Progression to impaired glucose tolerance or type 2 diabetes mellitus in polycystic ovary syndrome: a controlled follow-up study. *Fertil. Steril.* 101, 1123–1128.
8. ACOG Committee on Practice Bulletins – Gynecology, 2009. ACOG Practice bulletin no. 108: polycystic ovary syndrome. *Obstet. Gynecol.* 114, 936–949.

9. Legro, R.S., Finegood, D., Dunaif, A., 1998. Fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2694–2698.
10. Madeira IR, Carvalho CN, Gazolla FM, de Matos HJ, Borges MA,, et al.(2008) Cut-off point for Homeostatic Model Assessment for Insulin Resistance (HOMA-IR) index established from Receiver Operating Characteristic (ROC) curve in the detection of metabolic syndrome in overweight prepubertal children. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 52:1466–1473.
11. Goodman, N.F., Cobin, R.H., Futterweit, W., Glueck, J.S., Legro, R.S., Carmina, E., 2015. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Androgen Excess and PCOS Society Disease State Clinical Review: guide to the best practices in the evaluation and treatment of polycystic ovary syndrome – part 1. *Endocr. Pract.* 21, 1291–1300.
12. Lord, J.M., Flight, I.H., Norman, R.J., 2003. Metformin in polycystic ovary syndrome: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 327, 951–953.
13. Genazzani AD. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. *Reprod BioMed Online* (2016) 33, 770–780
14. Bizzarri, M., Carlomagno, G., 2014. Inositol: history of an effective therapy for polycystic ovary syndrome. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 18, 1896–1903.
15. Sun, T.H., Heimark, D.B., Nguyen, T., Nadler, J.L., Larner, J., 2002. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiroinositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 293, 1092–1098.
16. Larner, J., Brautigan, D.L., Thorner, M.O., 2010. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol. Med.* 16, 543–552.
17. Pasquali, R., Pelusi, C., Ragazzini, C., Hasanaj, R., Gambineri, A., 2002. Glucose tolerance, insulin secretion and insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome. *JOP J. Pancreas (Online)* 3, 1–7.
18. Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Reamer, P., Gunn, R.D., Allan, G., 1999. Ovulatory and metabolic effects of D-chiroinositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.* 340, 1314–1320.
19. Iuorno, M.J., Jakubowicz, D.J., Baillargeon, J.P., Dillon, P., Gunn, R.D., Allan, G., Nestler, J.E., 2002. Effects of d-chiroinositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr. Pract.* 8, 417–423
20. Heimark D, McAllister J, Larner J. Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls. *Endocrine Journal* 2014, 61 (2), 111-117
21. Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., Facchinetti, F., 2012. Effects of myo-inositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol. Endocrinol.* 28, 509–515.
22. Genazzani, A.D., Santagni, S., Rattighieri, E., Chierchia, E., Despini, G., Marini, G., Prati, A., Simoncini, T., 2014. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol. Endocrinol.* 30, 438–443.
23. Genazzani AD, Despini G, Santagni S, Prati A, Rattighieri E, Chierchia E, Simoncini T. Effects of a Combination of Alpha Lipoic Acid and Myo-Inositol on Insulin Dynamics in Overweight/Obese Patients with PCOS. *Endocrinol Metab Synd* 2014, 3:3 - <http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000140>