

PCOS Metabolica e possibili ricadute di interesse diabetologico

Rosita A. Condorelli, Sandro La Vignera,
Aldo E. Calogero, Maurizio Di Mauro

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale,
Università di Catania

Parole chiave

PCOS

Insulino-Resistenza

Obesità

Summary

La resistenza all'insulina è una condizione comunemente associata alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). Nella pratica clinica questa associazione potrebbe avere importanti ripercussioni di interesse diabetologico. Il rischio di sviluppare il diabete tipo 2 è significativamente aumentato e la capacità secretoria delle cellule beta del pancreas potrebbe essere compromessa. Anche nelle giovani donne con diabete tipo 1 l'eccesso di insulina esogena è associata a iperandrogenismo: questo è un altro elemento chiave della sindrome dell'ovaio policistico.

Introduzione

La PCOS (sindrome dell'ovaio policistico) rappresenta una condizione clinica molto diffusa con la quale l'endocrinologo è chiamato quotidianamente a confrontarsi. Le donne con PCOS possono richiedere consulenza per differenti motivazioni: inestetismi legati all'iperandrogenismo (acne, irsutismo), anovulazione cronica e infertilità di coppia, disordini del ciclo mestruale e prevenzione oncologica nei casi di iperplasia endometriale cronica, gestione clinica dei principali disordini metabolici legati alla condizione di obesità e insulino-resistenza, che spesso caratterizza la presentazione clinica di queste pazienti.

Per insulino-resistenza intendiamo una specifica condizione nella quale una determinata quantità di insulina evoca una risposta biologica anormale. I meccanismi alla base di questa condizione possono riguardare anomalie del prodotto di secrezione delle cellule beta pancreatiche (anomala molecola dell'insulina o conversione incompleta della proinsulina in insulina), presenza di elevate concentrazioni sieriche di ormoni ad azione controinsulare, presenza di anticorpi anti-insulina e/o anticorpi anti recettore dell'insulina, infine, anomalie dei tessuti bersaglio, per diminuito numero dei recettori insulinici o difetto post-recettoriale. L'insulina si lega a un recettore di tipo tirosinchinasico in grado di attivare due possibili vie di segnalazione intracellulare. La prima mediata dall'attivazione di IP3 (inositolo 1,4,5-trifosfato)-kinasi associata a migliorata captazione periferica del glucosio e produzione di ossido nitrico a livello endoteliale, la seconda di tipo anabolica, mediata dall'attivazione di MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), in grado di determinare proliferazione della muscolatura liscia, migrazione monocitaria e attivazione di PAI-1 (Inibitore-1 dell'attivatore del plasminogeno).

Sul piano metodologico la stima della valutazione della resistenza insulinica può essere effettuata mediante *clamp* euglicemico iperinsulinemico

Indirizzo per la corrispondenza

ROSITA A. CONDORELLI
rositacondorelli@email.it

SANDRO LA VIGNERA
sandrolavignera@unicat.it

(si basa sull'infusione di una quota di insulina tale da portare i valori ematici dell'ormone, per un tempo di 120 minuti, a un livello costante di 100 μ U/ml. La misurazione della quantità di glucosio necessaria per mantenere livelli glicemici normali studia la capacità dell'insulina ESOGENA di far penetrare il glucosio nei tessuti). Questo test, indaginoso e relativamente complesso, costituisce la metodica di riferimento per misurare la sensibilità dei tessuti all'insulina esogena.

Nella pratica clinica la stima quantitativa del grado di resistenza insulinica è facilmente ricavabile anche mediante l'impiego dell'indice HOMA (*Homeostatic Model Assessment*), facendo riferimento a due formule in particolare:

- HOMA-IR = (glicemia a digiuno \times insulinemia a digiuno)/22,5 (formula da applicare qualora nelle analisi la glicemia sia espressa in mmol/l;
- HOMA-IR = (glicemia a digiuno \times insulinemia a digiuno)/405 (formula da applicare qualora nelle analisi la glicemia sia espressa in mg/Dl).

Sono considerati normali valori compresi nel range 0,23-2,5¹. Le donne affette da PCOS presentano una riduzione media della sensibilità periferica all'azione biologica dell'insulina stimata intorno al 27%, indipendentemente dal valore di indice di massa corporea². I dati di metanalisi dimostrano, inoltre, che l'incremento dell'indice di massa corporea si associa a un'ulteriore riduzione di circa l'8% della sensibilità insulinica².

Il rischio di sviluppare diabete mellito tipo 2 (DMT2) per le donne affette contestualmente da obesità e PCOS appare significativo; tale rischio giustifica l'inserimento della condizione di PCOS tra le condizioni cliniche meritevoli di screening per lo stesso DMT2 (Tab. I).

Uno studio prospettico pubblicato su "Diabetes" nel 2012 ha valutato 255 donne affette da PCOS per un periodo continuativo di almeno 10 anni (follow-up medio di quasi 17 anni). La prevalenza di DMT2 al termine del follow-up standardizzata per età nelle donne con PCOS è risultata essere pari al 39,3%, significa-

tivamente più alta di quella rilevata nella popolazione femminile italiana della stessa fascia di età⁴.

Nell'ambito diabetologico, l'interesse per la PCOS non riguarda solamente i nessi con il DMT2, ma è opportuno ricordare che anche le giovani ragazze affette da DMT1 possono sviluppare condizione di iperandrogenismo (caratteristica peculiare della sindrome) a causa di una eccessiva somministrazione di insulina esogena, che determina iperstimolazione delle cellule della teca ovarica preposte alla produzione di ormoni sessuali⁵. Esaminiamo adesso alcuni aspetti fisiopatologici che riguardano le donne con PCOS, con ricadute nel campo diabetologico.

Aspetti fisiopatologici tradizionali

In presenza di obesità di tipo viscerale (circonferenza addominale > 80 cm nella donna), si realizza un aumento dell'immissione in circolo delle concentrazioni di NEFA (*Non Esterified Fatty Acids*). I NEFA rappresentano fonte di utilizzo energetico preferenziale per la muscolatura scheletrica (responsabile del 70% del consumo di glucosio nella fase post-assorbitiva). Il preferenziale impiego funzionale dei NEFA vs glucosio a livello periferico, determina una condizione di tendenziale iperglicemia, ben controllata da una pronta risposta pancreatica di tipo compensatorio (fase di iperinsulinismo), si realizza pertanto una condizione cronica di iperinsulinismo normoglicemico associato ai principali effetti disfunzionali dell'eccesso di insulina, quali: vasocostrizione generalizzata, aumentato recupero di sodio, marcato anabolismo lipidico.

Aspetti fisiopatologici tradizionali (poco considerati nella pratica clinica)

L'insulina svolge importanti azioni periferiche anche a livello epatico – dove stimola in particolare la glicogenosintesi –, inibisce la glicogenolisi, la gliconeogenesi e la chetogenesi. Quando la quantità di glicogeno raggiunge livelli di saturazione (5-6%), aumenta la sintesi di acidi grassi, che vengono trasferiti in gran parte al tessuto adiposo. Nella pratica clinica le donne affette da PCOS, in particolare se in sovrappeso, presentano una condizione di infiammazione epatica cronica associata, meglio conosciuta come NASH (*Non Alcoholic Fatty Liver Disease*), che nelle varie casistiche oscilla tra il 30 e l'86%⁶, frequenza che in alcuni studi raggiunge il 100% dei casi, se viene considerato anche lo screening ecografico oltre che quello bio-umorale⁶. La sola presenza di grasso a livello epatico associato ad aumento della circonferenza vita, in assenza di aumento dell'indice di massa corporea, identifica le donne fenotipicamente magre ma metabolicamente grasse (Tab. II). Il riscontro di NASH nelle donne con PCOS rappresenta pertanto un marcatore di ulteriore resistenza periferica biologica all'azione dell'insulina.

Tabella I. Soggetti ad alto rischio di diabete (frequenza dello screening ogni 3 anni)³.

Ragazze di età > 10 anni o all'inizio della pubertà se questa si verifica a un'età più giovane con sovrappeso (BMI > 85 percentile per età e sesso, peso per altezza > 85 percentile, o peso > 120 percentile del peso ideale per altezza) e due dei seguenti fattori di rischio:
1. Familiarità di primo o secondo grado per DMT2
2. Appartenenza a gruppo etnico ad alto rischio
3. Segni di insulino-resistenza o condizioni associate a resistenza insulinica (<i>acanthosis nigricans</i> , ipertensione, dislipidemia, PCOS, peso alla nascita basso per età gestazionale)
4. Storia materna di diabete o diabete gestazionale durante la gravidanza

Tabella II. Principali elementi differenziali tra obesità metabolica e obesità fenotipica⁷.

Parametro	Metabolicamente normali (normopeso)	Metabolicamente normali (obese)	Fenotipicamente magre metabolicamente grasse
Grasso viscerale	Ridotto	Ridotto	Aumentato
Indice di massa corporea	Normale	Aumentato	Normale
Massa grassa (%)	Normale	Aumentata	Aumentata
Massa magra (%)	Aumentata	Normale	Ridotta
Sensibilità insulinica	Aumentata	Normale	Ridotta
Grasso epatico	Ridotto	Normale	Aumentato
Trigliceridi	Normali	Normali	Aumentati
HDL	Normali	Aumentati	Ridotti

Aspetti fisiopatologici non convenzionali

Le condizioni di iperinsulinismo sono caratteristicamente associate a ridotta produzione epatica di SHBG (*Sex Hormone Binding Globulin*), in conseguenza all'azione biologica di tipo inibitorio esercitata dall'insulina. Nelle donne con PCOS, le ridotte concentrazioni sieriche di SHBG sono associate a ulteriore riduzione media di circa il 10% della sensibilità insulinica, che si somma all'azione negativa esercitata dall'aumento isolato dell'indice di massa corporea, come precedentemente enunciato¹. Diverse evidenze pubblicate in letteratura hanno dimostrato la presenza di relazione negativa tra i livelli di SHBG e la sensibilità insulinica⁸. La maggior parte degli studi di tipo prospettico avvalorano inoltre il ruolo della riduzione di SHBG come possibile fattore predittivo di sviluppo di DMT2⁹. I meccanismi attraverso cui la riduzione della SHBG possa influenzare la sensibilità insulinica non sono del tutto chiari. È possibile ipotizzare che l'insulino-resistenza insorga come conseguenza dell'alterato trasporto degli ormoni sessuali e, pertanto, a seguito del ridotto effetto biologico che gli stessi esercitano sulla migliorata captazione muscolare del glucosio⁹.

Attività secretoria beta pancreatica nelle donne con PCOS

Si accumulano evidenze riguardo la progressiva perdita di funzione secretoria delle beta cellule pancreatiche nelle donne con PCOS. Dopo carico endovenoso di glucosio l'insulina è liberata in modo bifasico. La prima fase acuta di risposta insulinica, detta FPIR (*First Phase Insulin Response*), inizia entro 1 minuto dal bolo EV di glucosio, raggiunge il picco tra 3 e 5 minuti e dura fino a 10 minuti. In vivo questa fase è indipendente dal livello di glicemia pre-stimolo. Tecnicamente la FPIR si calcola sommando tutti i valori dell'insulinemia fino a 10 minuti. La perdita di FPIR rappresenta un marcatore precoce di alterazione della secrezione insulinica che si osserva in soggetti pre-diabetici (sia

di tipo 1, sia di tipo 2). Le alterazioni della secrezione insulinica osservate dopo carico endovenoso di glucosio, precedono quelle rilevate dopo carico orale. È noto da diversi anni che i risultati del *Disposition Index* (indicatore che esprime il rapporto tra aumento della capacità di secrezione insulinica da parte delle beta cellule pancreatiche e la sensibilità periferica all'azione biologica dell'insulina stessa), rivelano che la maggior parte delle *donne con PCOS, specie se obese*, mostrano una riduzione significativa di FPIR rispetto le *donne obese non PCOS*. Anche le *donne PCOS non obese* mostrano una riduzione significativa di FPIR rispetto le *donne non PCOS non obese*¹⁰. Recenti evidenze sperimentali hanno documentato una relazione inversa tra progressiva perdita di FPIR e attivazione del sistema disfunzionale pro-ossidante NF-KB (*nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*)¹¹.

Nella pratica clinica la stima quantitativa del grado di secrezione beta pancreatica è ricavabile mediante l'indice HOMA-B%: è l'indice HOMA che riporta la funzionalità delle cellule beta del pancreas. Grossolanamente un valore di 100 indica che il 100% delle cellule beta funzionano; un valore pari a 0 indica assenza di funzionalità delle cellule beta pancreatiche. Nel caso in cui la glicemia sia espressa in mmol/l è possibile applicare questa formula: $HOMA-B\% = (20 \times \text{insulinemia a digiuno}) / (\text{glicemia a digiuno} - 3,5)$. Quando la glicemia è espressa in mg/dl (mg/100 ml) è possibile applicare l'altra formula: $HOMA-B\% = (360 \times \text{insulinemia a digiuno}) / (\text{glicemia a digiuno} - 63)$.

Tessuto adiposo bruno e PCOS

Oltre al grasso viscerale e a quello sottocutaneo, la compartimentazione del tessuto adiposo nell'organismo si completa con la presenza del tessuto adiposo bruno. La maggiore distribuzione del BAT (*Brown Adipose Tissue*) nell'uomo è riconoscibile in sede paracervicale, sopraclavicolare, interscapolare, e perirenale. La sua principale funzione è quella di produrre calore in

risposta a basse temperature, in relazione a quella che viene definita “termogenesi indotta dal freddo”, cioè la termoregolazione in reazione a basse temperature. Al loro interno, i mitocondri del BAT presentano la proteina mitocondriale UCP1 (proteina disaccoppiante 1, o *uncoupling protein 1*). Questa molecola ha appunto la capacità di “disaccoppiare” la fosforilazione ossidativa (processo energetico aerobico di respirazione cellulare), riuscendo a spostare l’impiego di lipidi da produzione di ATP (energia chimica) verso la produzione di calore (energia termica). Il tessuto adiposo bruno si attiva, non solo in risposta a un abbassamento della temperatura, ma anche in caso di eccessivo introito calorico con la dieta.

In teoria questo fenomeno, basato sulla dispersione del surplus calorico sotto forma di calore, dovrebbe garantire l’omeostasi del peso corporeo, indipendentemente dagli eccessi alimentari. Nei ratti ipernutriti è stato evidenziato un aumento della termogenesi, con effetto preventivo sullo sviluppo dell’obesità.

In fase post-prandiale la temperatura aumenta di circa 0,5-1 grado, proprio per questa forma di termogenesi postprandiale mediata dal tessuto adiposo bruno, che tende a mantenere stabile il bilancio energetico dell’organismo nonostante il surplus calorico del pasto.

Nel modello sperimentale di PCOS, in seguito a trapianto di BAT, sono stati documentati effetti migliorativi su diversi parametri metabolici; in particolare: aumento della temperatura corporea, aumento del consumo di ossigeno e minore risposta contregolatoria insulinemica¹².

Aspetti genetici dell’insulino-resistenza nelle donne con PCOS

Numerose alterazioni genetiche sono in grado di condizionare la funzione insulinica o la capacità secretoria beta pancreatica nelle donne con PCOS. La Tabella III riassume i principali geni coinvolti nella differente modulazione dell’assetto metabolico in questa categoria di donne. Anche il segnale mediato dalla leptina (ormone prodotto dal tessuto adiposo con funzione anoressigenica inibendo la crescita del tessuto adiposo tramite la diminuzione dell’appetito e della lipogenesi e l’aumento della spesa energetica e della lipolisi) e la funzione dei recettori PPARgamma (regolatori del deposito degli acidi grassi e del metabolismo del glucosio) possono risultare alterati.

Conclusioni

La sedentarietà e l’iperalimentazione rappresentano elementi precipitanti per la condizione di PCOS metabolica che tuttavia riconosce meccanismi geneticamente predeterminati e aspetti ormonali poco considerati nella comune pratica clinica. Il compito principale dell’endocrinologo, nel contesto di una rete multidisciplinare finalizzata alla gestione dei molteplici aspetti legati

Tabella III. Principali geni coinvolti nel determinismo della PCOS su base dismetabolica.

Funzione	Geni
Geni che modulano la secrezione insulinica e la sua azione periferica	<ul style="list-style-type: none"> • Gene che codifica per la struttura dell’insulina • Gene che codifica per la struttura del recettore dell’insulina • Gene che codifica per i substrati 1 e 2 del recettore per l’insulina • Gene della calpaina¹⁰
Geni che controllano il metabolismo del tessuto adiposo	<ul style="list-style-type: none"> • Gene che codifica per la struttura della leptina • Gene che codifica per la struttura del recettore della leptina • Gene che codifica per la struttura della adiponectina • Gene che codifica per la struttura dei recettori PPARgamma

alla sindrome (disordini metabolici, riproduttivi, estetici, potenziali rischi oncologici), è quello di fenotipizzare il più possibile anticipatamente le pazienti ad alto profilo di rischio metabolico (escludendo i secondarismi) al fine di avviarli a una modifica dello stile di vita e a un trattamento farmacologico appropriati, e ridurre il crescente rischio cardiovascolare che accompagnerà queste donne per tutta la loro vita, in assenza di correzione degli elementi metabolici considerati precipitanti.

La Figura 1 riassume le principali potenziali ricadute di interesse diabetologico che riguardano le donne affette da PCOS.

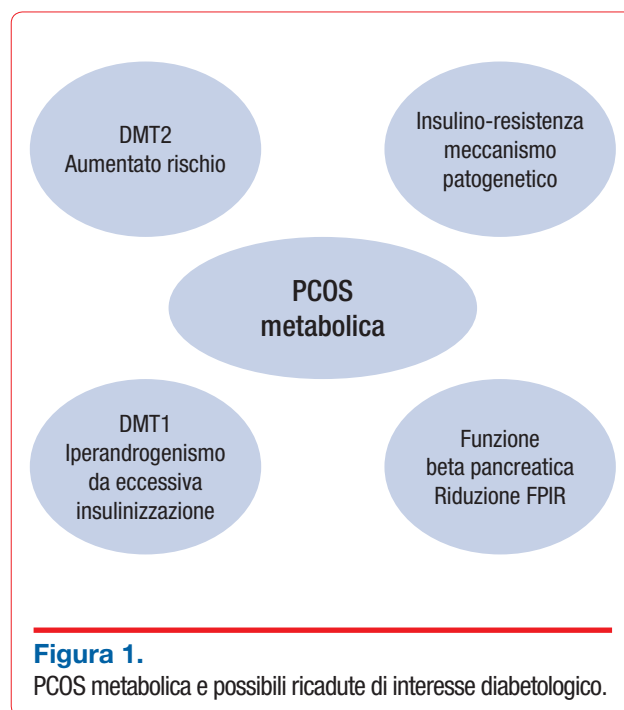


Figura 1.

PCOS metabolica e possibili ricadute di interesse diabetologico.

Bibliografia

- ¹ http://www.societaitalianadiendocrinologia.it/html/cnt/Strumenti_di_Calcolo.asp.
- ² Cassar S, Misso ML, Hopkins WG, et al. *Insulin resistance in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of euglycaemic-hyperinsulinaemic clamp studies*. Hum Reprod 2016;31:2619-31.
- ³ <http://www.standarditaliani.it/>.
- ⁴ Gambineri A, Patton L, Altieri P, et al. *Polycystic ovary syndrome is a risk factor for type 2 diabetes: results from a long-term prospective study*. Diabetes 2012;61:2369-74.
- ⁵ Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. *Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis*. Diabetes Care 2016;39:639-48.
- ⁶ Vassilatou E. *Nonalcoholic fatty liver disease and polycystic ovary syndrome*. World J Gastroenterol 2014;20:8351-63.
- ⁷ <http://link.springer.com/article/10.1007/BF03345285>.
- ⁸ Wallace IR, McKinley MC, Bell PM, et al. *Sex hormone binding globulin and insulin resistance*. Clin Endocrinol (Oxf) 2013;78:321-9.
- ⁹ Le TN, Nestler JE, Strauss JF 3rd, et al. *Sex hormone-binding globulin and type 2 diabetes mellitus*. Trends Endocrinol Metab 2012;23:32-40.
- ¹⁰ Dunaif A. *Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis*. Endocr Rev 1997;18:774-800.
- ¹¹ Malin SK, Kirwan JP, Sia CL, et al. *Pancreatic β -cell dysfunction in polycystic ovary syndrome: role of hyperglycemia-induced nuclear factor- κ B activation and systemic inflammation*. Am J Physiol Endocrinol Metab 2015;308:E770-7.
- ¹² Yuan X, Hu T, Zhao H, et al. *Brown adipose tissue transplantation ameliorates polycystic ovary syndrome*. Proc Natl Acad Sci USA 2016;113:2708-13.
- ¹³ Calogero AE, Calabrò V, Catanuso M, et al. *Understanding polycystic ovarian syndrome pathogenesis: an updated of its genetic aspects*. J Endocrinol Invest 2011;34:630-44.



SEZIONE DI AUTO VALUTAZIONE

Quale tra le seguenti metodiche rappresenta un indice surrogato per la valutazione della condizione di resistenza insulinica:

- HOMA
- OGTT
- clamp euglicemico iperinsulinemico
- tutte le precedenti

Nel clamp euglicemico iperinsulinemico:

- la quantità di glucosio infuso è espressione della risposta tissutale del singolo individuo all'insulina
- la quantità di insulina infusa è espressione della risposta tissutale del singolo individuo all'insulina
- la quantità di insulina infusa deve essere proporzionale a quella del glucosio infuso
- nessuna delle precedenti

Quale tra i seguenti segni fisici è espressione di resistenza insulinica:

- acantosi retronucale
- distribuzione viscerale adipe
- ipertricosi
- tutte le precedenti

La donna fenotipicamente magra, ma metabolicamente grassa, si distingue dalla donna fenotipicamente e metabolicamente magra per la presenza di:

- elevato BMI
- strie addominali
- segni di steatosi epatica
- nessuna delle precedenti



Verifica subito le risposte on line www.diabete-rivistamedia.it