

I FARMACI INSULINO-SENSIBILIZZANTI NELLA PCOS

Responsabile Editoriale
Vincenzo Toscano

Le donne affette da sindrome dell'Ovaio Policistico (PCOS) presentano spesso, anche quando normopeso, iperinsulinemia e insulino-resistenza, che probabilmente svolgono un ruolo chiave nella patogenesi di tale sindrome (1). I farmaci insulino-sensibilizzanti potrebbero rivelarsi una terapia efficace, sia per migliorare i parametri metabolici e ormonali, che per ripristinare l'ovulatorietà e quindi migliorare la fertilità.

Nel 2012 Tang et al hanno pubblicato una revisione nella *Cochrane Library* che analizza e paragona una serie di studi eseguiti in donne affette da PCOS, con oligo-amenorrea e flussi anovulatori, per valutare gli effetti sulla fertilità dei preparati insulino-sensibilizzanti (metformina, glitazoni, inositolo) (2). La *review* prende in considerazione studi pubblicati fino a ottobre 2011 e integra una precedente revisione del 2003 e un suo primo aggiornamento del 2009 (3,4); nei due precedenti studi si suggeriva che la metformina potesse essere un efficace trattamento dell'anovulazione in donne con PCOS, anche se la popolazione analizzata presentava valori troppo eterogenei di BMI, per cui appariva difficile interpretare al meglio i risultati.

Obiettivo di questo lavoro è stato **valutare l'efficacia degli insulino-sensibilizzanti nel migliorare gli outcome riproduttivi e i parametri metabolici delle donne con PCOS.**

Gli autori hanno preso in considerazione solo studi clinici controllati randomizzati che analizzavano donne affette da PCOS, tutte con oligo-anovulazione. La diagnosi doveva essere stata posta seguendo i criteri definiti dalla *Consensus* di Rotterdam del 2003 (5), cioè presenza di almeno due fra i seguenti tre criteri:

1. iperandrogenismo clinico e/o biochimico,
2. oligo-anovulazione cronica
3. ovaie policistiche all'ecografia pelvica,

dopo esclusione di altre cause, quali neoplasie androgeno-secermenti, iperplasia surrenalica congenita, sindrome di Cushing, ecc.

Outcome primari dello studio sono stati considerati:

1. il tasso di nati vivi;
2. gli eventi avversi dei farmaci.

Gli **outcome secondari** sono stati:

1. i tassi di ovulazione e di gravidanza;
2. la frequenza mestruale;
3. il numero di aborti;
4. il numero di gravidanze gemellari;
5. parametri antropometrici (BMI, rapporto vita/fianchi e pressione arteriosa);
6. parametri endocrini (valori di testosterone e SHBG);
7. parametri metabolici (glicemia e insulinemia a digiuno, colesterolemia e trigliceridemia).

Sono stati analizzati 44 studi, per un totale di 3992 pazienti, con età fra 24.2 e 32.8 anni. Trentotto studi (3495 donne) hanno valutato gli effetti della metformina (dose media 1500 mg/die): 18 vs placebo, 19 metformina + clomifene, 5 metformina vs clomifene. Solo 6 studi (497 donne) hanno valutato gli effetti degli altri insulino-sensibilizzanti: 4 i glitazoni e 2 il D-chiro-inositolo.

Poco più della metà (58%) delle pazienti incluse presentava un BMI > 30 kg/m².

Tasso di nati vivi: nessun miglioramento legato all'assunzione di metformina, né da sola né associata a clomifene.

Effetti collaterali: l'assunzione di metformina, vs placebo, si associava a maggiore prevalenza di effetti collaterali gastrointestinali ma non a eventi avversi gravi.

Tasso di gravidanze: migliore nelle pazienti che avevano assunto metformina vs quelle trattate con placebo, e in quelle che associavano metformina a clomifene (vs clomifene in monoterapia). Nelle donne obese il trattamento con clomifene in monoterapia presenta comunque un miglior tasso di nati vivi e di gravidanze rispetto alla sola metformina.



Cecilia Motta (dott.cecilia.motta@gmail.com)
UOC Endocrinologia, Dipartimento Medicina Clinica e Molecolare,
Sapienza Università di Roma, Azienda Ospedaliera Sant'Andrea
Endocrinologia e Diabetologia, AOU S. Maria della Misericordia, Udine

A cura di:
Renato Cozzi

In particolare:

1. la **metformina in monoterapia vs placebo** migliora il tasso di gravidanza solo nei soggetti non obesi; migliora il tasso di ovulazione, la frequenza mestruale, la pressione sistolica, e, sempre nei soggetti non obesi, anche i valori di testosterone e di insulinemia a digiuno, mentre non ha mostrato miglioramenti per quanto riguarda il tasso di nati vivi, il BMI o il profilo lipidico;
2. l'**associazione metformina + clomifene vs clomifene in monoterapia** migliora il tasso di gravidanza, esclusivamente nei soggetti non obesi, e il tasso di ovulazione, ma anche in questo caso non migliora il tasso di nati vivi;
3. la **metformina in monoterapia vs clomifene in monoterapia** ha mostrato un peggior tasso di nati vivi, oltre a un peggior tasso di gravidanza e di ovulazione nei soggetti obesi.

Tutte queste differenze e incongruenze possono essere ricondotte all'**eterogeneità degli studi** e quindi del campione preso in considerazione; le pazienti, infatti, presentavano valori ampiamente variabili di iperandrogenismo e di insulino-resistenza (*range* di insulina a digiuno 6.3-54.6 mIU/L; *range* di testosterone 1.3-4.67 nmol/L).

Gli studi sui **glitazoni**, dei quali non è nota la sicurezza in gravidanza, mostrano solo, vs placebo, un miglioramento della frequenza mestruale, senza alcun effetto su parametri ormonali e metabolici. Non sono disponibili dati sufficienti per trarre conclusioni riguardo al tasso di nati vivi, di gravidanza o di ovulazione.

Per quanto riguarda il **D-chiro-inositolo**, gli autori non traggono conclusioni, in quanto sono solo due gli studi presi in considerazione, con scarsa numerosità quindi del campione da analizzare; l'unico dato ricavabile è il tasso di ovulazione, che non sembra migliorare.

Conclusioni

Glitazoni e D-chiro-inositolo non sono trattamenti efficaci, almeno allo stato attuale delle conoscenze, **nel ripristinare la fertilità in donne affette da PCOS** e pertanto non dovrebbero essere utilizzati, come anche raccomandato nelle recenti linee guida dell'Endocrine Society (6).

La **metformina**, invece, viene confermata **migliorare il tasso di gravidanze** in donne con PCOS, **ma** dagli ultimi risultati **non migliora il tasso di nati vivi**, sia se usata in monoterapia sia se aggiunta al clomifene rispetto all'assunzione del solo clomifene; rimane pertanto **limitato il ruolo di questo farmaco nel migliorare gli outcome riproduttivi in queste pazienti**. Va comunque considerato che i fenotipi possibili con cui si può presentare la PCOS sono estremamente eterogenei e che quindi i dati disponibili sono spesso difficilmente confrontabili fra loro.

Bibliografia

1. Diamanti-Kandarakis E. Insulin resistance in PCOS. *Endocrine* [2006, 30: 13-7](#).
2. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. Insulin-sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database Syst Rev* [2012, 5: CD003053](#).
3. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Insulin-sensitising drugs (metformin, troglitazone, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiro-inositol) for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [2003, 3: CD003053](#).
4. Tang T, Lord JM, Norman RJ, et al. WITHDRAWN: Insulin-sensitising drugs for polycystic ovary syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* [2009, 3: CD003053](#).
5. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Hum Reprod* [2004, 19: 41-7](#).
6. Legro RS, Arslanian SA, Ehrmann DA, et al. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [2013, 98: 4565-92](#).
7. Moghetti P. Terapia della PCOS nelle donne in età fertile. [Endowiki](#).