

*Opinion paper*

**Gli inositoli nella sindrome dell'ovaio policistico: evidenze cliniche e razionale d'impiego**

**Salvatore Salomone<sup>1\*</sup>, Michele Carruba<sup>2</sup>, Filippo Drago<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche, Sezione di Farmacologia, Università di Catania; <sup>2</sup>Dipartimento di Biotecnologie Mediche e Medicina Traslazionale, Università degli Studi di Milano.

\*Corresponding author:  
Salvatore Salomone, M.D., Ph.D.  
Dipartimento di Scienze Biomediche e Biotecnologiche  
Università di Catania  
Via Santa Sofia 97, 95123 Catania.  
Tel 39-095-4781195  
E-mail: salomone@unict.it

## Indice

1. Introduzione
2. Gli inositoli: funzioni biologiche e metabolismo
3. Inositoli: evidenze cliniche nel trattamento della PCOS
4. Valutazioni su formulazioni e dosaggi
5. Conclusioni
6. Bibliografia

### 1. Introduzione

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), indicata anche come sindrome di Stein-Leventhal, è una patologia multifattoriale che colpisce circa il 5%-10% delle donne in età riproduttiva (Asuncion et al., 2000; El Hayek et al., 2016).

Il quadro clinico della PCOS è polimorfo e può essere caratterizzato da: i) oligomenorrea; ii) iperandrogenemia; iii) irregolarità mestruale; iv) insulino-resistenza; v) presenza di micro-cisti ovariche con un diametro compreso tra i 2-9 mm su una o entrambe le ovaie e vi) un volume ovarico superiore ai 10 ml (The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group, 2004).

L'approccio terapeutico di prima linea per la PCOS è normalmente basato sull'utilizzo di agenti insulino-sensibilizzanti, in grado di abbassare i livelli d'insulino-resistenza (IR), fattore quest'ultimo che occupa un ruolo centrale nell'insorgenza di questa sindrome ed è, di fatto, presente in circa l'85% delle donne obese e nel 65% delle donne normopeso affette da PCOS (El Hayek et al., 2016).

Una diminuzione della sensibilità all'insulina, nelle donne affette da PCOS, è stata attribuita a diversi fattori, tra cui anomalie post-recettoriali in alcune vie di *signaling* intracellulare dell'insulina stessa (Højlund, 2014) che coinvolgono Insulin Receptor Substrate-1 (IRS-1; Langlais et al., 2011), fosfatidilinositolo-3-chinasi (PI3K; Cusi et al., 2000), Akt2 (Tan et al.; 2007) e AS160/TBC1D4 (Larance et al., 2005). L'IR può innescare un'eccessiva produzione di estrone aciclico che a sua volta determina una sovrapproduzione di gonadotropine, soprattutto dell'ormone luteinizzante (LH; Højlund, 2014), che è in grado di indurre l'arresto della crescita follicolare,

l'instaurarsi di una fase anovulatoria (De Leo et al., 2016; El Hayek et al., 2016) o di una fase luteinica precoce e contribuire all'arresto prematuro della maturazione dei follicoli antrali (Piouka et al., 2009; Liu et al., 2012; Cadagan et al., 2016). Elevate concentrazioni circolanti di LH possono anche attivare processi meiotici aberranti che danneggiano la qualità degli ovociti e contribuiscono alla formazione di aneuploide embrionali (Qiao and Feng, 2011). L'IR, inoltre, porta ad alterazioni nei livelli dell'ormone rilasciante la gonadotropina (GnRh) e alla soppressione della sintesi epatica della globulina "sex hormone-binding" (SHBG; Hart et al., 2011; Huang et al., 2011), con conseguente aumento della concentrazione di androgeni liberi (Toprak et al., 2001).

L'iperandrogenemia, nelle donne affette da PCOS, può essere però anche sostenuta dalla presenza di un difetto delle cellule della teca dell'ovaio che iniziano a secernere alti livelli di androgeni a causa di un'attivazione intrinseca della steroidogenesi, anche in assenza di stimolazione da parte di fattori trofici (Nelson et al., 1999). Analoga disregolazione può colpire anche le cellule della granulosa, che possono arrivare a produrre, nelle donne affette da PCOS, quantità di ormone anti-muelleriano (AMH) fino a 4 volte più elevate rispetto alla condizione normale. L'aumentata produzione di AMH è strettamente correlata all'arresto della crescita follicolare, all'aumento dei livelli di testosterone e/o LH, e all'alterata maturazione degli oociti (Homburg et al., 2013; De Leo et al. 2016; Pellat et al., 2007; Villarroel et al., 2011).

L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche e sintomatologiche della PCOS richiede un trattamento volto alla correzione dei disturbi metabolici e riproduttivi, inclusi l'irsutismo, l'irregolarità mestruale e ovulatoria nelle pazienti che vogliono ottenere una gravidanza (Tang et al., 2012).

**Gli inositoli rappresentano un'espansione dell'attuale armamentario terapeutico per la PCOS, in quanto hanno dimostrato, come riportato dai dati degli studi di seguito analizzati, di esplicare un marcato effetto insulino-sensibilizzante (Di Paolo et al., 2006), e di modulare gli aspetti metabolici cruciali della patologia al pari della metformina (Raffone et al., 2010), insieme ad un elevato profilo di sicurezza (El Hayek et al., 2016).**

In questo opinion paper ci proponiamo di:

- **illustrare le attuali conoscenze sul metabolismo e le funzioni biologiche degli inositoli, e sulle possibili alterazioni che hanno luogo nelle donne affette da PCOS;**
- **valutare le diverse formulazioni e dosaggi a base di inositolo/i attualmente disponibili, sulla base dei dati ottenuti negli studi interventistici condotti su donne affette da PCOS.**

## **2. Gli inositoli: funzioni biologiche e metabolismo**

Gli inositoli sono polioli carbociclici presenti in natura sotto forma di 9 isomeri, coinvolti in varie funzioni biologiche, tra cui la regolazione delle concentrazioni intracellulari di calcio e del potenziale di membrana, la modulazione di alcuni segnali nel sistema nervoso, l'osteogenesi e la riproduzione (Di Paolo et al., 2006). Gli inositoli, in forma coniugata di inositol-fosfatoglicani (IPG), sono elementi della membrana cellulare, contribuendo alla sua integrità, e hanno un ruolo chiave nel *signaling* intracellulare (Di Paolo et al., 2006). Mio-inositolo (*cis*-1,2,3,5-*trans*-4,6-cyclohexanehexol, MI) e D-chiro-inositolo (*cis*-1,2,4-*trans*-3,5,6-cyclohexanehexol, DCI) sono inoltre in grado di influenzare i processi metabolici intracellulari lavorando in sinergia ed attivando gli enzimi coinvolti nel metabolismo ossidativo e non ossidativo del glucosio (Lauretta et al., 2016; Dang et al., 2010; Yap et al., 2007; Larner et al., 1998). In particolare, il MI è coinvolto nel trasporto e nella ripartizione del glucosio e nella sua conversione a glicogeno (Croze e Soulage, 2013), mentre il DCI interviene nella via di *signaling* dell'insulina e nella stimolazione di diversi enzimi coinvolti nella regolazione del metabolismo del glucosio (Larner et al., 2002, 2010), e svolge, nella sua forma coniugata, un ruolo rilevante nella stimolazione della secrezione d'insulina da parte delle cellule  $\beta$ -pancreatiche (Lazarenko et al., 2014).

Gli inositoli sono maggiormente diffusi in natura sotto forma di MI, il quale viene convertito in DCI a livello cellulare attraverso l'azione di un'epimerasi NAD/NADH insulino-dipendente (Sun et al., 2002). Il tasso di conversione di MI a DCI è compreso tra il 7% e il 9%, come misurato mediante l'analisi del [ $^3\text{H}$ ]MI, mentre la produzione degli altri isomeri è minima e non eccede lo 0.06% del MI totale (Pak et al., 1992). Gli inositoli possono essere prodotti in maniera endogena oppure essere assunti con la dieta; in particolare il MI viene sintetizzato a partire dal glucosio-6-fosfato (G6P) attraverso due reazioni: una isomerizzazione NADH-dipendente e una successiva defosforilazione (Loewus et al., 1980). Come dimostrato in studi *in vivo*, la biosintesi del MI avviene maggiormente nel rene, con una produzione di circa 4 g/die; altri tessuti, come il cervello, i testicoli o il fegato possono però contribuire alla produzione endogena di MI (Hasegawa and Eisenberg, 1981).

La distribuzione ai tessuti degli inositoli esogeni, prevede invece l'assorbimento intestinale e la successiva captazione da parte dei tessuti. Il trasporto degli inositoli dal plasma/fluidi interstiziali verso i tessuti e le cellule avviene ad opera di un trasportatore di membrana, come simporto sodio-inositolo (Coady et al., 2002). Il catabolismo degli inositoli, avviene principalmente nel rene. Infatti, in modelli animali *in vivo* la nefrectomia ha dimostrato di compromettere severamente la degradazione del MI, mentre l'insufficienza renale è correlata ad alterazioni significative nel metabolismo del MI e ad un incremento dei suoi livelli plasmatici (Pitkänen et al., 1976).

**Nelle donne affette da PCOS, a livello del tessuto muscolare, la conversione di MI in DCI è ridotta a causa di una riduzione dell'attività epimerasica (Sun et al., 2002). Inoltre, queste pazienti mostrano livelli sierici di DCI ridotti e un aumento dell'escrezione urinaria di DCI-IPG, che risulta inversamente correlata alla sensibilità insulinica, supportando l'ipotesi secondo la quale le donne affette da PCOS presentano una grave alterazione del metabolismo degli inositoli, caratterizzata da un eccesso di MI e una carenza di DCI, e una diminuzione dell'attività epimerasica (Baillargeon et al., 2006, 2008, 2010).**

Alcuni Autori, hanno ipotizzato che a differenza di tutti gli altri tessuti, in donne affette da PCOS le ovaie possano rimanere “sensibili” all'insulina (Carlomagno et al., 2011; Di Nicola et al., 2014; Carlomagno et al., 2015; Unfer and Porcaro, 2014). Tuttavia, i dati a supporto di quest'ipotesi appaiono piuttosto limitati. Infatti, un unico studio *in vitro* ha riportato la presenza di una maggiore attività epimerasica in cellule della teca di donne affette PCOS rispetto a donne sane (Heimark et al., 2014). In tale studio, l'attività epimerasica nella teca PCOS è risultata circa 3 volte maggiore rispetto alla teca di donne sane mentre il rapporto MI/DCI nelle cellule della teca del gruppo di controllo è risultato circa 3-4 volte superiore rispetto alle cellule della teca PCOS. Altri Autori, invece, hanno esaminato il contenuto MI e DCI nel liquido follicolare di pazienti affette da PCOS, prelevato mediante sonda vaginale; il rapporto MI:DCI è risultato pari 0.2:1 nelle le pazienti affette da PCOS e di 100:1 nelle donne sane (Unfer et al., 2014). Appare evidente come i dati dei due studi risultino in contraddizione, il primo studio mostra infatti una differenza nel rapporto MI:DCI di circa 3 volte, mentre il secondo di circa 500 volte. Inoltre, come sopra ricordato, una robusta letteratura avvalora le tesi che nei tessuti di donne affette da PCOS sussiste una resistenza periferica all'insulina e una riduzione dell'attività epimerasica, con conseguente aumento del rapporto MI:DCI (Kennington et al., 1990; Asplin et al., 1993; Lerner e Craig, 1996; Suzuki et al., 1994; Pak et al., 1998; Sun et al., 2002). **Dunque, nuovi e più approfonditi studi sono necessari per indagare se e in quale misura, l'attività dell'epimerasi che converte il MI in DCI sia alterata nell'ovaio delle donne affette da PCOS.**

### **3. Inositoli: evidenze cliniche nel trattamento della PCOS**

Le evidenze a supporto dei benefici clinici della supplementazione a base di inositoli nelle donne affette da PCOS sono, fino ad oggi, di tipo principalmente empirico, in quanto gli specifici meccanismi molecolari e cellulari sui quali agiscono gli inositoli e se questi influiscano direttamente sulle vie di *signaling* dell'insulina e/o ripristinino la sensibilità all'insulina, non sono noti.

La **tabella 1** riassume gli *outcome* dei principali studi interventistici effettuati con MI, DCI e con una combinazione di DCI e MI.

Diversi studi hanno dimostrato che **la supplementazione con MI è in grado di migliorare in modo significativo la sensibilità all'insulina, la regolarità mestruale e l'iperandrogenismo nelle donne affette da PCOS** (Genazzani et al., 2012; Minozzi et al., 2008; Croze and Soulage, 2013; Unfer et al., 2012; Genazzani et al., 2008; Papaleo et al., 2007; Ciotta et al., 2011). In particolare, risultati significativi nel miglioramento dell'insulino-resistenza e della condizione ormonale, sono stati ottenuti somministrando 2 g di MI per 8 settimane in donne obese affette da PCOS (Genazzani et al., 2012). Per quanto riguarda invece la riduzione dell'iperandrogenismo, in uno studio condotto somministrando 4 g di MI per 6 mesi a 46 donne affette da PCOS, gli Autori hanno dimostrato una riduzione significativa dell'irsutismo, della concentrazione totale di androgeni, di FSH e LH, ed un aumento delle concentrazioni sieriche di estradiolo. Inoltre, l'insulino-resistenza, analizzata tramite la valutazione del modello omeostatico (HOMA), era significativamente ridotta ( $p < 0.01$ ) dopo il trattamento (Minozzi et al., 2008). Una meta-analisi ha valutato sei Randomized Controlled Trials (RCTs) condotti utilizzando diverse dosaggi di MI e ha concluso che la dose più alta, 4 g MI/die per 12 o 16 settimane, sembra essere più efficace (Unfer et al., 2012). In generale, la supplementazione con MI non presenta effetti collaterali e i risultati ottenuti, in termini di aumento della sensibilità all'insulina, hanno un livello di evidenza IA (Nestler et al., 2012).

Per quanto riguarda la **somministrazione di MI in combinazione con l'acido folico (FA)**, sono presenti in letteratura diversi studi interventistici. I risultati di questi studi indicano che la combinazione di queste due molecole induce un efficace ripristino dell'attività ovulatoria e mestruale, un aumento del tasso di gravidanza, un generale miglioramento dello stato d'insulino-resistenza e ripristino delle condizioni ormonali (Papaleo et al., 2007; Kamenov et al., 2015; Genazzani et al., 2008; Artini et al., 2013; Ciotta et al., 2011; Papaleo et al., 2009; Constantino et al., 2009). Infine, il pretrattamento con MI e acido folico, si è dimostrato efficace nel migliorare diversi *outcome* durante le procedure di fecondazione assistita; in particolare, nel ridurre le unità di FSH necessarie per la stimolazione ovarica e nel migliorare la qualità oocitaria ed embrionale (Papaleo et al., 2009, Ciotta et al., 2011, Unfer et al., 2011).

Le donne affette da PCOS presentano una minore concentrazione sierica e una maggiore *clearance* urinaria di DCI (Baillargeon et al, 2006; Baillargeon et al, 2008; Kennington et al, 1990). Dunque, **la somministrazione di DCI può ristabilire un contenuto tissutale adeguato di DCI e dei suoi derivati, con successivo aumento della sensibilità all'insulina, miglioramento del**

**livello di androgeni, di biomarcatori lipidici, ed aumento della frequenza e della qualità ovulatoria in donne affette da PCOS** (Nestler et al, 1999; Cheang et al., 2008; Iuorno et al, 2002; Ciotta et al., 2012). Questi effetti sono stati principalmente ascritti ad un'attività sistemica del DCI, che risulta in grado di agire sulle conseguenze della cosiddetta "sindrome metabolica" indotta e/o associata alla PCOS (Gerli et al., 2003). Ulteriori dati a sostegno del fatto che somministrazione di DCI migliori la sensibilità all'insulina e riduca i livelli sierici di testosterone libero, fattori questi determinanti per un ciclo mestruale regolare e per una corretta ovulazione, sono disponibili in uno studio retrospettivo che è stato eseguito in pazienti con PCOS con cicli irregolari. In questo caso, 1-1.5 g di DCI somministrato quotidianamente, portava ad un miglioramento nei livelli d'insulina e ad un aumento della percentuale di donne con cicli mestruali regolari, direttamente proporzionale alla durata del trattamento (24% e 51.6% per una media di 6 e 15 mesi di trattamento, rispettivamente; La Marca et al., 2015). In un recentissimo studio, inoltre, il DCI ha dimostrato di ridurre l'espressione di CYP19A1, P450scc e IGF-1R (insulin-like growth factor-1 receptor) con una modalità dose-risposta, contrastando allo stesso tempo l'up-regolazione dei geni che codificano per alcuni degli enzimi coinvolti nella steroidogenesi, confermando così il suo ruolo di modulatore dell'attività dell'insulina a livello ovarico (Sacchi et al., 2016.)

La somministrazione di DCI, pare abbia effetti positivi anche nella **riduzione del peso corporeo delle donne affette da PCOS**, anche quando non accompagnato da cambiamenti nello stile di vita (Genazzani et al., 2014). Infatti, pazienti sovrappeso/obese (indice di massa corporea; BMI > 26) e affette da PCOS che ricevevano 500 mg al giorno per 12 settimane di DCI, hanno registrato un miglioramento nelle concentrazioni di LH, FSH, androstenedione e nei livelli d'insulina rispetto al basale, soprattutto quelli con storia familiare di diabete, (Genazzani et al., 2014). Risultati simili, ma in donne normopeso affette da PCOS, sono stati ottenuti in un altro trial, condotto somministrando 600 mg/die di DCI per 6-8 settimane (Iuorno et al., 2002). In queste pazienti, l'area media sotto la curva (AUC) d'insulina plasmatica, dopo somministrazione orale di glucosio, diminuiva in modo significativa, così come la concentrazione libera di testosterone, la pressione diastolica e sistolica, e le concentrazioni di trigliceridi nel plasma (Iuorno et al., 2002). Inoltre, considerando l'impatto dello stress ossidativo sull'insulino-resistenza e sul profilo metabolico, recenti studi hanno analizzato l'effetto della somministrazione di DCI, da solo o in combinazione con antiossidanti, dimostrando che il trattamento con DCI non solo riduce il livello di stress ossidativo e dei biomarcatori correlati nel fluido follicolare, ma induce anche una migliore qualità oocitaria, suggerendo **un miglioramento generale dello stato funzionale ovarico correlato proprio alla riduzione dei livelli di ossidazione** (De Leo et al., 2012; Piomboni et al., 2014; Cianci et al., 2015).

Infine, così come per il MI, diversi studi hanno valutato la **somministrazione di DCI in associazione ad acido folico; i dati ottenuti** indicano un miglioramento alla resistenza all'insulina e del rapporto glicemia/indice di resistenza all'insulina (IRI) e della pressione arteriosa sistolica e dei livelli sierici di androgeni (Laganà et al., 2015).

Mentre parecchi studi hanno analizzato l'efficacia di MI e DCI, **solo due studi hanno confrontato gli effetti di MI e DCI**, evidenziando effetti clinici sostanzialmente comparabili. Un primo studio ha confrontato due gruppi di pazienti trattati per sei mesi con 4 g MI e 400 µg di acido folico o con 1 g DCI più di 400 µg di acido folico. I risultati di tale studio sembrano indicare che sia MI che DCI sono efficaci nel migliorare la funzione ovarica nelle pazienti con PCOS, ma mentre **il MI mostrerebbe un effetto più marcato sul profilo metabolico, il DCI risulterebbe più efficace nel ridurre l'iperandrogenismo** (Pizzo et al., 2014). Un secondo studio, invece, ha confrontato la risposta clinica e metabolica dopo 6 mesi di terapia con MI o DCI o placebo, evidenziando come sia MI che DCI sono in grado di migliorare la regolarità del ciclo mestruale e diversi parametri metabolici, tra cui l'insulino-resistenza (Formuso et al., 2015).

Recentemente diversi Autori hanno esplorato la possibilità di somministrare una **combinazione di MI e DCI** (Nordio e Proietti, 2012; Unfer e Porcaro, 2014; Colazingari et al., 2013).

Sulla base della presunta alterazione del rapporto MI/DCI nell'ovaio di donne affette da PCOS, è stata testata in particolare una combinazione di MI:DCI in un rapporto 40:1. Due piccoli studi effettuati dallo stesso gruppo di ricerca (Nordio e Proietti, 2012; Minozzi et al, 2013) hanno esaminato gli effetti di una combinazione contenente 550 mg MI + 13.8 mg DCI due volte al giorno (equivalente a 3300 mg di MI + 84 mg DCI in formato polvere).

Il primo studio ha confrontato gli effetti della combinazione MI:DCI rispetto a 4 g di MI al giorno. Dopo sei mesi di somministrazione, sia il gruppo in trattamento con la combinazione dei due inositoli che quello in trattamento con solo MI mostravano un miglioramento nei livelli di vari marcatori metabolici di PCOS, ma la combinazione MI:DCI risultava 2 volte più efficace nel ridurre l'indice HOMA-IR, rispetto alla somministrazione di solo MI (Nordio e Proietti, 2012). Il secondo studio ha arruolato 20 donne obese affette da PCOS e analizzato il profilo lipidico, prima e dopo il trattamento (6 mesi) con 550 mg MI + 13.8 mg DCI o placebo, riportando un miglioramento, di LDL, HDL e dei trigliceridi dopo trattamento con MI+DCI rispetto al placebo, (Minozzi et al., 2013).

L'unico studio, che è stato finora condotto per confrontare l'effetto della combinazione MI+DCI (550 mg MI + 13.8 mg DCI, due volte al giorno) rispetto a solo DCI (500 mg due volte al

giorno), è stato condotto per 12 settimane in donne sottoposte a fecondazione *in vitro* prima della somministrazione rFSH e durante la gravidanza. I risultati suggeriscono che la terapia di combinazione può portare ad un miglioramento della qualità degli ovociti e degli embrioni ed aumentare la possibilità di gravidanza (Colazingari et al. 2013); tuttavia, è importante sottolineare che questi effetti benefici si sono verificati nelle donne giovani (<35 anni), e non nella popolazione più adulta (> 35 anni).

#### 4. Valutazioni su formulazioni e dosaggi

Il razionale alla base dell'utilizzo degli inositoli nella gestione della PCOS deriva dagli studi che dimostrano come le pazienti affette da PCOS, a causa di una condizione di resistenza all'insulina, sviluppano uno squilibrio negli inositoli, producendo un eccesso di MI e una carenza di DCI, unitamente ad una riduzione dell'attività epimerasica che converte il MI in DCI nei tessuti periferici.

Ad oggi, sono disponibili diverse formulazioni a base di inositoli, in particolare:

- integratori a base di mio-inositolo (MI);
- integratori a base di D-chiro-inositolo (DCI);
- integratori a base di una combinazione 40:1 di MI e DCI, rispettivamente.

Alla luce dei dati qui discussi, si può affermare quanto segue:

- il MI si è mostrato efficace soprattutto nel migliorare i disturbi relativi all'asse riproduttivo, ripristinando l'ovulazione e migliorando la qualità oocitaria e l'iperandrogenismo;
- il DCI è in grado anch'esso di migliorare la regolarità mestruale e ovulatoria, ma avrebbe un effetto più marcato nel ridurre l'insulino-resistenza;
- MI e DCI svolgono ruoli differenti, ma sinergici nel metabolismo del glucosio e nella regolazione insulinica, nel contrastare i problemi del sistema endocrino e i disturbi riproduttivi che caratterizzano la PCOS;
- MI e DCI possono, quindi, essere utilizzati nei soggetti con PCOS, anche in combinazione con altre molecole (acido folico, pillole anticoncezionali, metformina).

In termini di effetto terapeutico, sembra che la combinazione MI:DCI possa essere più efficace rispetto alla somministrazione di una singola specie di inositolo; tuttavia, **il preciso rapporto MI:DCI da utilizzare è materia di dibattito, poiché gli elementi correntemente disponibili non permettono di fornire una risposta definitiva; in particolare, mancano specifici studi farmacocinetici che confrontano MI, DCI e combinazione MI:DCI.**

Inoltre, data l'importanza del dosaggio sull'efficacia di ogni singola specie di inositolo, il rapporto tra MI e DCI può essere considerato meno importante rispetto alle concentrazioni assolute di MI o DCI. Dai dati derivanti dagli studi riportati, infatti, **una data combinazione dovrebbe includere almeno 300-1500 mg DCI e 2-4 g MI. Invece, è da segnalare che la maggior parte dei preparati farmaceutici disponibili a base di combinazione MI:DCI forniscono quantità molto basse di DCI (13.8-27.6 mg), insufficienti per raggiungere i livelli adeguati, come emersi negli studi sugli gli effetti del DCI sul metabolismo del glucosio e sull'insulino-resistenza.**

## 5. Conclusioni

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una patologia caratterizzata da oligo-anovulazione, iperandrogenismo e insulino-resistenza, condizione quest'ultima che svolge un ruolo centrale nella patogenesi della PCOS, sia in donne obese che normopeso.

A causa della sua natura multifattoriale e della sua varietà e complessità di segni e sintomi, sono stati tentati diversi approcci terapeutici per ripristinare le funzioni ormonali e riproduttive. In particolare, la recente introduzione degli inositoli, MI e DCI, composti endogeni naturali, che svolgono ruoli differenti, ma sinergici, nel metabolismo del glucosio, si è dimostrata efficace e sicura nel contrastare i problemi endocrinologici e ginecologici caratteristici di questa sindrome. Tuttavia, i precisi meccanismi cellulari e molecolari attraverso i quali gli inositoli migliorano lo stato di insulino-resistenza nelle donne affette da PCOS sono ancora poco conosciuti e rimangono in gran parte da definire.

Dati preliminari suggeriscono che **la combinazione MI:DCI potrebbe essere più efficace della supplementazione con una sola specie di inositolo, ma a causa del piccolo numero di pazienti trattati, questi dati devono essere necessariamente confermati in studi più ampi prima di essere ritenuti affidabili. Inoltre, il rapporto MI:DCI 40:1 scelto correntemente per il trattamento con l'associazione degli inositoli sembra arbitrario** poiché, mentre si può ipotizzare uno squilibrio nel rapporto MI:DCI nelle ovaie delle donne affette PCOS, forse a causa di un'attività epimerasi aumentata (Unfer et al., 2014, Heimark et al., 2014), **i livelli plasmatici di inositolo che stati riportati in diversi studi variano in maniera considerevole.** Per esempio, Baillargeon et al. (2006) ha riportato un rapporto di MI:DCI pari a 111 in individui sani e un rapporto pari a 206 in donne con PCOS, vale a dire un aumento del MI circolante di circa il doppio, a fronte di una diminuzione relativa di 500 volte riportata in altri studi (Unfer et al., 2014) e che si verificherebbe nelle ovaie.

Dunque, poiché qualsiasi trattamento orale raggiunge il plasma prima di diffondere nei tessuti e negli organi, compreso l'ovaio, **il rapporto MI:DCI da utilizzare in combinazione per il trattamento della PCOS dovrebbe tener conto principalmente della AUC plasmatica che si produce per i due inositoli.** A partire dalla alterazione riportata nella concentrazione plasmatica degli inositoli (una riduzione del DCI e una riduzione appena accennata del MI), il **trattamento dovrebbe mirare a ripristinare le normali concentrazioni di MI e DCI e dovrebbe essere valutato direttamente in studi *ad hoc*.**

In assenza di AUC plasmatiche di MI e DCI dopo somministrazione orale della combinazione MI:DCI, l'efficacia di una data combinazione può essere validata solo su base empirica. Infine, bisogna sottolineare che, sulla base dell'attività epimerasica riportata nell'ovaio di donne affette da PCOS (Heimark et al 2014), una strategia di trattamento che utilizzi una quantità molto superiore di MI rispetto a DCI (ad esempio quella utilizzata nella combinazione 40:1) potrebbe esercitare un effetto paradossale, poiché l'iper-conversione di MI in DCI non farebbe altro che aumentare ulteriormente lo squilibrio MI:DCI. Inoltre, come evidenziato da studi di farmacocinetica grazie all'uso di fosfatidil-inositolo marcato, dopo somministrazione orale, il MI e il DCI si accumulano principalmente nel fegato (Shimizu et al., 2010) e non sono diretti all'ovaio.

In conclusione, sulla base dei risultati di studi di intervento, entrambi i trattamenti con MI e con DCI potrebbero essere proposti come un potenziale approccio terapeutico valido per il trattamento di insulino-resistenza e dei suoi disturbi metabolici e riproduttivi associati, come quelle che si verificano nelle donne affette da sindrome dell'ovaio policistico. Per quanto riguarda invece il trattamento con la combinazione di MI:DCI, in assenza di ulteriori evidenze cliniche sulla distribuzione e captazione degli inositoli circolanti in seguito alla somministrazione esogena, ogni discussione su un presunto rapporto ottimale delle due specie in una preparazione farmaceutica risulta arbitraria e/o di scarso rilievo.

## 6. Bibliografia

Artini, P.G., Di Berardino, O.M., Papini, F. et al. (2013). Endocrine and clinical effects of myo-inositol administration in polycystic ovary syndrome. A randomized study. *Gynecological*

*Endocrinology*. 29:4, 375–379.

Asplin, I., Galasko, G., Lerner, J. (1993). Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myoinositol containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 5924–5928.

Asuncion, M., Calvo, R. M., SanMillan, J. L., Sancho, J., Avila, S., Escobar-Morreale, H. F. (2000). A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 85:7, 2434–2438.

Baillargeon, J.P., Diamanti-Kandarakis, E.R., Ostlund, Jr E., Apridonidze, T., Iuorno, M.J., Nestler, J.E. (2006). Altered D-chiroinositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care*. 29: 2,300–305.

Baillargeon, J.P., Nestler, J.E., Ostlund, R.E., Apridonidze, T., Diamanti-Kandarakis, E. (2008). Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Human Reproduction*. 23:6, 1439–1446.

Baillargeon, J.P., Iuorno, M.J., Apridonidze, T., Nestler J. E. (2010). Uncoupling between insulin and release of a d-chiro-inositolcontaining inositolphosphoglycan mediator of insulin action in obese women with polycystic ovary syndrome. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*. 8:2, 127–136.

Cadagan, D., Khan, R., Amer, S. (2016). Thecal cell sensitivity to luteinizing hormone and insulin in polycystic ovarian syndrome. *Reprod Biol*. 16:1, 53-60.

Carlomagno, G., Unfer, V., Benvenga, S., Nestler, J.E. (2015). Myo-inositol: with or without. *Endocr J*. 62:3, 297-8.

Carlomagno, G., Unfer, V., Roseff, S. (2011). The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril*. 95:8, 2515-6.

Cheang, K.I, Baillargeon, J.P., Essah, P.A, Ostlund, R.E., Jr Apridonize, T., Islam, L. et al. (2008). Insulin stimulated release of d-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 57:10, 1390–1397.

Cianci, A., Panella, M., Fichera, M., Falduzzi, C., Bartolo, M., Caruso, S. (2015). D-chiro-Inositol and alpha lipoic acid treatment of metabolic and menses disorders in women with PCOS.

*Gynecol Endocrinol.* 31:6, 83-6.

Ciotta, L., Stracquadanio M., Pagano, I., Carbonaro, A., Palumbo, M., Gulino, F. (2011). Effects of Myo-Inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 15:5,509–514.

Ciotta, L., Stracquadanio, M., Pagano, I., Formuso, C., Di Leo, S., Cianci, A. (2012). D-chiro-Inositol treatment in patients with polycystic ovary syndrome. *Giorn.it.Ost.Gin.* 34:1, 145-148.

Coady, M.J., Wallendorff, B.D., Gagnon, G., Lapointe, J.Y. (2002). Identification of a novel Na<sup>+</sup>/myo-inositol cotransporter. *The Journal of Biological Chemistry.* 277:38, 35219–35224.

Colazingari, S., Treglia, M., Najjar, R., Bevilacqua, A. (2013). The combined therapy myo-inositol plus d-chiro-inositol, rather than d-chiroinositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 288:1405–11.

Conway, G., Dewailly, D., Diamanti-Kandarakis, E., Escobar-Morreale, H.F., Franks, S., Gambineri, A., Kelestimur, F., et al. (2014). European survey of diagnosis and management of the polycystic ovary syndrome: results of the ESE PCOS Special Interest Group's Questionnaire. *Eur J Endocrinol.* 171:4, 489-98.

Costantino, D., Minozzi, G., Minozzi, E., Guaraldi, C. (2009). Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 13:2,105-10.

Croze, M.L., Soulage, C.O. (2013). Potential role and therapeutic interests of myo-inositol in metabolic diseases. *Biochimie.* 95, 1811–27.

Cusi, K., Maezono, K., Osman, A., Pendergrass, M., Patti, M.E., Pratipanawatr, T., De Fronzo, R.A., Kahn, C.R., Mandarino, L.J. (2000). Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 105, 311-20.

Dang, N.T., Mukai, R., Yoshida, K., Ashida, H. (2010). D-pinitol and myo-inositol stimulate translocation of glucose transporter 4 in skeletal muscle of C57BL/6 mice. *Biosci Biotechnol Biochem.* 74(5):1062-7.

De Leo, V., La Marca, A., Cappelli, V., Stendardi, A., Focarelli, R., Musacchio, M., Piomboni, P (2012). Valutazione del trattamento con D-chiro-inositolo sui livelli di stress ossidativo nelle pazienti con PCOS. *Minerva Ginecol.* 64 1-8.

De Leo, V., Musacchio, M. C., Cappelli, V., Massaro, M. G., Morgante, G. Petraglia, F. (2016). Genetic, hormonal and metabolic aspects of PCOS: an update. *Reproductive Biology and*

*Endocrinology.*

Di Nicola, S., Chiu, T.T., Unfer, V., Carlomagno, G., Bizzarri, M. (2014) The Rationale of the Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol Combined Treatment for Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Pharmacol.* 54: 1079-1092.

Di Paolo, G. and De Camilli, P. (2006). Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 443, 651–7.

El Hayek, S., Bitar, L., Hamdar, L.H., Mirza, F.G., Daoud, G. (2016). Poly Cystic Ovarian Syndrome: An Updated Overview. *Front Physiol.* 7:124.

Formuso, C., Stracquadiano, M., Ciotta, L. (2015). Myo-inositol vs. D-chiro inositol in PCOS treatment. *Minerva Ginecol.* 67:4, 321-5.

Genazzani, A.D, Santagni, S., Rattighieri, E., et al. (2014). Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. *Gynecol Endocrinol.* 30:438–443.

Genazzani, A.D., Lanzoni, C., Ricchieri, F., Jasonni, V.M. (2008). Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecological Endocrinology.* 24:3,139–144.

Genazzani, A.D., Prati, A., Santagni, S. et al. (2012). Differential insulin response to myo-inositol administration in obese polycystic ovary syndrome patients. *Gynecological Endocrinology.* 28:12, 969–973.

Gerli, S., Mignosa, M., Di Renzo, G.C. (2003). Effects of inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS: a randomized double blind placebo-controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 7:151–159.

Hart, R., Doherty, D.A., Mori, T., Huang, R.C., Norman, R.J., Franks, S., et al. (2011). Extent of metabolic risk in adolescent girls with features of poly cystic ovary syndrome. *Fertil.Steril.* 95,2347–2353,2353.e2341.

Hasegawa, R. and Eisenberg, F. Jr. (1981). Selective hormonal control of myo-inositol biosynthesis in reproductive organs and liver of the male rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 78:8, 4863-6.

Heimark, D., McAllister, J., Larner, J. (2014). Decreased myoinositol 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.* 61:2, 111–117.

Højlund, K. (2014). Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and

inherited insulin resistance. *Dan Med J.* 61:7, B4890.

Homburg, R., Ray, A., Bhide, P., Gudi, A., Shah, A., Timms, P., Grayson, K. (2013). The relationship of serum anti-Mullerian hormone with polycystic ovarian morphology and polycystic ovary syndrome: a prospective cohort study. *Hum Reprod.* 28,1077–83;

Huang, R.C., DeKlerk, N.H., Smith, A., Kendall, G.E., Landau, L.I., Mori, T.A. et al. (2011). Life course childhood adiposity trajectories associated with adolescent insulin resistance. *Diabetes Care.* 34,1019–1025.

Iuorno, M.J., Jakubowicz, D.J., Baillargeon, J.P., et al. (2002). Effects of d-chiro- inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract.* 8(6):417–423.

Joham, A.E, Teede, H.J., Ranasinha, S., Zoungas, S., Boyle, J. (2015). Prevalence of infertility and use of fertility treatment in women with polycystic ovary syndrome: data from a large community-based cohort study. *J Womens Health (Larchmt)* 24:4,299-307.

Kamenov, Z., Kolarov, G., Gateva, A., Carlomagno, G., Genazzani, A.D. (2015). Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecological Endocrinology.* 31:2, 131–135

Kennington, A. S., Hill, C.R., Craig, J. et al. (1990). Low urinary chiroinositol excretion in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The New England Journal of Medicine.* 323:6, 373– 378.

La Marca, A., Grisendi, V., Dondi, G., Sighinolfi, G., Cianci, A. (2015).The menstrual cycle regularization following D-chiroinositol treatment in PCOS women: a retrospective study. *Gynecological Endocrinology.* 31:1, 52–56.

Laganà, A.S., Barbaro, L., Pizzo, A. (2015). Evaluation of ovarian function and metabolic factors in women affected by polycystic ovary syndrome after treatment with D-Chiro-Inositol. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* 291:5, 1181– 1186.

Langlais, P., Yi, Z., Finlayson, J., Luo, M., Mapes, R., De Filippis, E., Meyer, C., Plummer, E., Tongchinsub, P., Mattern, M., Mandarino, L.J. (2011). Global IRS-1 phosphorylation analysis in insulin resistance. *Diabetologia.* 54: 2878-89

Larance, M., Ramm, G., Stockli, J., van Dam, E.M., Winata, S., Wasinger, V., Simpson, F., Graham, M., Junutula, J.R., Guilhaus, M., James, D.E. (2005). Characterization of the role of the Rab GTPase activating protein AS160 in insulin-regulated GLUT4 trafficking. *J Biol Chem.* 280, 37803-13.

Larner, J. (2002). D-chiro-inositol-its functional role in insulin action and its deficit in insulin

resistance. *Int J Exp Diabetes Res.* 3:1, 47-60.

Larner, J. and Craig, J.W. (1996). Urinary myo-inositol-to-chiroinositol ratios and insulin resistance. *Diabetes Care.* 19:1, 76–78.

Larner, J., Brautigan, D.L., Thorner, M.O. (2010). D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. *Mol Med.* 16(11-12):543-52.

Larner, J., Allan, G., Kessler, C., Reamer, P., Gunn, R., Huang, L.C. (1998). Phosphoinositol glycan derived mediators and insulin resistance. Prospects for diagnosis and therapy. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 9(2-4):127-37.

Lauretta, R., Lanzolla, G., Vici, P., Mariani, L., Moretti, C., Appetecchia, M. (2016). Insulin-Sensitizers, Polycystic Ovary Syndrome and Gynaecological Cancer Risk. *International Journal of Endocrinology.* 2016: 8671762.

Lazarenko, R., Geisler, J., Bayliss, D., Larner, J., Li, C. (2014). D-chiro-inositol glycan stimulates insulin secretion in pancreatic  $\beta$  cells. *Mol Cell Endocrinol.* 387:1-2,1-7.

Liu, N., Ma, Y., Wang, S., Zhang, X., Zhang, Q., Zhang, X., Fu, L., Qiao, J. (2012). Association of the genetic variants of luteinizing hormone, luteinizing hormone receptor and polycystic ovary syndrome. *Reprod Biol Endocrinol.* 10:36.

Loewus, M.W., Loewus, F.A., Brillinger, G.U. et al. (1980). Stereochemistry of the myo-inositol-1-phosphate synthase reaction. *J Biol Chem* 255:24, 11710-2.

Minozzi, M., D'Andrea, G., Unfer, V. (2008). Treatment of hirsutism with Myo-Inositol: a prospective clinical study. *Reproductive BioMedicine Online.* 17:4, 579–582.

Minozzi, M., Nordio, M., Pajalich, R. (2013). The combined therapy myo-inositol plus d-chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 17:537–40.

Nelson, V.L., Legro, R.S., Strauss, J.F.III., McAllister, J.M. (1999). Augmented androgen production is a stable steroidogenic phenotype of propagated theca cells from polycystic ovaries. *Mol. Endocrinol.* 13,946–957.

Nestler, J.E., Jakubowicz, D.J., Reamer, P., Gunn, R.D., Allan, G. (1999). Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *The New England Journal of Medicine.* 1314-1320.

Nordio, M., and Proietti, E. (2012). The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol

supplementation alone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 16:575–581.

Pak, Y., Hong, Y., Kim, S., Piccariello, T., Farese, R.V. et al. (1998) In vivo chiro-Inositol metabolism in the rat: A defect in chiro-Inositol synthesis from myo-Inositol and an increased incorporation of chiro-[3H]Inositol into phospholipid in the Goto-Kakizaki (G.K.) rat. *Mol Cells.* 8, 301-309.

Pak, Y., Huang, L.C., Lilley, K.J., Lerner, J. (1992). In vivo conversion of [3H] myoinositol to [3H]chiroinositol in rat tissues. *J Biol Chem.* 267:24, 16904-10.

Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P. et al. (2007). Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecological Endocrinology.* 23:2, 700–703.

Papaleo, E., Unfer, V., Baillargeon, J.P., Fusi, F., Occhi, F., De Santis, L. (2009). Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril.* 91(5):1750-4.

Piomboni, P., Focarelli, R., Capaldo, A., et al. (2014). Protein modification as oxidative stress marker in follicular fluid from women with polycystic ovary syndrome: the effect of inositol and metformin. *J Assist Reprod Genet.* 31:1269–76.

Piouka, A., Farmakiotis, D., Katsikis, I., Macut, D., Gerou, S., Panidis, D. (2009). Anti-Mullerian hormone levels reflect severity of PCOS but are negatively influenced by obesity: relationship with increased luteinizing hormone levels. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 296:2, E238-43.

Pitkänen, E. (1976). Changes in serum and urinary myo-inositol levels in chronic glomerulonephritis. *Clin Chim Acta.* 71:3, 461-8

Pizzo, A., Laganà, A.S., Barbaro, L. (2014). Comparison between effects of myo-inositol and d-chiro-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 30,205–8.

Raffone, E., Rizzo, P., Benedetto, V. (2010). Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol.* 26:4, 275-80.

Qiao, J., Feng, H.L. (2011). Extra- and intra-ovarian factors in polycystic ovary syndrome: impact on oocyte maturation and embryo developmental competence. *Hum Reprod Update.* 17:1,17-33.

- Sacchi, S., Marinaro, F., Tondelli, D., Lui, J., Xella, S., Marsella, T., Tagliasacchi, D. et al. (2016). Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 14:52.
- Shimizu, K., Ida, T., Tsutsui, H., Asai, T., Otsubo, K., Oku, N. (2010). Anti-obesity effect of phosphatidylinositol on diet-induced obesity in mice. *J Agric Food Chem*. 58:21,11218-25.
- Sun, T.H., Heimark, D.B., Nguyen, T., Nadler, J.L., Larner, J. (2002). Both myoinositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun*. 293(3):1092–1098.
- Suzuki, S., Kawasaki, H., Satoh, Y., Ohtomo, M., Hirai, M. et al. (1994). Urinary chiro-inositol excretion is an index marker of insulin sensitivity in Japanese type II diabetes. *Diabetes Care*. 17, 1465-1468.
- Tan, K., Kimber, W.A., Luan, J., Soos, M.A., Semple, R.K., Wareham, N.J, O'Rahilly, S., Barroso, I. (2007). Analysis of genetic variation in Akt2/PKB-beta in severe insulin resistance, lipodystrophy, type 2 diabetes, and related metabolic phenotypes. *Diabetes*. 56,714-9
- Tang, T., Lord, J.M., Norman, R.J., Yasmin, E., Balen, A.H. (2012). Insulin sensitising drugs (metformin, rosiglitazone, pioglitazone, D-chiroinositol for women with polycystic ovary syndrome, oligo amenorrhoea and subfertility. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- The Rotterdam ESHRE/ASRM-sponsored PCOS consensus workshop group.(2004). 19:41–7
- Toprak, S., Yonem, A., Akir, B.C., et al. (2001). Insulin resistance in non obese patients with polycystic ovary syndrome. *Hormone Research*. 55:2, 65–70.
- Unfer, V. and Porcaro, G. (2014). Updates on the myo-inositol plus D-chiro-inositol combined therapy in polycystic ovary syndrome. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 7:5, 623-31.
- Unfer, V., Carlomagno, G., Dante, G., Facchinetti, F. (2012). Effects of myoinositol in women with PCOS: a systematic review of randomized controlled trials. *Gynecol Endocrinol*. 28:509–15.
- Unfer, V., Carlomagno, G., Papaleo, E. et al. (2014). Hyperinsulinemia alters myo-inositol to D-chiro-inositol ratio in the follicular fluid of patients with PCOS. *Reprod Sci*. 21:854–858.
- Unfer, V., et al. (2011). Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 15:4,452-457.
- Villarroel, C., Merino, P.M., López, P., Eyzaguirre, F.C., VanVelzen, A., Iñiguez, G., et al.

(2011). Poly cystic ovarian morphology in adolescents with regular menstrual cycle is associated with elevated anti-Mullerian hormone. *Hum. Reprod.* 26,2861–2868.

Yap, A., Nishiumi, S., Yoshida, K., Ashida, H. (2007). Rat L6 myotubes as an in vitro model system to study GLUT4-dependent glucose uptake stimulated by inositol derivatives. *Cytotechnology.* 55:(2-3),103–108.

**Tabella 1.**  
**Outcomes dei**  
**maggiori studi**  
**interventistici su**  
**donne affette da**  
**PCOS**

Trattamento	Outcomes			Bibliografia
	Asse ormonale	IR	Asse riproduttivo	
MI (2-4 g/die)*	Riduzione dei livelli di LH, FSH, LH/FSH, androgeni totali e insulina Aumento dei livelli di estradiolo	Riduzione dell'IR	ND	Genazzani et al., 2012 Minozzi et al., 2008
	MI + FA (2-4 g/die) + (200 mcg- 200 mg/die)	Riduzione dei livelli di LH, PRL, T, LH/FSH e insulina	Riduzione dell'IR; miglioramento nella tolleranza al glucosio e riduzione nel rilascio del glucosio insulina-stimolato	Incremento nel numero di ovociti maturi e della frequenza di gravidanza; ripristino della regolarità mestruale e dell'attività ovulatoria; incremento della velocità di maturazione follicolare
DCI (500 mg-1,5 g/die)	Riduzione dei livelli di LH, LH/FSH, T, AMH, androstenedione; Miglioramento dei livelli di GnRH	Riduzione dell'IR; decremento dell'AUC insulinica	Ripristino della regolarità mestruale e dell'attività ovulatoria	Genazzani et al., 2014 Iuorno et al., 2002 La Marca et al., 2015 Nestler et al., 1999

	DCI+ FA (1 g/die) + (400 mcg/die)	Riduzione dei livelli di LH, LH/FSH, T e androstenedione Incremento dei livelli di SHBG	Riduzione dell'indice HOMA Incremento del rapporto glicemia/IRI	Ripristino della regolarità mestruale	Laganà et al., 2015
	DCI+LA (1 g/die) + (600 mg/die)	Riduzione dei livelli di insulina	Riduzione dell'IR	Ripristino della regolarità mestruale	Cianci et al., 2015
DCI+MI	MI + DCI (1,1 g/die) + (27,6 mg/die)  DCI (1 g/die)	Riduzione dei livelli di rFSH e di estradiolo	ND	Aumento della frequenza di fecondazione, della qualità embrionale, degli ovociti maturi e degli embrioni trasferiti; incremento nel numero e nella qualità degli ovociti	Colazingari et al., 2013
	MI + DCI (1,1 g/die) + (27,6 mg/die)	Miglioramento nei livelli di LDL, HDL e trigliceridi	Riduzione dell'IR	ND	Minozzi et al., 2013
	MI (4 g/die)  MI + DCI (1,1 g/die) + (27,6 mg/die)	Maggiore riduzione nei livelli di T totale ed incremento nei livelli di SHBG nel gruppo B comparato al gruppo A	Riduzione nei livelli di glucosio e nel gruppo B	Ripristino dell'attività ovulatoria	Nordio and Proietti, 2012

**AMH:** *ormone antimulleriano*; **AUC:** *area sotto la curva*; **E2:** estradiolo; **FA:** acido folico; **FSH:** ormone follicolo-stimolante; **GnRH:** ormone di rilascio delle gonadotropine; **IR:** insulino-resistenza; **IRI:** insulina immunoreattiva; **HDL:** lipoproteina ad alta intensità; **OMA:** modello di valutazione omeostatico; **LA:** acido lipoico; **LDL:** lipoproteina a bassa densità; **LH:** ormone luteinizzante; **ND:** non disponibile; **PRL:** prolattina; **rFSH:** ormone follicolo-stimolante ricombinante; **SHBG:** globuline leganti gli ormoni sessuali; **T:** testosterone. \*range espresso negli studi riportati