



P.O. "A. Cardarelli"
Ginecologia e Ostetricia
Campobasso

U.O. Università Cattolica
Del Sacro Cuore
Roma



XVIII Congresso Nazionale AMD 2011

Diabete nell'universo femminile: IPERANDROGENISMO

Dottor. Marco De Santis

Dr.ssa Terryann Spagnuolo

Rossano Calabro, 27 Maggio 2011

Iperandrogenismo

Segni clinici: acne, seborrea, alopecia, cute grassa ed irsutismo.

L'irsutismo è presente nel 75% dei soggetti con PCOS

Azziz, J Clin Endocrinol Metab. 2004

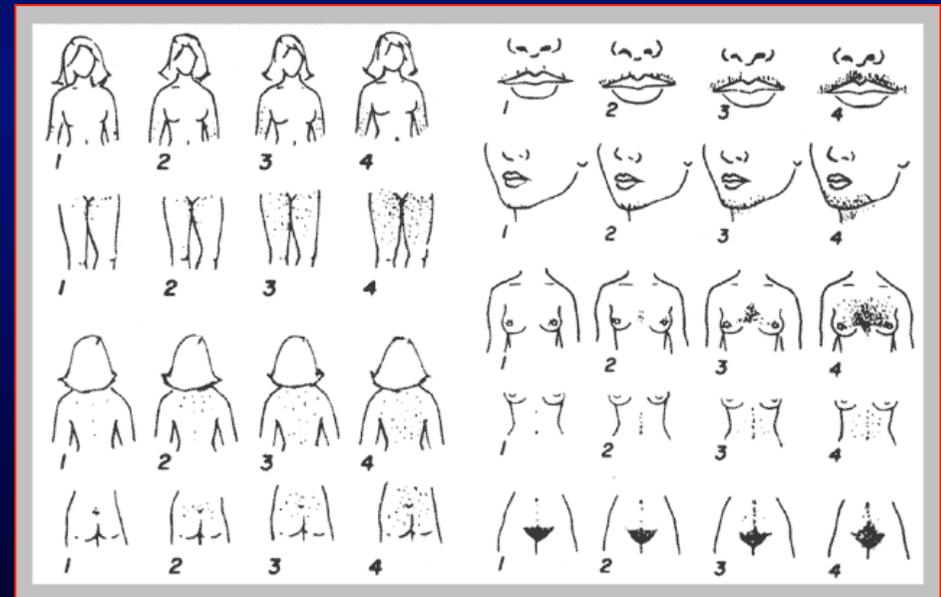
Diagnosi:

- Clinica

- Ferriman e Gallway Score
8 è **considerato diagnostico di irsutismo**

- Esami di laboratorio

- Livelli plasmatici totali di testosterone
- Indice degli androgeni liberi
(Free Androgen Index, FAI =
testosterone tot nmol/l x 100/SHBG nmol/l).



Non c'è correlazione tra i livelli sierici di androgeni ed il grado di irsutismo

Iperandrogenismo

Segni clinici di Iperandrogenismo da causa ovarica o surrenalica

Verificare i livelli di T, DHEA-S, 17(OH)P

Se DHEA-S >4 mcg/ml
Se 17(OH)P >200 ng/dl

ACTH-test post-soppressione
con DXM

Risposta normale

Esclusa iperplasia
surrenalica da deficit
enzimatico

Risposta anormale

Iperplasia
surrenalica da deficit
enzimatico

Se 17(OH)P <200 ng/dl

Quadro PCOS

Se PRL
>25ng/ml

Probabile iper-PRL
disfunzionale
o da
adenoma ipofisario

Esclusa
iperplasia
surrenalica
da deficit
enzimatico

Polycystic ovary syndrome

1844 Chereau & Rokitansky

1935 Stein & Levanthal **Studio su 7 donne (20-33 aa)**
- **3 obese**
- **3 irsute**
- **1 acne**

Tra i più comuni disordini endocrinologici nelle donne in età fertile (5-10%)

Azziz R. J Clin Endocrinol Metab 2004

Rappresenta la causa più comune di cicli anovulatori e di infertilità (25%) e il 90% dei quadri di **iperandrogenismo**

McGoven, Fert Steril, 2007

Polycystic ovary syndrome

1990 NIH criteria

Iperandrogenismo
Anovulazione cronica

National Institute of Health

2003 PCOS Consensus Workshop Group di Rotterdam (ESHRE/ ASRM)

oligo-anovulazione
Iperandrogenismo (segni clinici o
laboratoristici)
ovaio policistico (esame ecografico)

*European Society for Human Reproduction and Embryology
American Society for Reproductive Medicine*

2006 AEPS Task Force

Alterazione della biosintesi e del
metabolismo androgenico

+

oligo-anovulazione o policistosi ovarica

Androgen Excess and PCOS Society

Ovaio policistico



- Presenza di 12 o più follicoli di diametro compreso tra 2-9 mm in almeno un ovaio
- Volume ovarico aumentato (> 10 mL)

Polycystic ovary syndrome: patogenesi

Familiarità (fattori genetici)

Uno studio condotto su membri di una stessa famiglia ha riscontrato una maggiore prevalenza (6-7%) di PCOS rispetto la popolazione generale

Legro, 2002

Goodarzi, 2008

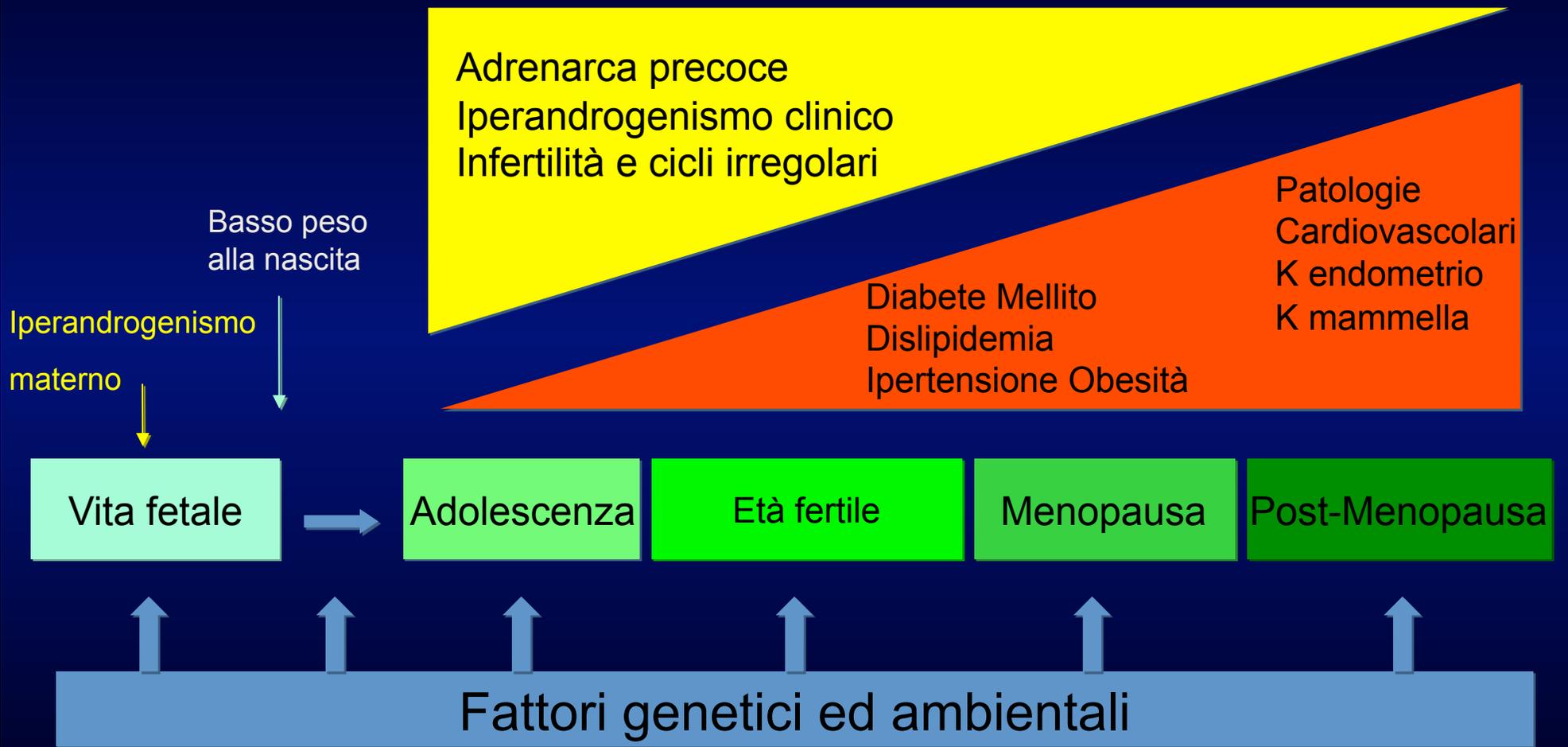
Sono stati indagati diversi geni ma attualmente nessuno è stato riconosciuto in modo universale come responsabile dell'aumentato rischio di PCOS

Recabarren, 2008

Fattori ambientali:

- Obesità
- Iperinsulinismo
- Esposizione prenatale agli androgeni
- Peso alla nascita
- Pubarca precoce
- Dieta
- Stile di vita
- Stress

Polycystic ovary syndrome: storia naturale



Polycystic ovary syndrome

Conseguenze sulla riproduzione

- Anovularietà
- Aborti ricorrenti: 30-50%
Balen, Human Reprod 1993
- Complicanze in gravidanza:
 - Diabete gestazionale: 20-40%
Radon, Obste Gynecol 1999
 - Preeclampsia : RR 2,2
Boomsma CM, Hum Repro Update 2006
- Parto Pretermine

Elevato rischio di:

- Diabete tipo 2
- Ipertensione
- Dislipidemia
- Patologie cardiovascolari

Dunaif A, 1989

Diamanti-Kandarakis E. 2006

Eziopatogenesi PCOS

Incremento del rapporto LH / FSH causa la mancata maturazione follicolare (anovularietà)

Iperstimolazione delle cellule tecali →

Iperproduzione di androgeni →

Diminuita conversione androgeni →

estrogeni nella granulosa → regressione della
→ maturazione dei follicoli

Riduzione cell.granulosa → diminuita sintesi estrogeni

Iperinsulinemia

- ↑ **Produzione ovarica di androgeni**
- ↑ **Produzione surrenalica di androgeni**
- ↑ **Secrezione ipofisaria dell'LH**
- ↑ **Recettori ovarici all'LH**
- ↓ **Produzione epatica di SHBG**
- ↓ **Frequenza mestruale**

Insulino resistenza nella PCOS

L'insulino resistenza (IR) → effetti biologici attenuati → iperproduzione pancreatica → iperinsulinemia compensatoria

L'ovaio rimane sensibile all'insulina ma sviluppa una resistenza alla trasduzione del segnale in particolare del secondo messaggero l'inositolfosfoglicano

- L'insulina agisce anche sopprimendo i livelli di SHBG con aumento del testosterone libero
- Nella teca ovarica l'insulina attiva il citocromo P450c17 enzima chiave nella sintesi degli androgeni
- A livello ipotalamico sembra modificare la secrezione di LH

Sopprime anche la sintesi epatica di IGFBP-1 (proteine che legano l'IGF1) un altro regolatore della sintesi ovarica di androgeni

Insulino-resistenza

Elevati valori di insulinemia a digiuno, associati ad elevati valori di glicemia indicano uno stato di insulino-resistenza.

Tuttavia l'utilizzo di insulinemia a digiuno, come misurazione dell'insulino-resistenza non è stata validata.

Metodi di misurazione

Diretti

- Clamp euglicemico iperinsulinemico
- Test di tolleranza al glucosio endovenoso con campionamento frequente (FSIGT)
- Test di tolleranza all'insulina (ITT)

Indiretti

- HOMA
(*Homeostasis Model Assessment*)
- OGTT 75 g
- QUICKI
(*Quantitative Insulino-sensitivity Check Index*)

Insulino-resistenza

Clamp euglicemico iperinsulinemico : **GOLD STANDARD**

Tale procedura si basa sull'ipotesi secondo cui in una condizione di iperinsulinismo controllato e mantenuto costante, la quantità di glucosio infusa nell'unità di tempo corrisponde alla quantità di glucosio utilizzata dai tessuti periferici, con trasporto dipendente dall'attività insulinica

- Diggiuno 10-12 h → prelievi basali + infusione ev insulina ($40\text{mU}/\text{m}^2 \times \text{min}$)
- Raggiungimento di uno stato di iperinsulinismo ($100\mu\text{U}/\text{ml}$) mantenuta costante per 120 min
- Monitorizzazione glicemia ogni 10 min
- Infusione glucosio per 115 min con velocità variabile e modificata ogni 10 min
- Dal 60° min, ogni 20 min viene prelevato un campione per la misurazione dell'insulinemia

Insulino-resistenza

Clamp euglicemico iperinsulinemico

Il livello di captazione del glucosio insulino-dipendente (valore-M) corrisponde alla velocità di infusione del glucosio (mg/kg/min)

Viene calcolato come valore medio di tutte le misurazioni effettuate ogni 10 min negli ultimi 60 min del test.

L'indice di sensibilità insulinica (IS):

Indice M/insulina plasmatica media degli ultimi 60 min

mIU/(litri x 100)

Il Clamp euglicemico iperinsulinemico, data la complessità dell'esecuzione, viene utilizzato a scopo di ricerca, e per la validazione dei vari indici surrogati

Insulino-resistenza

Tra i metodi di misurazione dell'insulino-resistenza
l'HOMA-IR occupa un ruolo di primo piano

HOMA-IR

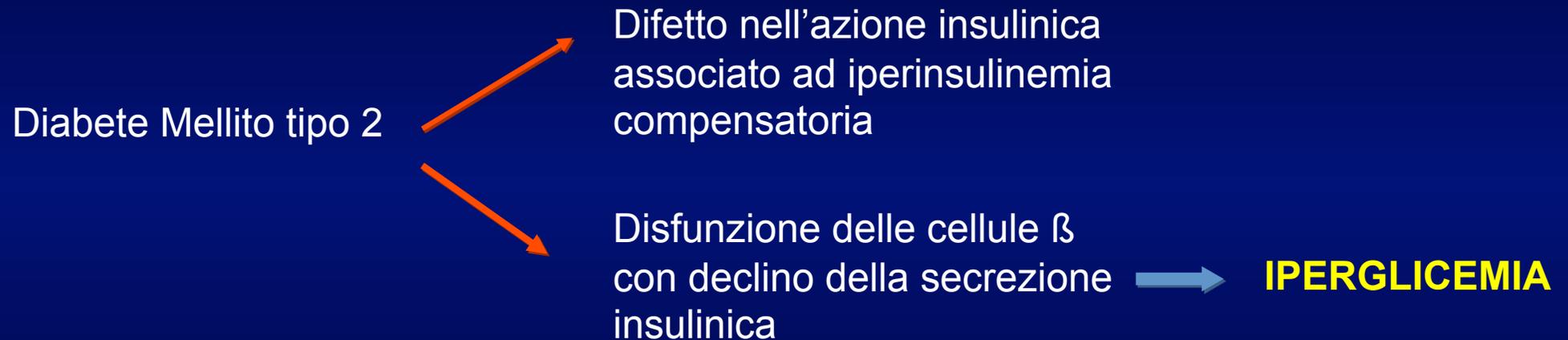
(Homeostatic model Assessment)

glicemia (mmol/l) x insulinemia (μ UI/ml) / 22,5

> 2,5 INSULINO-RESISTENZA

Insulino-resistenza

L'insulino-resistenza contribuisce significativamente alla patogenesi del Diabete Mellito tipo 2, dell'obesità, della dislipidemia, dell'ipertensione.



*American Diabetes Association,
2007*

“PCOS is the leading cause of type 2 diabetes in premenopausal women”

Richard Legro, 1999

Polycystic ovary syndrome

Obesità

60% delle pazienti con PCOS negli USA

Azziz, 2004

Caratteristica è la distribuzione del grasso corporeo, con adiposità di tipo viscerale associata ad una condizione di iperinsulinemia

*Strowitzki, Ginecol Endocrinol.
2002*

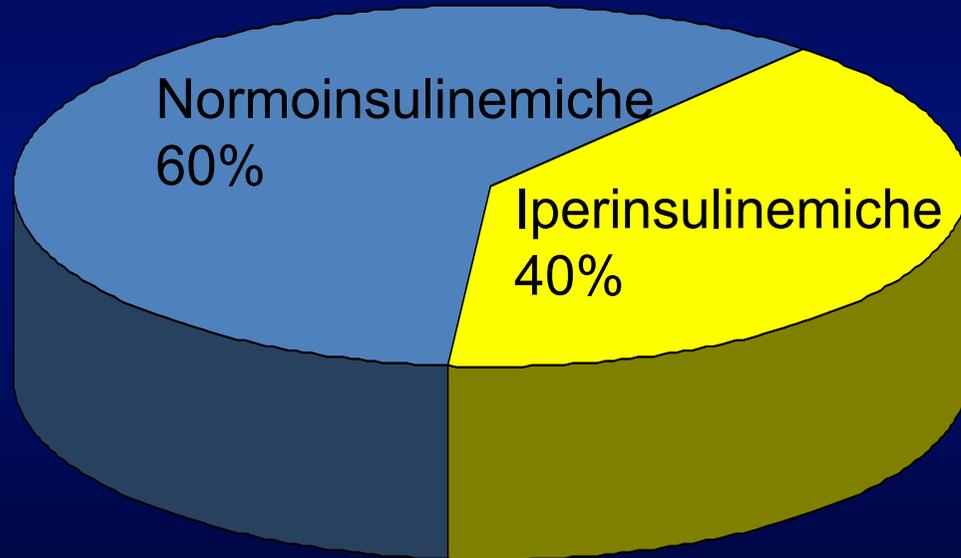
L'obesità di tipo addominale è associata ad un aumentato rischio cardiovascolare e di Diabete Mellito tipo 2

*Depres JP. Arterioscler
Tromb Vasc Biol, 2000*

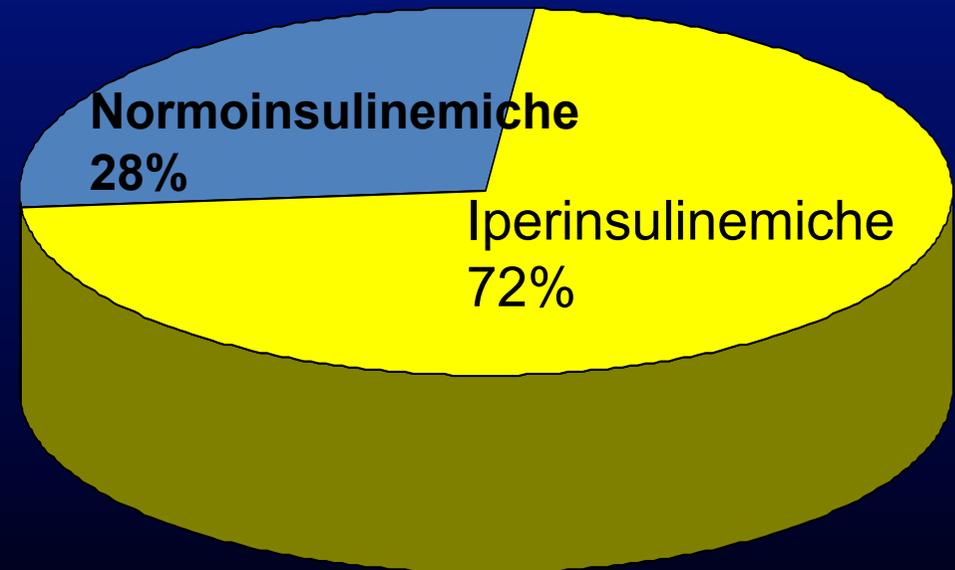


Prevalenza di iperinsulinismo in 127 pazienti con PCOS

**Non obese n. 54
(42%)**



**Obese n. 73
(58%)**



Polycystic ovary syndrome

L'insulino-resistenza è riscontrata nel 50-70% delle donne affette da PCOS



Legro Obstet Gynecol Surv 2004

SINDROME METABOLICA: 33-46% (Ehrmann 2006)

2001 ATP III definisce la Sindrome Metabolica come un "insieme di fattori di rischio di natura metabolica connessi all'insulino-resistenza"

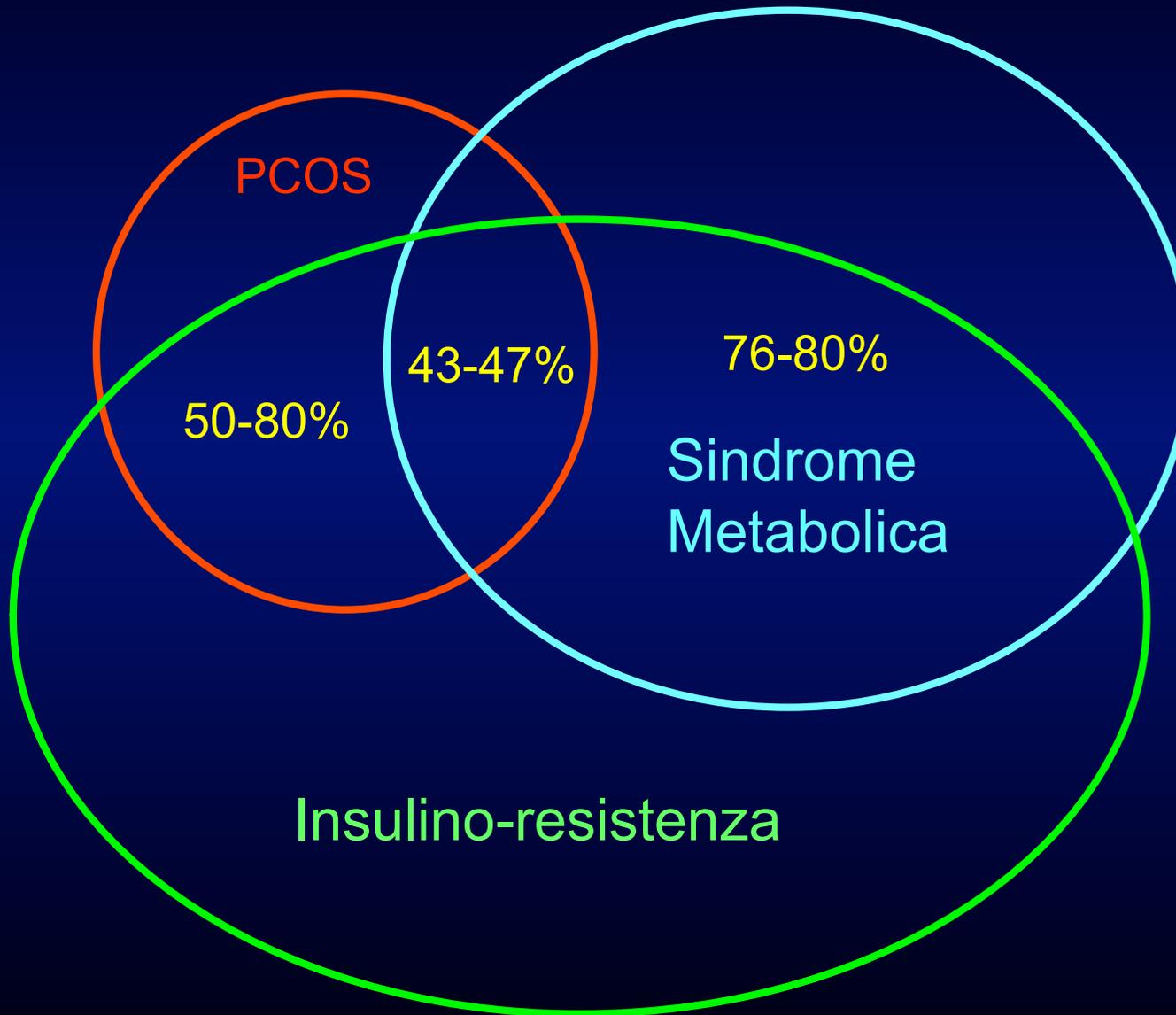
Adult Treatment Panel III, 2001

| Risk factors | CUT-OFF |
|---|--|
| Central obesity (Waist circunf.) | > 88 cm |
| Triglycerides | ≥ 150 mg/dl |
| HDL-C | < 50 mg/dl |
| Blood pressure | ≥ 130/>o= 85 mmHg |
| Fasting plasma glucose and 2 h glucose from OGTT(oral glucose tolerance test) | 110-126 mg/dl and/or 2 h glucose 140-190 mg/dl |

Criteria diagnostici
Sindrome Metabolica
in PCOS

The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group Hum Reprod 2004

Sovrapposizione tra caratteristiche della sindrome metabolica, della PCOS e insulino-resistenza



Insulino-resistenza

L'insulino-resistenza e la sindrome metabolica sono stati considerati per anni condizioni associate all'età adulta

Recentemente il problema è emerso anche nella popolazione infantile e negli adolescenti, in relazione all'aumentata incidenza di obesità e sovrappeso

Dati Ministero della Salute in Italia (2008):

24,1 % bambini sovrappeso (12% obesi)

Dati ISTAT:

Fascia di età più colpita dal sovrappeso 9-13 anni

Regioni: 28,7% meridione

19,3% settentrione

ISS www.epicentro.iss.it/problemi/obesità/epid.asp

Aggiornato marzo 2010

PCOS - Diabete Tipo 2

Dalghren Int J Gynaecol Obstet 1994
Retrospective studies: Wild ClinEndocrinol 2000
Cibula Hum Reprod 2000

**Donne con PCOS:
rischio aumentato (2-5 volte)
di sviluppare diabete**

Prospective case/control study:
Talbot, Obstet Gynecol Clin North Am 2001

**# 11.9 % of women over 30ys with
PCOS has been diagnosed diabetes
type 2 vs 1.4 % of control**

Summary of 2003 polycystic ovary syndrome consensus regarding screening for metabolic disorders

| Organization | Recommendations |
|--|--|
| American Association of Clinical Endocrinologists | Women with PCOS should have glucose levels measured. <u>An oral glucose challenge may be considered</u> , particularly in obese women with PCOS and those with a family history of type 2 DM |
| American College of Obstetrics and Gynecology | Screening for glucose intolerance should be performed in <u>all patients</u> with PCOS with a fasting glucose level followed by 2-h glucose level obtained after a 75-g glucose load |
| ADA | Screening for DM should be performed in <u>asymptomatic individuals</u> under the age of 45 yr if they are overweight (BMI 25 kg/m ²) and have <u>additional risk factors</u> , which include PCOS. The recommended screening test is the fasting plasma glucose; an OGTT may be considered in patients with IFG to define better the risk of diabetes |
| American Society of Reproductive Medicine and the European Society of Human Reproduction and Endocrinology PCOS Consensus Workshop Group | <u>Obese women</u> with PCOS should be screened for the metabolic syndrome, including screening for glucose intolerance with an OGTT. Screening should be considered for <u>non-obese PCOS women with PCOS if there are additional risk factors</u> for insulin resistance, such as a family history of insulin resistance |

Approccio razionale al trattamento della PCOS

- **Irregolarità mestruali**
- **Alterazioni metaboliche (obesità, dislipidemia, iperinsulinemia ed insulinoresistenza).**
- **Iperandrogenismo (markers biochimici, acne, irsutismo, alopecia)**

***Approccio globale ai sintomi di PCOS
Prevenzione delle sequele a medio e lungo termine***

Trattamento

↓ **Peso corporeo:** ↓ insulino resistenza

miglioramento funzionalità ovarica → **Gravidanza**

Una riduzione di peso del 5-10% sembra essere in grado di indurre cicli ovulatori nell'arco di 6 mesi

Huber-Buchholz. J Clin Endocrinol Metab 1999

Dieta iperproteica-ipocalorica

Attività fisica (garantisce mantenimento nel tempo del peso corporeo)

Knowler et al., 2002

Terapia farmacologica

- Estroprogestinici: etinilestradiolo + drospirenone (*Yasmine*[®], *Yaz*[®]); etinilestradiolo + ciproterone acetato (*Diane*[®])
- Progestinici
- Gonadotropine: *Gonal-f*[®]
- Clomifene citrato (CC): 75-80% → **ovulazione**
22% → **concepimento**
- *Metformina*
- *Myo-inositolo*

Homburg, 2005

Eijkemans, 2003

Metformina

1994 Velazquez *et al.*

N. 26 obese 1500 mg/d metformina per 6 mesi

- ↓ livelli androgeni circolanti
- ↓ peso corporeo
- ripristino ovulazione

- Riduzione della risposta insulinica al carico orale di glucosio
 - Riduzione significativa dei livelli di T totale e T libero
 - Incremento dei livelli di SHBG
- Decremento significativo del BMI, dell'irsutismo, dell'acne
 - Miglioramento regolarità dei cicli mestruali
 - Nei protocolli di stimolazione ovarica:
 - riduzione tempi e dosi necessari alla crescita monofollicolare
 - riduzione % OHSS

Nestler *et al.*, *Fertil Steril*
2002

Metformina

Irregolarità mestruali

Ripristino cicli mestruali nel 65% di donne con PCOS e oligomenorrea

*Ibanez, J Clin Endocrinol Metab.
2001*

Meta-analisi sull'uso della metformina per 6 mesi in PCOS:

Studio randomizzato in doppio cieco e controllato verso placebo

N. 23 donne con PCOS e normale tolleranza glucidica

→ **Metformina: miglioramento cicli mestruali**

→ **Placebo: nessun cambiamento**

*Moggetti P, Clin Endocrinol Metab.
2000*

Anovulazione

Case Report: efficacia della metformina in una giovane donna sottopeso, con PCOS ed isutismo



La metformina può agire esclusivamente a livello ovarico, probabilmente mediante la sensibilizzazione insulinica

Al-Ozairi, Fert Steril 2008

Metformina

AEPS
(Androgen Excess Society)

Suggerisce l'uso di metformina per trattare e prevenire IGT in donne con PCOS

Salley, J Clinical Endocrinol Metab 2007

**American Association of
Clinical Endocrinologists'
guidelines**

Raccomanda l'uso di metformina come trattamento iniziale in donne sovrappeso ed obese con PCOS

*Polycystic Ovary Syndrome Writing Committee
2005*

2007
**Il International ESHRE/ASRM
PCOS Consensus Workshop**

Non dovrebbe essere utilizzata la metformina come trattamento di prima scelta nell'induzione dell'ovulazione in pz con PCOS. L'uso deve essere limitato a soggetti con IGT

Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fert Ster 2008

Metformina

Reazioni avverse

La tossicità da metformina si manifesta per concentrazioni $\geq 1000\mu\text{g/ml}$, ma *in vivo* i livelli plasmatici non raggiungono mai valori di $5\mu\text{g/l}$, anche a dosaggi massimi di farmaco.

Frequenti

Disturbi gastrointestinali 30%

Rari

Acidosi lattica 5.1/100.000 anno (Salpeter,2003)
Rischio aumentato per terapie ad elevati dosaggi (3000 mg/die) e a lungo termine in pazienti con comorbilità renali e cardiovascolari

Anemia perniciosa La metformina causa riduzione della Vit. B12 per malassorbimento

Osteoporosi Per terapia a lungo termine in pazienti con DM2 (la metformina ha un'azione osteogenica sugli osteoblasti in coltura)

Recentemente è stata studiata una nuova molecola il Myo inositolo che si è dimostrata efficace nel ridurre i livelli d'insulina, gli effetti androgenici e nel ristabilire il normale ciclo ovarico nelle donne affette da PCOS



INOSITOLO

Myo-inositolo

Dalla review di [Beemster del 2002](#) sempre più dati supportano il ruolo fisiologico e terapeutico del myo-inositolo nella riproduzione umana e in particolare nell'ovogenesi.

*Beemster P, Involvement of
inositol in reproduction. Nutr Rev. 2002*

Il myo-inositolo (MYO) è uno dei nove stereoisomeri di un alcool zucchero C6 che appartiene al complesso vitaminico B.

Ha ruolo importante nella morfogenesi cellulare e nella citogenesi, nella liposintesi, nella strutturazione delle membrane cellulari e nella crescita cellulare

*Dove SK, Inositol lipids and phosphates in cell control.
Neurotransmissions 2000*

Ruolo dell'inositolo nella PCOS

La somministrazione di inositolo in donne affette da PCOS causa una riduzione dei livelli di testosterone sierico e un miglioramento dell'ovulazione e dei parametri del metabolismo come pressione arteriosa e livelli di trigliceridi

*E. Nestler,
N Engl J Med 1999*

MYO in 46 donne irsute



*Minozzi M, Treatment of hirsutism with
myo-inositol: a prospective clinical study. Reprod Biomed .*

2008

Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of Myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS

S. GERLI¹, E. PAPALEO², A. FERRARI², G.C. DI RENZO¹

¹Department of Obstetrics and Gynecology, Monteluce Hospital, University of Perugia (Italy)

²IVF unit, Gynaecological-Obstetric Department, IRCCS San Raffaele Hospital, Vita-Salute University, Milan (Italy)

Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial

D. COSTANTINO, G. MINOZZI*, F. MINOZZI*, C. GUARALDI**

Myo-inositol in the treatment of obesity and insulin resistance in PCOS adolescent girls: a randomized, controlled trial

(G.Nigro,JP. Baillargeon)

Gynecological endocrinology Vol24 suppl I 2008

Studio:

prospettico, randomizzato, doppio cieco

49 paz. PCOS :
adolescenti(16-18 anni)
Obese
Insulino resistenti

Protocollo di studio

24 paz. Gruppo A



6 mesi

4g MYO 400mcg acido folico



6 mesi

400mcg acido folico (= placebo)

25 paz. Gruppo B



6 mesi

400mcg acido folico (= placebo)



6 mesi

4g MYO+400mcg acido folico

2 weeks wash out

Risultati

Nel gruppo myo –inositolo + Ac.Folico si è ottenuto:

Riduzione del peso

- peso (-5.36Kg; P=0,01),

Riduzione dell'indice di massa corporea

- BMI (-1,65 Kg/m²; P=0,001),

Riduzione della

- circonferenza vita (-2,9 cm; P=0,002),

Riduzione del

- tessuto adiposo sottocutaneo (-52,5 cm²; P=0,002)

Riduzione dell'

- insulina a digiuno (-2,2 mU/L; P=0,011)

La Sensibilità all'insulina migliora nel 55% dei soggetti del gruppo MYO, e nel 17% del gruppo placebo.

Efficacy of myo-inositol in the treatment of cutaneous disorders in young women with polycystic ovary syndrome

(M.M. Zacchè, L. Caputo et al)

Gynecol Endocrinol, 2009 Aug 25(8): 508-13,

Studio:

50 paz. PCOS

Terapia di 6 mesi con myo-inositolo

Valutazione basale

Valutazione dopo 6 mesi

parametri di laboratorio

- BMI, LH - FSH, insulina - HOMA index
- Androstenedione, testosterone, testosterone libero
- Acne- Irsutismo (score)

Risultati

Dopo 3 mesi :

Nel plasma significativamente ridotti →

- LH
- testosterone, testosterone libero
- Insulina - HOMA index

Nessuna variazione significativa

- FSH - androstenedione

Dopo 6 mesi

Ridotti segni clinici →

- Acne ed Irsutismo (score)

Myo-inositolo vs Metformina

Studio condotto su 120 pz randomizzate al trattamento con metformina 500 mg/die oppure MYO 4g/die + acido folico 400 mg/die

50% pz trattate con Metformina ha ripristinato l'ovulazione

18% ha ottenuto una gravidanza

65% pz trattate con myo-inositolo + acido folico ha ripristinato l'ovulazione

30% ha ottenuto una gravidanza

Conclusioni

La sindrome metabolica e la sindrome dell'ovaio policistico condividono diversi aspetti fisiopatologici.

L'insulino-resistenza e l'iperinsulinemia rappresentano l'anello di congiunzione tra tali condizioni

Ancora discusse le relazioni tra sindrome metabolica e alterazioni mestruali. Tuttavia modifiche dello stile di vita e trattamenti migliorativi della SM hanno effetti benefici sui disturbi del ciclo e sugli eventi ovulatori

Razionale per utilizzo Myoinositolo nella Sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS)

Tra il 30-40% di donne con PCOS presenta un difetto nella trasmissione del segnale dell'insulina (carenza di fosfoglicani: inositolo) e sviluppano insulino-resistenza.

I nuovi approcci alla PCOS dovrebbero considerare questo aspetto per ristabilire un'ovulazione spontanea.

Il trattamento con Metformina si associa ad una alta percentuale di effetti collaterali come nausea, vomito e disturbi gastrointestinali.

Comparando i risultati con dati della letteratura, il Myo-Inositolo sembra essere un semplice e sicuro supporto per migliorare l'attività ovarica e quindi la fertilità in molte donne con PCOS senza effetti collaterali e senza causare gravidanze multiple .

.... Grazie!

