

Ostetricia e Ginecologia
“Novità”
Ferrara, 11 marzo 2011

“La sindrome metabolica in postmenopausa Strategie terapeutiche ed effetti positivi della supplementazione con myoinositolo”

G. BONACCORSI

Dipartimento di Scienze Biomediche e Terapie Avanzate
Sezione di Ginecologia e Ostetricia



**Centro della Menopausa e dell'Osteoporosi
Università di Ferrara**

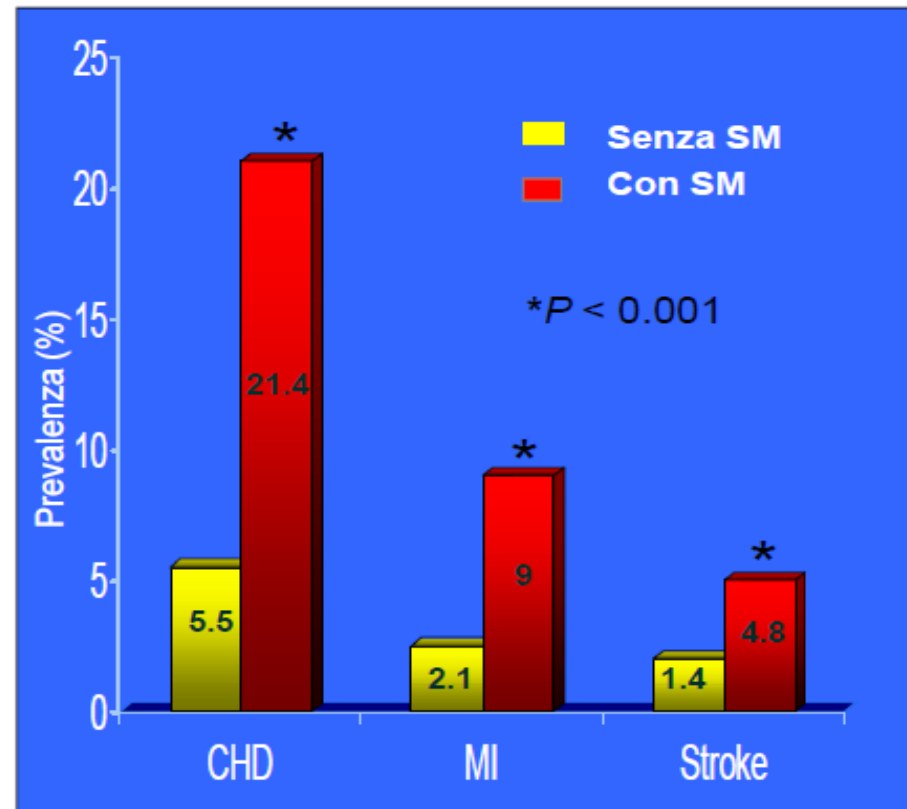
“Sindrome Metabolica”

associazione di fattori di rischio cardiovascolare
fortemente predittiva di morbidità e mortalità CV

LA SINDROME METABOLICA (circa 25% adulti italiani) (almeno 3 criteri)

Glicemia (mg/dL)	>100
Circonf. Vita (cm)	> 88 (donna) > 102 (uomo)
Trigliceridemia (mg/dL)	> 150
Colest. HDL (mg/dL)	< 50 (donna) < 40 (uomo)
PAS (mmHg)	> 130
PAD (mmHg)	> 85

*National Cholesterol Education
Program, Adult Treatment Panel-III
(JAMA, 2001)*



Isomaa B et al, Diabetes Care 2001

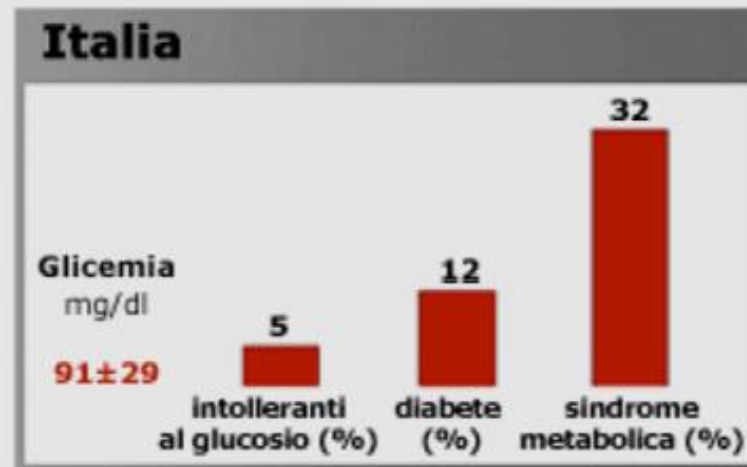
Sindrome Metabolica e Genere

- La sindrome metabolica è riconosciuta come un potente predittore di diabete mellito e di morbidità e mortalità cardiovascolare
- **Maggiore prevalenza nel genere femminile**
- **Significato prognostico negativo e l'associazione con il danno d'organo** (ipertrofia ventricolare sx, ipertrofia vascolare e rigidità delle grandi arterie) è **più spiccato nella donna**:
 - rischio di sviluppare diabete 5 volte superiore rispetto all'uomo
 - morte cardiovascolare 3 volte superiore rispetto all'uomo
- *il rischio relativo per eventi fatali coronarici associati al diabete è del 50% più elevato nella donna che nell'uomo*

Am J Epidemiol,2007,17:870

DONNE IN MENOPAUSA: DIABETE E SINDROME METABOLICA

il progetto cuore



- In Italia, nelle donne in menopausa (età media 62 anni), il valore medio della glicemia a digiuno è 91 mg/dl. Il 12% è diabetico, mentre il 5% è in una condizione border line (intolleranza al glucosio). Il 32% delle donne in menopausa è affetto da sindrome metabolica.

Stato menopausale e tempo dalla menopausa : fattori indipendenti di rischio per S. M.

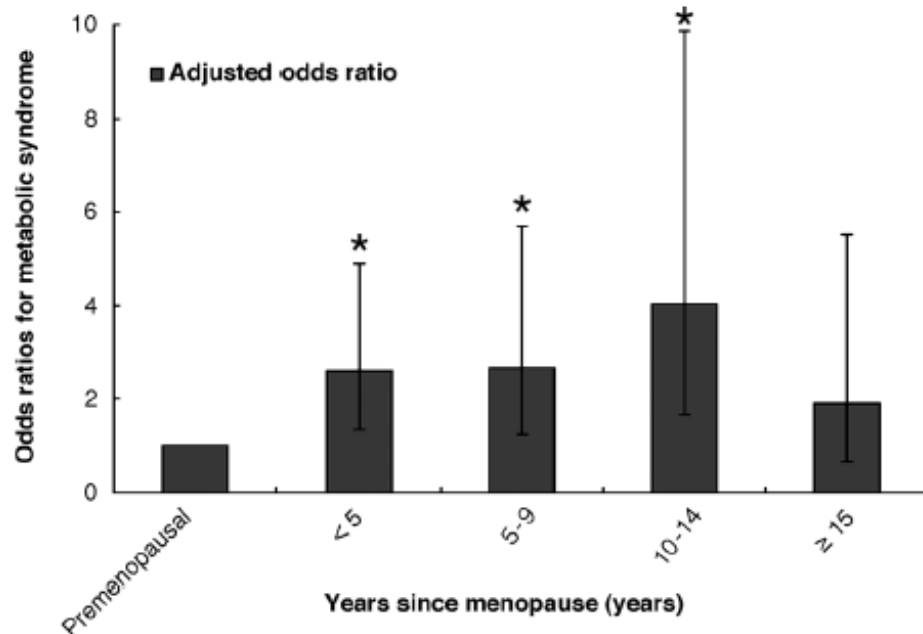


FIG. 2. Odds ratios of metabolic syndrome by years since menopause adjusted for age and body mass index. Error bars represent the 95% CI. * $P < 0.05$. The reference group was premenopausal women.

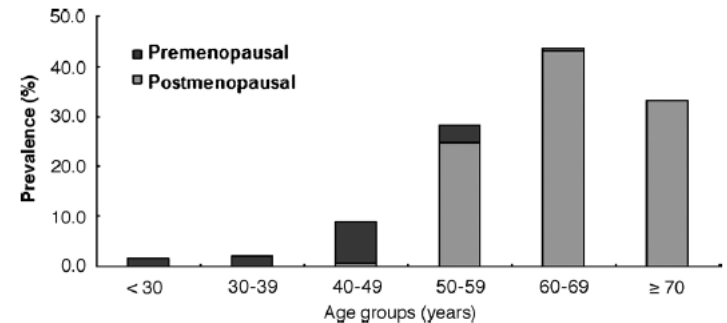


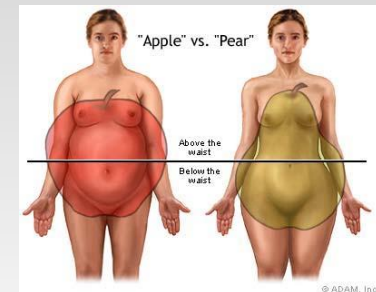
FIG. 1. The prevalence of metabolic syndrome by age for pre- and postmenopausal women.

Modificazioni della fisiologia cardiovascolare nella Transizione Menopausale

Aumento della adiposità viscerale
"fattore indipendente" di rischio cardiovascolare



- diminuzione clearance insulinica
- aumento sintesi di glucosio
- aumento insulino-resistenza
- diminuzione degradazione delle Apoproteine B
- aumento lipoproteine ricche in trigliceridi (VLDL)
- aumento attività della lipoprotein lipasi epatica
- aumento livello dei trigliceridi circolanti

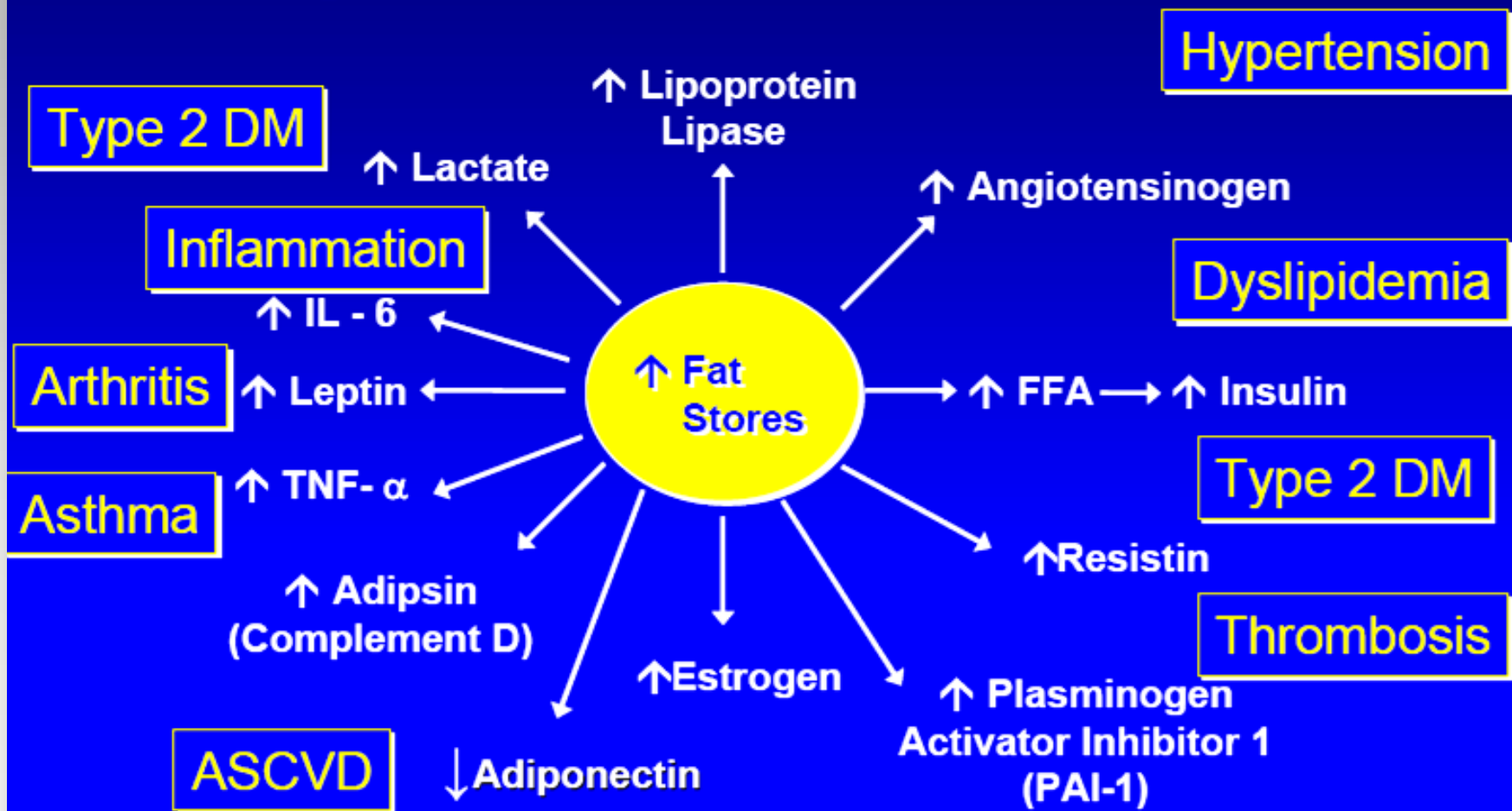


Smith SR et al. 2001, Metabolism.
Deurenberg-Yap M et al. 2002 Obesity Rev.,
Goopaster BH et al. 2005, Arch.Intern.Med,
Van Pelt RE et al 2005 JCEM.

Alterazioni della bilancia ossidativa correlate alle modificazioni endocrine e all'aging con aumento dei ROS: fattore promuovente lo "stato infiammatorio" e la disfunzione endoteliale

How Does Obesity Cause Disease?

Excess production of hormones from fat stores.



DM=diabetes mellitus; FFA=free fatty acid; PAI-1=plasminogen activator inhibitor-1; TNF α =tumor necrosis factor alpha; IL-6=interleukin 6.

Slide: After Dr. G Bray

Sindrome Metabolica

Strategie Preventiva-Terapeutica

Goal: Identificare precocemente soggetti a rischio di sviluppare DM Tipo II ed eventi cardiovascolari

- ◉ **Valutazione del rischio**: fattori di rischio, fattori di rischio genere specifici genere-specifici, carte del rischio
- ◉ **Test diagnostici**: esami strumentali > specificità nella donna ,markers predittivi (omocisteine,PCR-hs)
- ◉ **Correzione fattori di rischio modificabili per perseguire target ottimali** : attività fisica,dieta e riduzione peso,abolizione fumo
- ◉ **Intervento farmacologico mirato** alle singole componenti della SM: antiipertensivo, Ipolipemizzante,insulino-sensibilizzante

Carta del rischio cardiovascolare

donne non diabetiche
rischio cardiovascolare a 10 anni

Come utilizzare la carta

- Posizionarsi nella zona fumatore / non fumatore.
- Identificare il decennio di età.
- Collocarsi sul livello corrispondente a pressione arteriosa sistolica e colesterolemia.
- Identificato il colore, leggere nella legenda a fianco il livello di rischio.

livello di rischio a 10 anni		
rischio MCV VI		oltre 30%
rischio MCV V		20% - 30%
rischio MCV IV		15% - 20%
rischio MCV III		10% - 15%
rischio MCV II		5% - 10%
rischio MCV I		meno 5%



Intervento sullo Stile di Vita

Attività fisica

ampii studi osservazionali indicano che la pratica regolare dell'esercizio fisico gioca un ruolo fondamentale nella prevenzione primaria e secondaria delle patologie cardio-metaboliche:

□attività aerobica di intensità moderata per almeno 150 minuti settimanali, suddivisa in almeno 3 sedute a settimana e combinata se possibile ad attività di resistenza alla forza. Benefici simili con esercizio di intensità maggiore, per almeno 90 minuti settimanali.

Dieta

- restrizione dell'apporto di calorico
- scelta di carboidrati a basso indice glicemico
- moderata restrizione lipidica, preferire gli oli vegetali, evitare gli acidi grassi saturi o insaturi idrogenati
- adeguato apporto di fibra alimentare
- in assenza di controindicazioni un moderato consumo di alcol

Nutraceutica

Nutraceuticals in Diabetes and Metabolic Syndrome

Giovanni Davì,^{1,2} Francesca Santilli,^{1,2} & Carlo Patrono^{1,2}

1 Center of Excellence on Aging, "G. d'Annunzio" University Foundation, Chieti, Italy

2 Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Rome, Italy

Keywords

Diabetes; Metabolic syndrome; Oxidative stress; Platelet activation; Vitamin.

Correspondence

Carlo Patrono, M.D., Department of Pharmacology, Catholic University School of Medicine, Largo F. Vito, 1, 00168 Rome, Italy.

Tel.: +390630154253;

Fax: +39063050159;

E-mail: carlo.patrono@rm.unicatt.it

SUMMARY

Metabolic syndrome represents a clustering of risk factors related to an elevated risk of cardiovascular disease and type 2 diabetes. Occurrence of both metabolic syndrome and diabetes and their vascular complications share several pathogenetic features including subclinical, low-grade inflammation, altered oxidative/antioxidant status, and persistent platelet activation. Despite the availability of multiple interventions to counteract these metabolic changes, including appropriate diet, regular exercise, weight control and drugs, epidemiological data are witnessing the growing trend of the problem, reflecting both the multifactorial nature of these diseases as well as the scarce compliance of patients to established strategies. Several nutraceuticals used in clinical practice have been shown to target the pathogenesis of diabetes mellitus, metabolic syndrome and their complications and to favorably modulate a number of biochemical and clinical endpoints. These compounds include antioxidant vitamins, such as vitamins C and E, flavonoids, vitamin D, conjugated linoleic acid, omega-3 fatty acids, minerals such as chromium and magnesium, α -lipoic acid, phytoestrogens, and dietary fibers. Several areas of concern exist regarding the use of dietary supplements and nutraceuticals in this setting, including product standardization, definition of optimal dosing regimen, potential side effects, drug interactions, and need for evidence-based indications.

doi: 10.1111/j.1755-5922.2010.00179.x

2010

TERAPIA FARMACOLOGICA

Regulatory Issues in the Approval of New Drugs for Diabetes Mellitus, Dyslipidemia, and the Metabolic Syndrome

Jonathan L. Isaacsohn, MD, August J. Troendle, MD, and David G. Orloff, MD

In addition, there is no evidence that any available antidiabetic, antihypertensive, or lipid-altering drugs uniquely alters the course of these conditions in patients with the MS in a manner that is different from that in patients without the MS. The MS as a disease entity is thus not itself a target of drug therapy, although cardiovascular risk reduction in these patients is extremely important. The components of the MS are known targets for drug therapy, but there is no basis at this time to confer an indication for the treatment of the MS. The medical community will continue to work with available drugs according to their indications to treat the components of the syndrome.



INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

The society for the study of all aspects of the climacteric in men and women

Raccomandazioni per la terapia ormonale in postmenopausa

27 Febbraio 2007

...*La malattia cardiovascolare* è la causa principale di morbidità e mortalità nelle donne in postmenopausa. ..

Esistono prove che la terapia ormonale possa essere cardioprotettiva se iniziata intorno al momento della menopausa e continuata per lungo tempo (concetto riferito come finestra di opportunità, "*window of opportunity*").

La terapia ormonale riduce il rischio di diabete e ha effetti positivi su altri fattori di rischio come il profilo lipidico e la sindrome metabolica.

In donne con meno di 60 anni, che sono andate in menopausa recentemente e che non hanno malattie cardiovascolari, l'inizio della terapia ormonale non causa danni precoci e può ridurre la morbidità e la mortalità cardiovascolare. La decisione di protrarre la terapia ormonale oltre i 60 anni dovrebbe essere il risultato di un'analisi complessiva rischi-benefici.

Sindrome Metabolica : Strategie Terapeutiche

- ◉ **Agenti.....insulino-sensibilizzanti:** metformina (biguanide), rosiglitazone, pioglitazone (tiazolidindioni), Myo-inositolo, D-chiro-inositol
- ◉ L'**inositolo** è un **poliolo** carbociclico la cui forma più importante in natura è il **mioinositolo** (cis-1,2,3,5-trans-4,6-cicloesanesolo).

Altri isomeri presenti occasionalmente in natura sono il scyllo-, chiro-, muco-, neo-inositol.

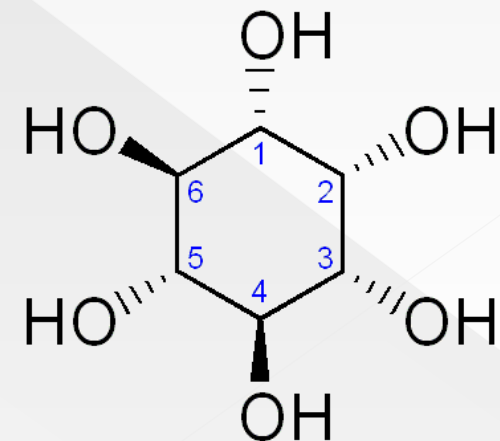
L'inositolo si trova in molti alimenti, in particolare nei cereali, nelle noci, nella frutta specialmente in meloni ed arance.

L'assunzione giornaliera di con la dieta è di circa 1 grammo

Le dosi terapeutiche variano da 500 a 1.000 milligrammi al giorno .

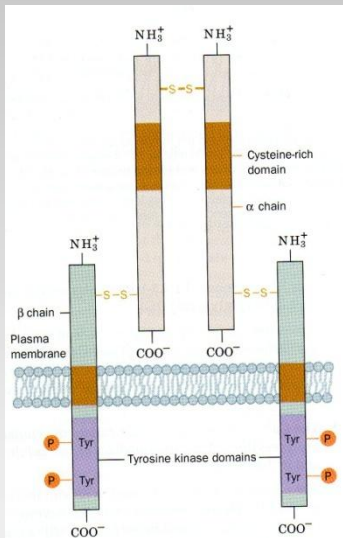
Non è stata riscontrata alcuna tossicità

• Il mioinositolo è classificato come un componente del complesso B (riferendosi ad esso come B7) ed è sintetizzato dal corpo umano.



La struttura dell'inositolo gioca un ruolo fondamentale nei messaggeri secondari in cellule eucariotiche, come inositolo fosfato o come fosfatidilinositolo (PI) e fosfatidilinositolo fosfato (PIP).

Recettore dell'insulina



SEGNALE (ormone)

RECETTORE (membrana)

AMPLIFICAZIONE

TRASDUZIONE (membrana)

proteine G, adenilato ciclasi, fosfolipasi C

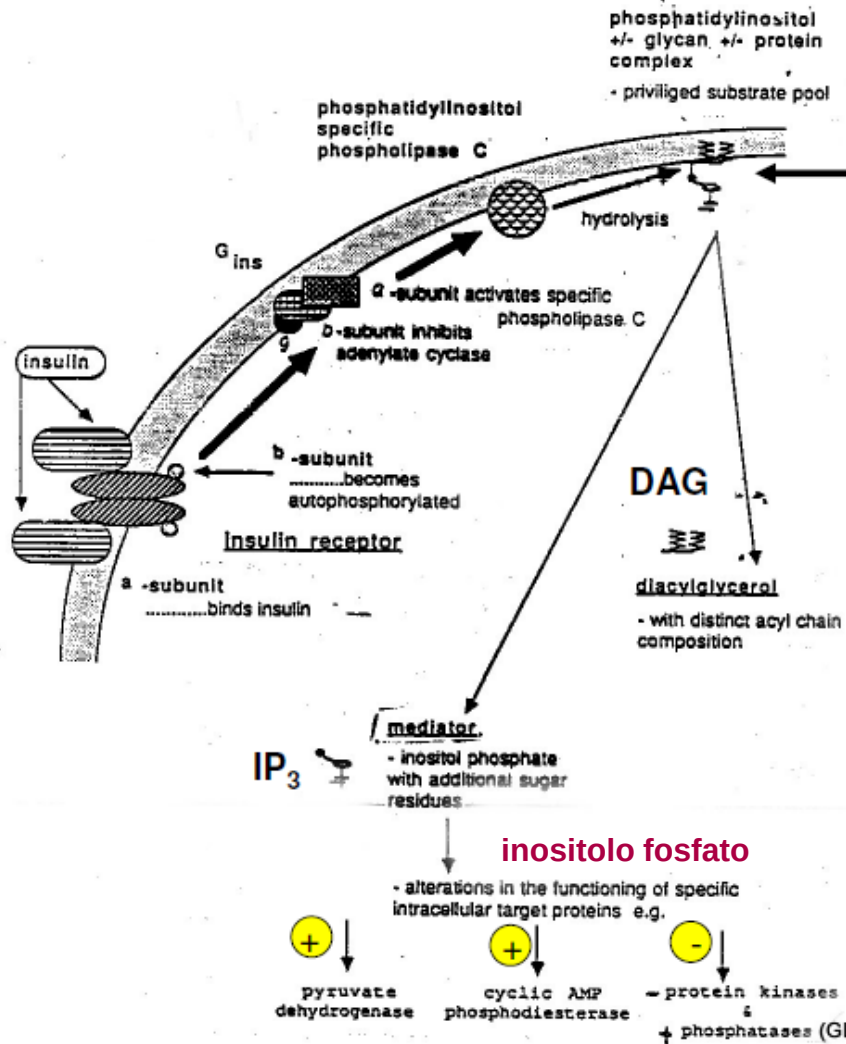
SECONDI MESSAGGERI (citoplasma, membrana)

AMPC, Ca²⁺, inositolo 1,4,5, trifosfato, diacilglicerolo

PROTEIN CHINASI; FOSFOPROTEIN FOSFATASI

RISPOSTA CELLULARE

attivazione enzimi, fattori di trascrizione, canali di membrana,



fosfatidilinositolo (PI)

GIP

“secondo messaggero”
in grado di esercitare
un’azione “insulin-like”
sugli enzimi metabolici
sensibili all’azione
dell’ormone

Inositolo e problematiche metaboliche in climaterio?

- ◉ Interesse per l'utilizzo dell'inositolo in postmenopausa deriva dalla osservazione dei dati relativi agli effetti della supplementazione con inositolo (D-Chiro-inositolo o Myo-inositolo) sugli indici metabolici in donne in giovani affette da PCO

❖ Nestler E et al. Ovulatory and metabolic effects of dchiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. N Engl JMed 1999.

❖ Gerli S et al. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2007.

❖ Genazzani AR et al. Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome. Gynecol Endocrinol 2008.

❖ Papaleo E et al. Contribution of myo-inositol to reproduction Eur. J Obst. Gynecol. Reprod. Biol. 2009.

❖ Costantino D et al. Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2009.

❖ Morgante G et al The role of inositol supplementation in patients with polycystic ovary syndrome, with insulin resistance, undergoing the low-dose gonadotropin ovulation induction regimen. Fertil Steril 2011

Inositolo e problematiche metaboliche del climaterio?

Interesse per l'utilizzo dell'inositolo in postmenopausa deriva dalla osservazione dei dati relativi agli effetti della supplementazione con inositolo (D-Chiro-inositolo o Myo-inositolo) sugli indici metabolici in donne in giovani affette da PCO:

- ❑ riduzione insulina circolante
- ❑ aumento sensibilità all'insulina
- ❑ riduzione testosterone sierico totale
- ❑ miglioramento dei valori PA
- ❑ riduzione trigliceridi

BRIEF REPORT

Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study

Domenico Giordano, MD,¹ Francesco Corrado, MD,² Angelo Santamaria, MD,²
 Simona Quattrone, MD,¹ Basilio Pintaudi, MD,³ Antonino Di Benedetto, MD,³ and Rosario D'Anna, MD²

TABLE 1. Clinical characteristics of the study groups: myo-inositol (n = 40), placebo (n = 40)

	Ino T0	Plac T0	Ino 6m	Plac 6m	P, Ino T0 vs Plac T0	P, Ino 6m vs Plac 6m	P, Plac T0 vs 6m	P, Ino T0 vs 6m
Age (mean ± SD), y	55.6 ± 3.2	55.0 ± 3.2			0.4			
BMI, kg/m ²	31.5 ± 2.4	30.7 ± 2.5	30.4 ± 2.5	30.4 ± 2.5	0.1	0.9	0.004	<0.0001
Glucose, mg/dL	112 ± 12	115 ± 14	93 ± 8	110 ± 13	0.3	<0.0001	0.02	<0.0001
Insulin, μU/mL	34.2 ± 11.2	37.9 ± 14.7	10.6 ± 6.0	32.5 ± 10.6	0.2	<0.0001	0.07	<0.0001
HOMA	9.4 ± 3.2	10.6 ± 3.8	2.2 ± 1.3	7.9 ± 2.7	0.1	<0.0001	0.0001	<0.0001
Total chol, mg/dL	250 ± 33	244 ± 26	199 ± 30	228 ± 34	0.3	<0.0001	0.02	<0.0001
HDL chol, mg/dL	32.6 ± 4.7	32.7 ± 4.7	41.7 ± 8.5	32.9 ± 4.4	0.9	<0.0001	0.8	<0.0001
Tryglicerides, mg/dL	253 ± 30	249 ± 31	199 ± 30	241 ± 43	0.5	<0.0001	0.3	<0.0001
Syst BP, mm Hg	137 ± 6	136 ± 7	132 ± 6	137 ± 6	0.8	0.001	0.6	0.002
Diast BP, mm Hg	89 ± 7	89 ± 7	78 ± 10	89 ± 6	0.9	<0.0001	0.9	<0.0001
Waist circ, cm	115 ± 12.0	110 ± 11.6	109 ± 11	109 ± 11	0.07	0.9	0.0001	<0.0001

Chol, cholesterol; Syst BP, systolic blood pressure; Diast BP, diastolic blood pressure; circ, circumference; Ino, myo-inositol; Plac, placebo; T0, time 0; 6m, 6 months; HDL, high-density lipoprotein; BMI, body mass index; HOMA, homeostasis model assessment ratio.

diet plus supplementation of myo-inositol (2 g BID plus diet: intervention group)
 diet plus placebo (control group)
 6 months

MYO-INOSITOL IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

□ Myo-inositol

-11% PA diastolica
-7.5% HOMA index
-20% Trigliceridi
+ 20% HDL

□ Placebo

Riduzione :
HOMA index, BMI e
circonferenza vita,
non modificazioni di
PA e HDL

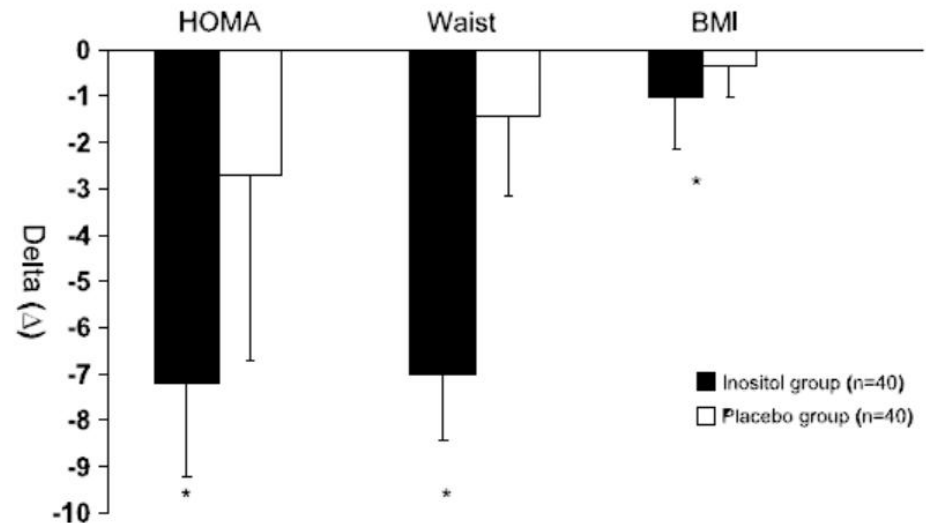


FIG. 1. Δ Decrease of HOMA-IR, waist circumference, and BMI in the treated (black) and untreated (white) group. Asterisk (*) indicated statistical significance ($P < 0.05$) for the comparison of the changes in the myo-inositol group with the changes in the placebo group. HOMA-IR, homeostasis model assessment ratio–insulin resistance; BMI, body mass index.

CONCLUSIONI

- ❑ La sindrome metabolica costituisce una condizione ad elevato rischio cardiovascolare, soprattutto nella donna che richiede un precoce riconoscimento e l'istituzione di un trattamento attivo sia non farmacologico che farmacologico
- ❑ E' indispensabile ottenere una riduzione ponderale mediante una restrizione dell'apporto di calorie, di lipidi saturi e di carboidrati semplici, nonché attraverso l'implementazione di un programma di esercizio fisico aerobico regolare.
- ❑ Terapia farmacologica specifica delle singole componenti
- ❑ Ruolo della HT ("WINDOW OF OPPORTUNITY")
- ❑ Dati positivi sulla supplementazione con mioinositolo nella SM in postmenopausa come "insulin-sensitizing agent" che andranno confermati con ulteriori studi su campioni in età climaterica .