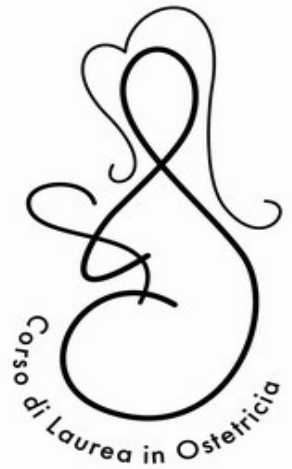




**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI
MODENA E REGGIO EMILIA**

**L'INOSITOLO NELLA TERAPIA
DELLA PCOS**
Ferrara 11/03/2011

Giulia Dante
Fabio Facchinetti



PCOS

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO: CHE COSA E'?

- ✓ **DISENDOCRINOPATIA DELL'ETA' RIPRODUTTIVA**
(prevalenza 5-6%)
- ✓ **SI MANIFESTA A PARTIRE DALL'ADOLESCENZA**
- ✓ **SINDROME ETEROGENEA ENDOCRINO-METABOLICA:**
 - ✓ Irregolarità mestruali, sterilità
 - ✓ irsutismo, acne → **IPERANDROGENISMO**
 - ✓ Ovaie policistiche
 - ✓ Disturbi metabolici

IPERANDROGENISMO

CLINICO:

- IRSUTISMO
- ACNE
- ALOPECIA

BIOCHIMICO:

- ↑TESTOSTERONE TOTALE
- ↑TESTOSTERONE LIBERO
- ↑DHEAS
- ↑ANDROSTENEDIONE

OLIGOAMENORREA: DIAGNOSI DIFFERENZIALE

• SURRENALE

- S. ADRENO-GENITALE
- ADENOMA
- S. CUSHING

↑17OHP BASALE E DOPO SOPPRESSIONE

S. VIRILIZZANTE

↑ CORTISOLO

• IPOTALAMICA

↓ LH +/-FSH

• IPERPROLATTINEMICA

↑ PRL

• POF

↑ LH, FSH

• DISFUNZIONE TIROIDEA

ALTERAZIONI ORMONI TIROIDEI

DIAGNOSI

- **Esame obiettivo e sintomatologia**
- **Parametri ecografici**
- **Insulino resistenza**
- **Pattern ormonale**

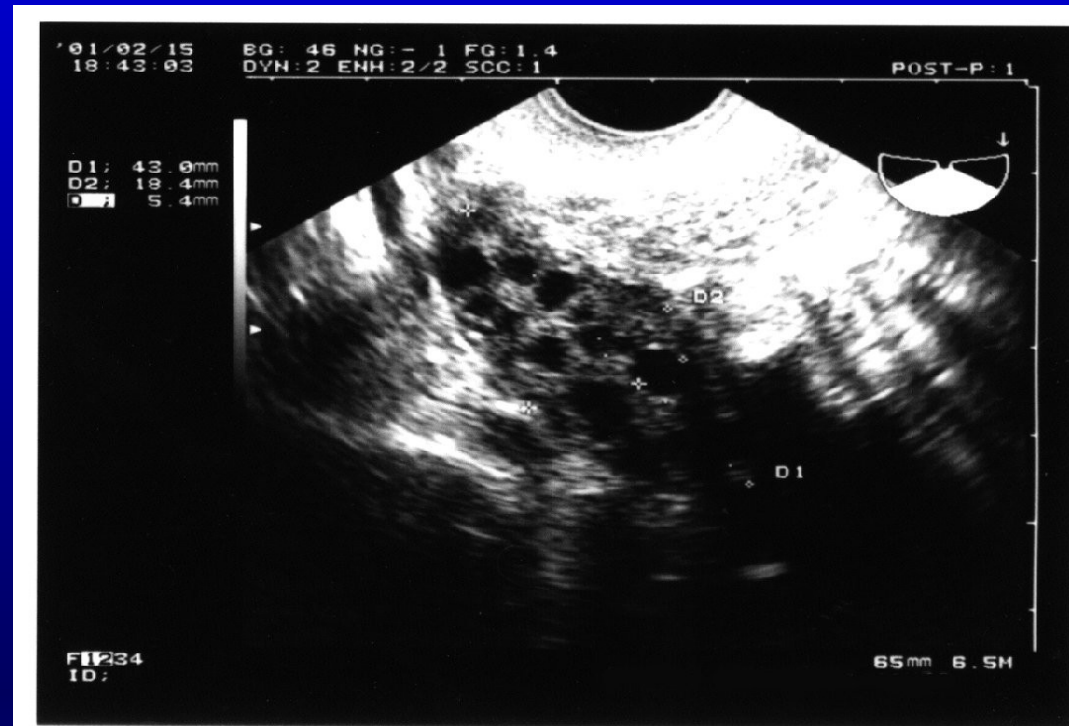
ESAME OBIETTIVO E SINTOMATOLOGIA

- **Manifestazioni da iperandrogenismo: alopecia, irsutismo (score di Ferriman-Gallway), acne**
- **BMI: >25 sovrappeso; >30 obesità;**
- **Alterazioni mestruali: oligomenorrea 60%; amenorrea 30%;**

CRITERI ECOGRAFICI PER LA DIAGNOSI DI PCOS

Adams et al, 1985

- Almeno 10 follicoli (diametro 2-8 mm) in sede sottocorticale
- Stroma ovarico più denso nella porzione centrale
- Volume aumentato



Attualmente si considera policistico:

- 6 o più follicoli
- Stroma iperecogeno
- Distribuzione dei follicoli intraperenchimale (fase 1) e sottocorticale (fase 2)

DIAGNOSI

- La diagnosi di PCOS NON è solo basata sul reperto ecografico
- L'aspetto visto alla ecografia è solo un aspetto "morfologico"
- 10-15% delle donne eumenoroiche senza sintomi o disturbi clinici da PCOS ha un reperto ecografico da PCOS
- L'abbinamento del reperto ecografico con quello clinico sintomatico (irregolarità mestruali, acne, iperandrogenismo, irsutismo) certifica la PCOS

PARAMETRI ORMONALI

LH > 10 mIU/ml

LH/FSH > 2.5

E2 da fase foll. precoce o non > 60 pg/ml

A > 2.5 ng/ml

T > 1 ng/ml

17OHP > 2

Insulina > 20 μ U/ml

glucosio / insulina < 4.5

TERAPIA STANDARD

- **Estroprogestinici**
- **Clomifene citrato**
- **Antiandrogeni**
- **Insulino-sensibilizzanti
(metformina, tioglidazonici)**

ASSOCIAZIONE TERAPEUTICA

OLIGOMENORRHEA/AMENORRHEA

contraceptive pill
contraceptive pill containing cyproterone acetate / drospirenone

OLIGOMENORRHEA/AMENORRHEA associated with ACNE/HIRSUTISM:

contraceptive pill
contraceptive pill containing cyproterone acetate / drospirenone
ethinilestradiol + cyproterone acetate (25 mg or higher dose)
contraceptive pill + flutamide (250 mg/die) or finasteride (5 mg/die)

OLIGOMENORRHEA/AMENORRHEA associated with ACNE/HIRSUTISM and with exaggerated adrenal activation

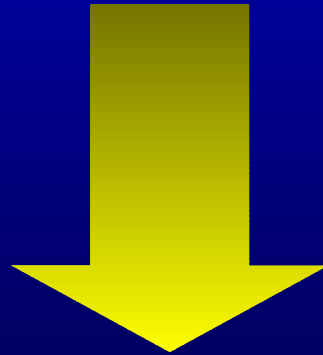
all above therapies + dexamethasone (0.250 mg/die) for 3-4 months

When hyperinsulinemia is detected, metformin can be administered together with all above therapies.

A diet is always recommended if overweight is present.

**RUOLO DEL
MIO INOSITOLO NELLE
DONNE AFFETTE DA
PCOS**

PCOS e fertilita'



Condizione fisiopatologica è l'alterata
crescita follicolare con conseguente

“ANOVULAZIONE CRONICA”

COS'E'?

- **Fattore vitaminico del complesso B**
- **9 stereoisomeri: livello trans-membrana (D-chiro-inositolo) sia intracellulare (Myo-inositolo)**
- **Assunzione circa 1gr/die**
- **Assorbimento intestinale attraverso meccanismo sodio dipendente**
- **In forma libera trasportato ai tessuti da un co-trasportatore Na-dipendente**
- **La sua azione si svolge attraverso un meccanismo Ca dipendente**

RUOLO BIOLOGICO

**Struttura membrane
cellulari**

Crescita capelli

**Controllo funzionalità
cc nervose**

**Controllo metabolismo
di grassi e zuccheri**

**CRESCITA CELLULARE
FERTILIZZAZIONE
SECREZIONE**

“INOSITOL PCOS”

PUB MED: 2000-2010

- **29 articoli peer-review**
- **4 review**
- **1 Cochrane**





THE COCHRANE
COLLABORATION®

2010

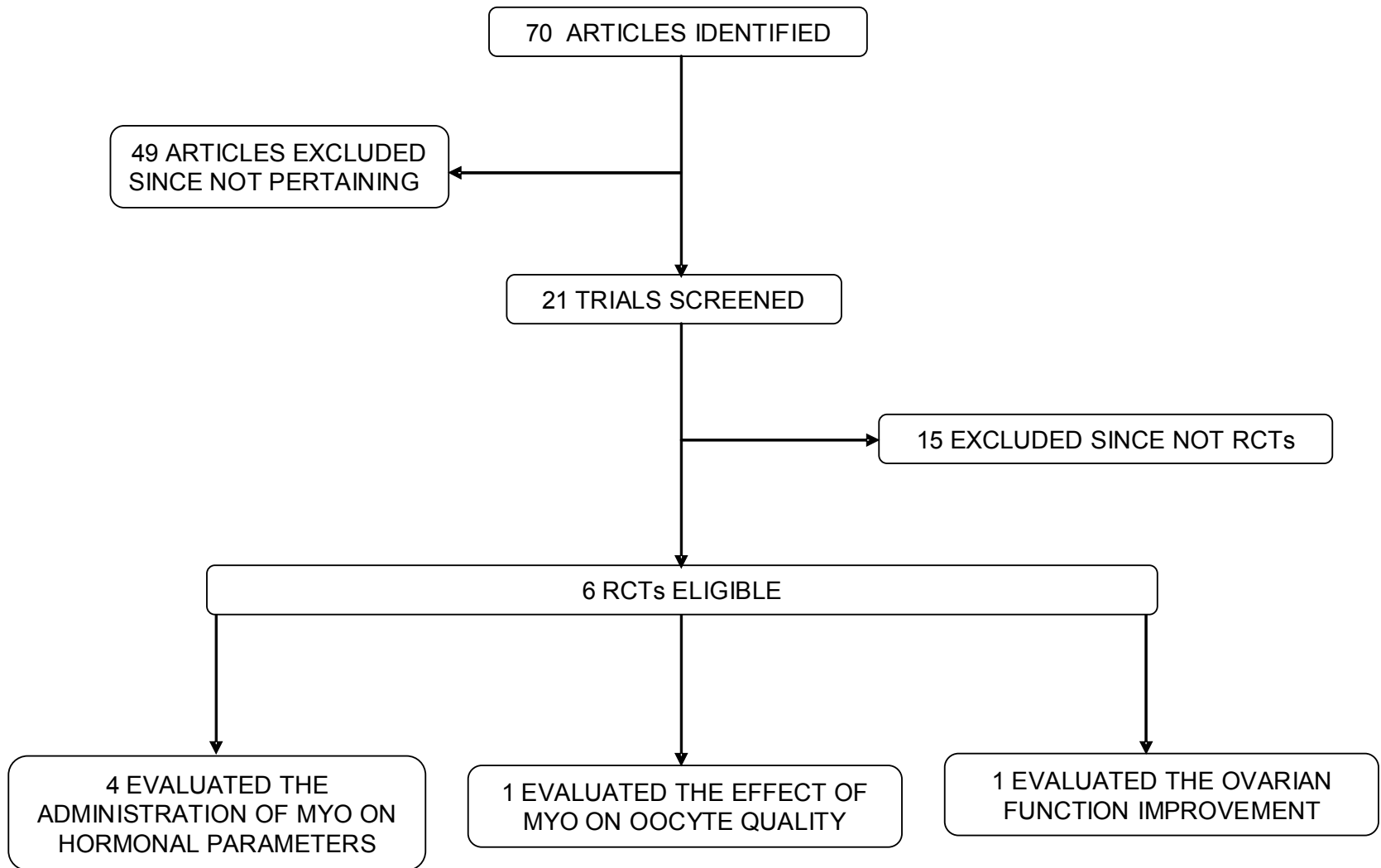
Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility

- **1986 – 2008**
- **Selezionati 31 articoli, 27 riguardanti l'uso di metformina**
- **1 solo articolo sull'inositolo che non permette di trarre conclusioni**

REVISIONE DEGLI RCT PRESENTI IN LETTERATURA

MATERIALI E METODI

- Ricerca informatica di RCT in PubMed, Amed, The Cochrane Library
- La ricerca è stata condotta utilizzando “parole chiave”, studi “in vivo”
- Sono stati presi in esame gli anni dal 1999 al 2010



MYO E PARAMETRI ORMONALI

AUTORI	ANN O	PZ.	DOSAGGIO/ DURATA	RISULTATI
GenazzaniAD et al	2008	20	MYO 2gr+FA200mg FA 200mg 12weeks	↓LH, PRL, T, insulin levels, LH/FSH Insulin sensitivity improved. Menstrual cyclicicity was restored
Costantino D. et al	2009	42	MYO 2gr+FA200mg FA 200mg 12-16weeks	↑ insulin sensitivity ↓ glucose stimulated insulin release. ↓ of serum total T and serum free T concentrations. ↓ in systolic and diastolic blood pressure. ↓ Plasma tryglicerides and total cholesterol concentration

MYO E PARAMETRI ORMONALI

AUTORI	ANN O	PZ.	DOSAGGIO/ DURATA	RISULTATI
Gerli S. et al	2007	92	MYO 2gr+FA200mg FA 400mg 16 weeks	↓LH, PRL, T, insulin levels, LH/FSH ↓ BMI ↓VLDL, LDL, ↑HDL
Raffone E. Et al	2010	120	MYO 4gr+FA400mg Metformin 1500 mg	Both treatments, can be considered as first line treatment for restoring normal menstrual cycles in most patients with PCOS, even if MI treatment seems to be more effective than metformin

	MYO	MET	<i>p</i>
Pregnancy rate	29/60 (48.3%)	22/60 (36.6%)	0.19
Abortion rate	6/29 (20.6%)	5/22 (22.7%)	0.86

MYO E QUALITA' OVOCITARIA

AUTORI	ANN O	PZ.	DOSAGGIO/ DURATA	RISULTATI
Papaleo E. et al	2009	60	MYO 2gr+FA400mg FA 400mg During ovulation induction for ICSI	<u>↓ Total r-FSH units and number of days of stimulation.</u> The mean number of oocytes retrieved did not differ in the two groups, whereas in the myo group the mean number of germinal vesicles and degenerated oocytes was significantly reduced, with a trend for increased percentage of oocytes in metaphase II.

TABLE 2

Oocyte maturity and embryo score in patients who received *myo*-inositol plus folic acid (group A; n = 30) or folic acid alone (group B; n = 30).

Characteristic	Group A	Group B	P value
No. of retrieved oocytes	8.76 ± 4.12	9.37 ± 3.31	NS
No. of MII oocytes	7.14 ± 3.49	7.07 ± 3.04	NS
MI/total oocytes retrieved (%)	0.82 ± 0.11	0.75 ± 0.15	NS (.06)
No. of mmature oocytes (GV-DEG)	1.03 ± 0.87	1.63 ± 1.01	.02
Fertilization rate	0.79 ± 0.19	0.74 ± 0.18	NS
Cleavage rate	0.88 ± 0.07	0.87 ± 0.1	NS
No. of embryos transfered	2.07 ± 0.75	1.86 ± 0.85	NS
Embryo score grade 1 (%)	0.86 ± 0.83	0.81 ± 0.83	NS
Embryo score grade 2 (%)	0.93 ± 0.80	0.74 ± 0.66	NS
Embryo score grade 3 (%)	0.31 ± 0.54	0.30 ± 0.47	NS

Note: Values are mean ± SD. The embryos were scored according to the criteria established by Veeck (26). DEG = degenerated oocytes; MII = metaphase II; NS = not significant; GV = germinal vesicle.

Papaleo. MI, PCO, and oocyte quality in ICSI cycles. Fertil Steril 2009.

CONCLUSIONI

- **Miglioramento funzionalità ovarica**
- **Miglioramento insulinemia**
- **Miglioramento pattern ormonale**
- **Riduzione effetti periferici androgenizzazione**
- **No effetti collaterali!!!**

IMPLICAZIONI NELLA RICERCA

Per quanto gli studi pubblicati fino ad oggi abbiano raggiunto un livello soddisfacente di evidenza, sono necessari nuovi lavori scientifici su larga scala per confermare questi dati.

Grazie per l'attenzione!!