



## L'insulino-resistenza nelle diverse fasi della vita della donna

*Dott.ssa Chiara Lanzoni*

*Ginecologia e Ostetricia  
Osp. Ramazzini Carpi (MO)*

*Dir. Dott. P. Accorsi*

...ovvero come varia la  
sensibilità insulinica nella  
vita della donna...

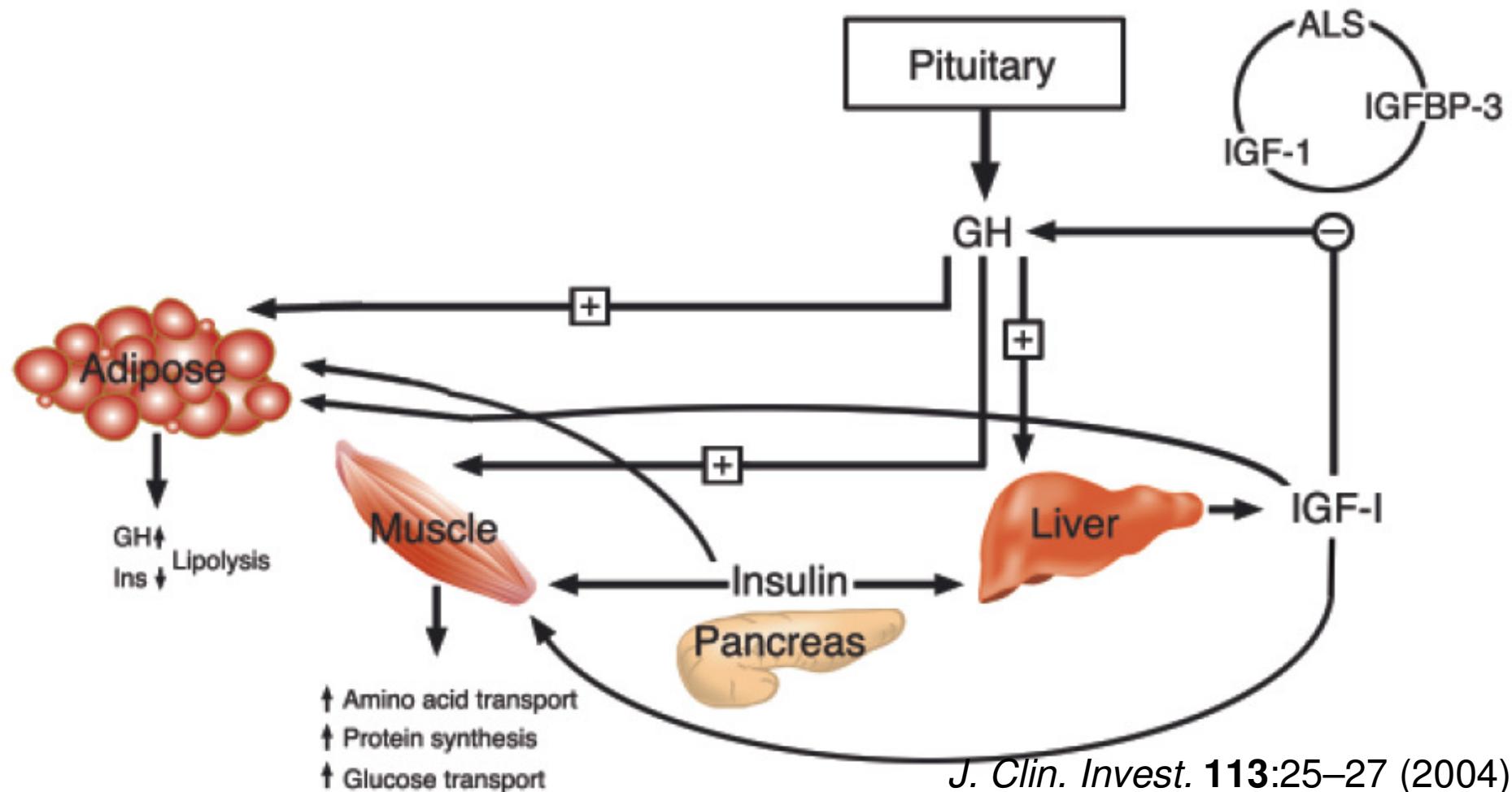


# *GH / IGF-1 system*

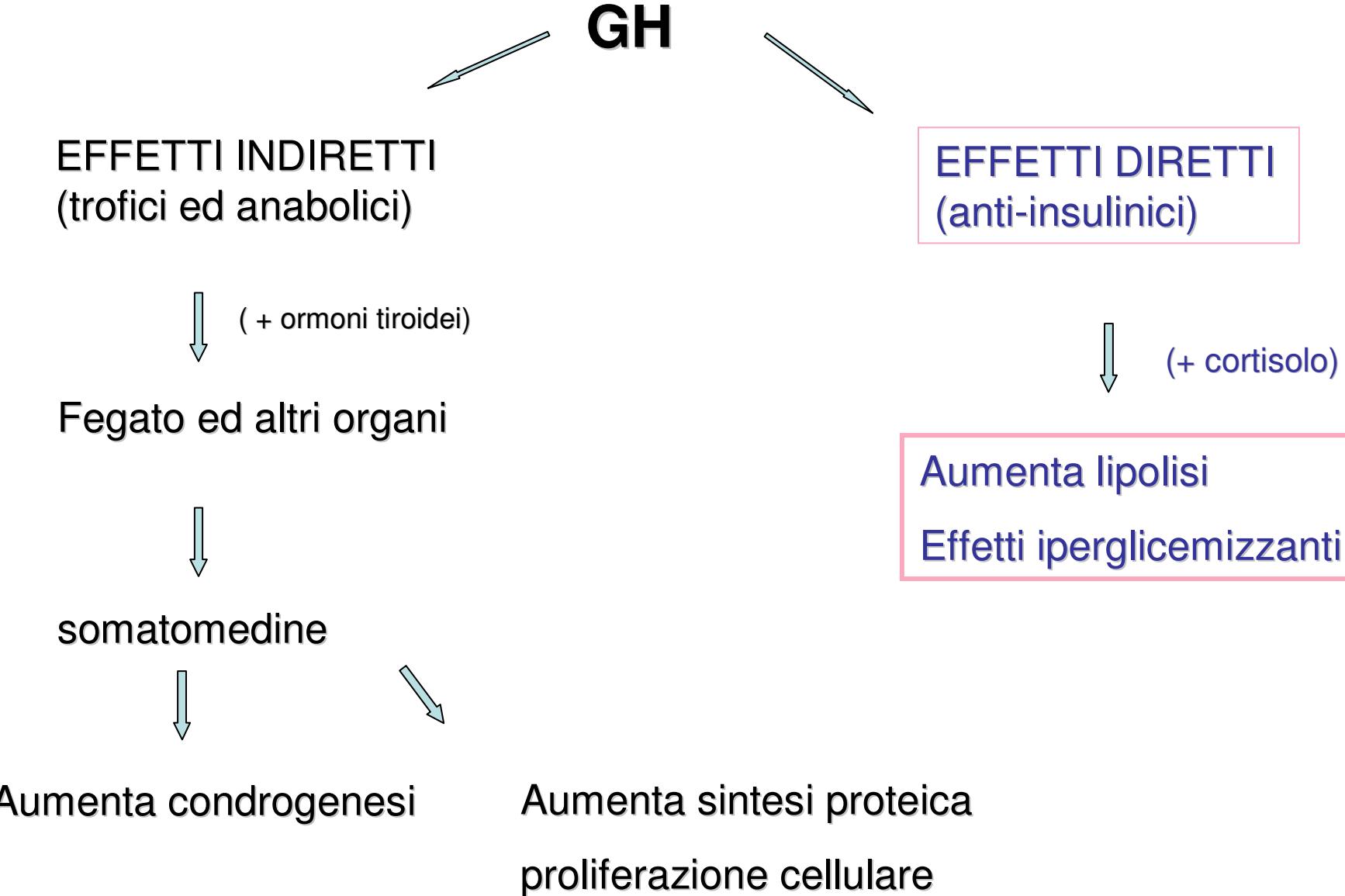


# The relative roles of growth hormone and IGF-1 in controlling insulin sensitivity

David R. Clemmons



# GH



## Regulators of GH secretion in humans

Effector	Increases GH	Reduces GH	Notes
Glucose		✓	
Histamine	✓		
Hypoglycaemia	✓		
Hypothyroidism		✓	
IGF-I		✓	
Leptin			Inversely correlated with GH
Neuropeptide Y	✓		
Obesity		✓	
Opiates	✓		
Senescence		✓	
Serotonin	✓		
SRIF		✓	
Starvation	✓		
Stress	✓		
Testosterone	✓		
Thyrotropin	✓		Only in acromegaly

## Regulators of GH secretion in humans

Effector	Increases GH	Reduces GH	Notes
$\alpha 1$ -Adrenergic receptors		✓	
$\alpha 2$ -Adrenergic receptors	✓		
$\beta$ -Adrenergic receptors		✓	
Amino acids		✓	
Bombesin		✓	
Dopamine	✓		
Muscarinic receptors	✓		
Cortisol		✓	
Diabetes mellitus type I	✓		
Estrogen	✓		Increases amplitude
Exercise	✓		
Free fatty acid		✓	
GABA	✓		
Galanin	✓		
Ghrelin	✓		
GHRH	✓		
GH-releasing peptide	✓		

- GH controls growth by regulating IGF-1 concentrations, but another major function of GH is to provide a mechanism for surviving periods of **food deprivation**. GH stimulates lipolysis, providing FFAs and glycerol as substrates for energy metabolism, and also **inhibits insulin-induced suppression of hepatic gluconeogenesis**.
- These effects counteract insulin action and reduce the need for a dietary source of carbohydrate
- When GH is secreted in excess, it acts directly to **block insulin signaling** by inducing resistance to stimulation of downstream signaling molecules.
- This results in elevation of glucose and insulin concentrations. Thus patients with **acromegaly often have impaired glucose intolerance and relative hyperinsulinemia**

- IGF-1, which has 48% amino acid sequence identity with proinsulin, enhances insulin sensitivity in both experimental animals and human subjects. IGF-1 binds to insulin receptors with very low affinity; therefore its binding to **IGF-1 receptors has been postulated to be the mediator of enhanced insulin action**

*Moses, A.C., Clemons, D.R. et al. 1996. Diabetes. 45:91–100*

- IGF-1 does **not bind to hepatocytes or adipocytes**, and therefore its primary insulin-sensitizing action is believed to be mediated through skeletal muscle.

*Yakar, S., et al. 2001. Diabetes. 50:1110–1118*

- Administration of IGF-1 to normal humans results in glucose lowering and in patients with extreme insulin resistance it **improves insulin sensitivity** and carbohydrate homeostasis

*Guler, H.P. 1987. N. Engl. J. Med. 317:137–140.*

*Morrow, L.A. 1994. J. Clin. Endocrinol. Metab. 79:205–210.*

- The **nutritional status** is an important determinant of serum IGF-1 concentrations.
- During **fasting and re-feeding**, the change in IGF-1 levels correlates with the change in nitrogen balance

*Clemmons and Underwood, 1991*

- **Chronic malnutrition**, in particular lack of carbohydrates and amino acids, causes a marked reduction of IGF-1 plasma levels

*Phillips and Unterman, 1984*

- **Catabolic conditions, such as hepatic failure, renal failure, inflammatory bowel disease and malabsorption syndromes**, are associated with low plasma IGF-1 concentrations

*Mock, 1986*

- Similarly, patients with poorly controlled **type 1 diabetes mellitus** have low IGF-1 levels that normalize with adequate insulin therapy

*Bereket et al., 1995*

- Another variable that can affect plasma IGF-1 concentrations is the **stress-induced resistance to GH**. Cortisol attenuates GH stimulation of IGF-1

*Lang et al., 2002*

**Mechanisms of disease**

**Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study**

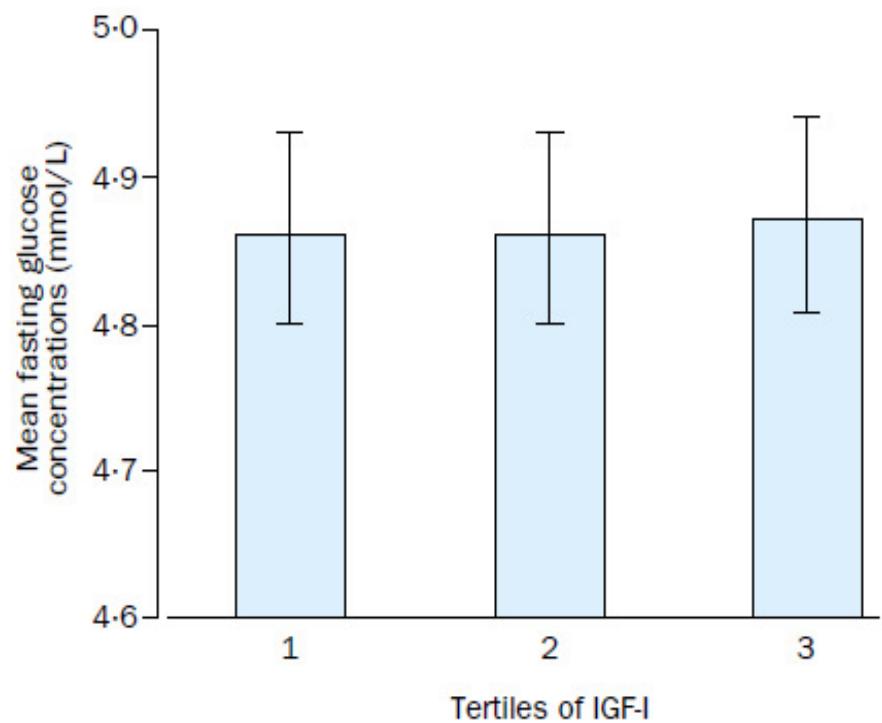
Manjinder S Sandhu, Nicholas J Wareham

*Lancet* 2002; 359: 1740–45

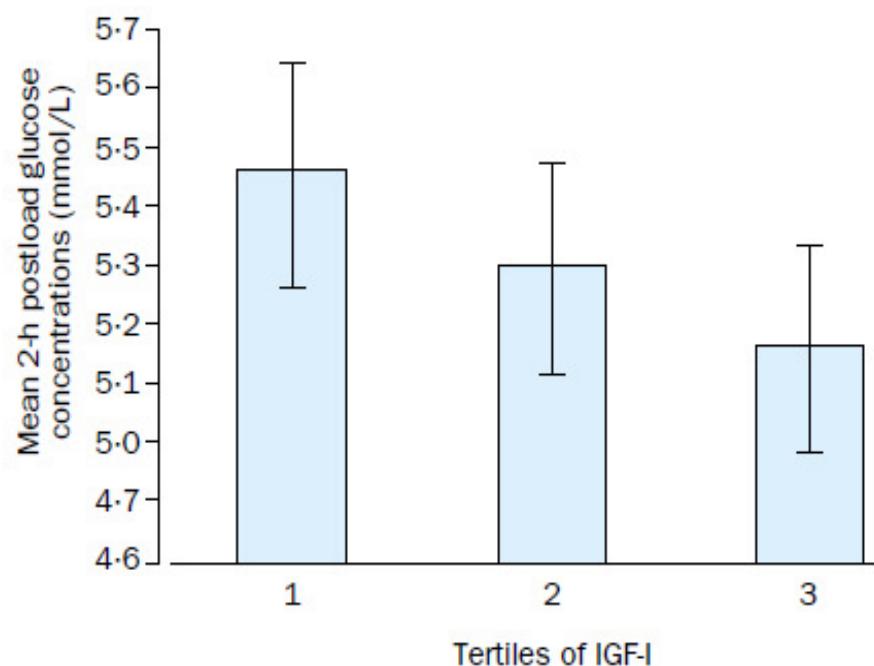
	Follow-up glucose tolerance category		p	Adjusted odds ratio* (95% CI)	p
	IGT or diabetes/NGT	Unadjusted odds ratio (95% CI)			
<b>Baseline IGF-I</b>					
<152 µg/mL	33/277 (11%)	1·00 (reference)	0·035	1·00 (reference)	0·036
≥152 µg/mL	18/287 (6%)	0·53 (0·29–0·96)	..	0·50 (0·26–0·95)	..

NGT=normal glucose tolerance. \*Adjusted for baseline age, sex, waist circumference, body-mass index, IGFBP-1, 2-h postload glucose, and 0-h insulin.

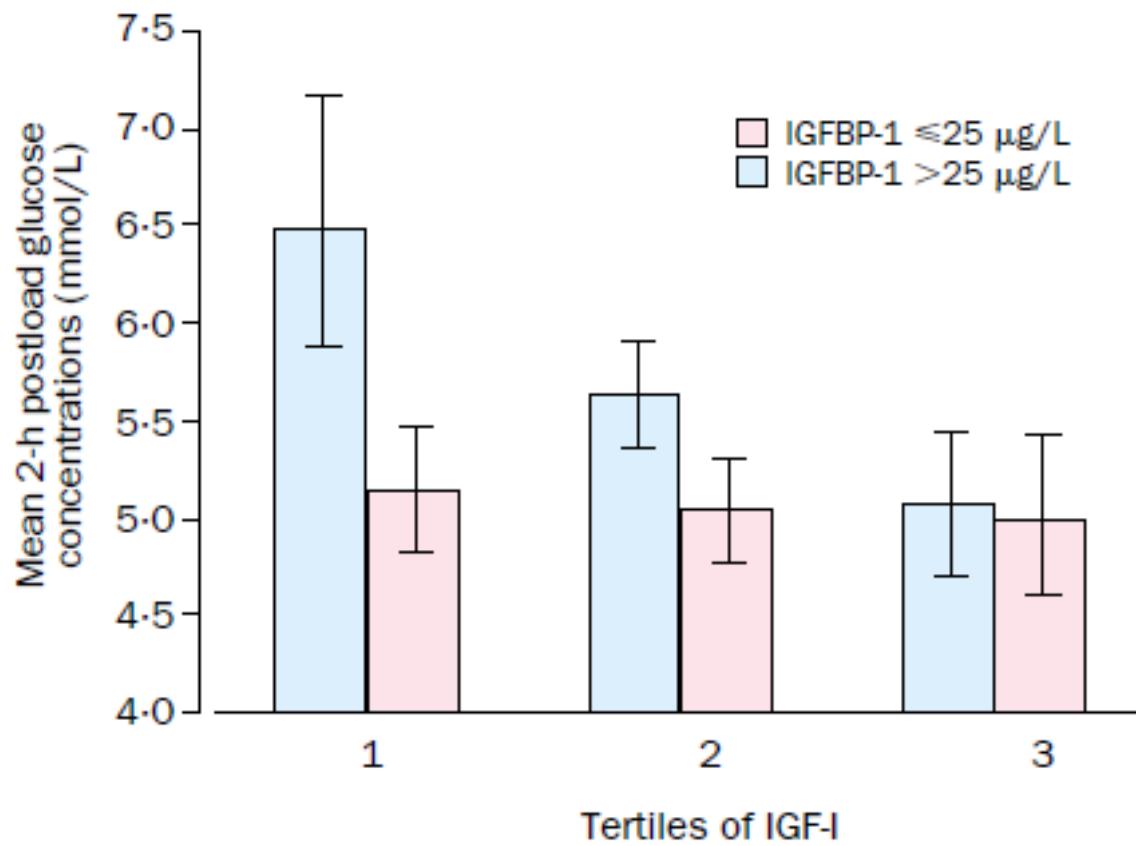
**Table 2: Risk of developing Impaired glucose tolerance (IGT) or type-2 diabetes by baseline IGF-I concentrations for 615 normoglycaemic men and women, The Ely Study, 1990–96**



**Figure 1:** Follow-up fasting glucose concentrations by baseline IGF-I concentrations

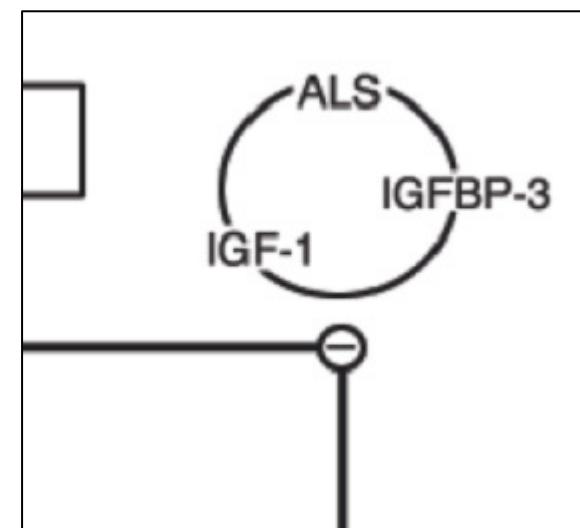
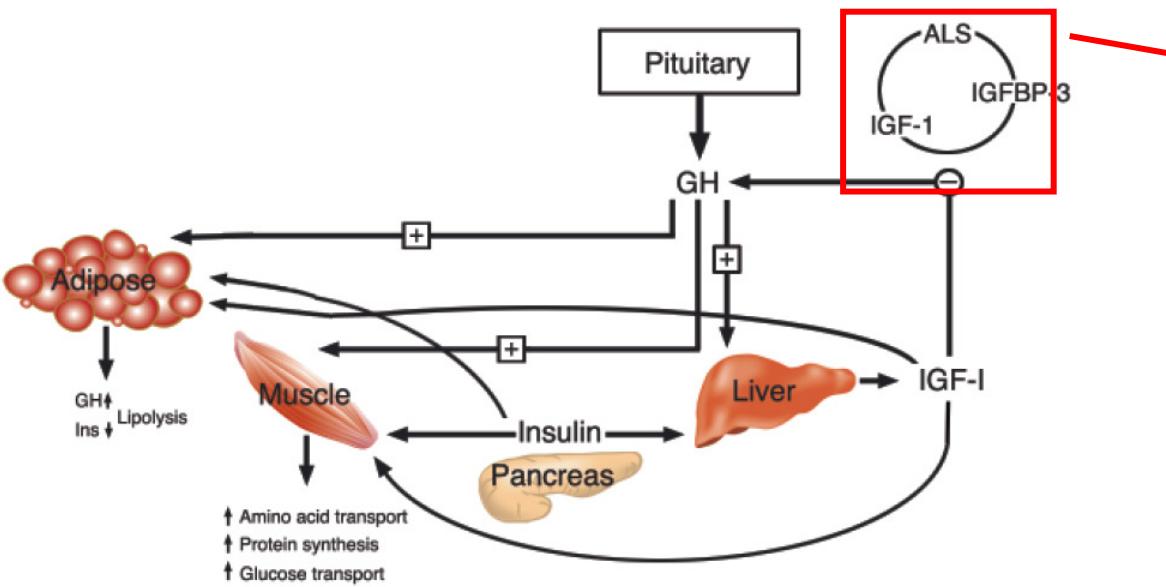


**Figure 2:** Follow-up 2-h postload glucose concentrations by baseline IGF-I concentrations



IGF-I were associated with reduced risk of development of impaired glucose tolerance and type-2 diabetes in individuals with normal glucose concentrations at baseline.

**Total IGF-I concentrations were also inversely associated with subsequent 2-h glucose concentrations, but only in people with low concentrations of IGFBP-1**, suggesting that the biological interaction between IGF-I and IGFBP-1 could be important in glucose homoeostasis



- Early type-2 diabetes and impaired glucose tolerance are usually characterised by insulin resistance and hyperinsulinaemia.
- **Insulin suppresses production of IGFBP-1 and increases sensitivity of the growth hormone receptor and expression of this hormone in the liver.**  
Since growth hormone is the main positive regulator of production of IGF-I in the liver, raised concentrations of insulin might increase circulating concentrations of IGF-I and increase growth-hormone stimulated synthesis of IGF-I in the liver.
- Results of studies have shown that individuals with **chronic hyperinsulinaemia** who are obese are characterised by **hyposomatropinaemia**, but have **circulating total concentrations of IGF-I that are similar to controls**.
- Conversely, although data are inconclusive, **suppression of IGFBP-1 by insulin might increase bioavailability of IGF-I, which could lead to greater inhibition of growth hormone release in the pituitary gland and a consequent reduction in production of IGF-I in the liver**.

• La spiegazione dei dati contrastanti risiede nella sofisticatezza di questo importante meccanismo omestatico che prevede l'interazione di più ormoni, molecole, binding protein, sistemi di regolazione a più livelli, per conferire una risposta costantemente adattata ai segnali dell'ambiente nutrizionale.

• L'omeostasi glucidica va interpretata non più come sistema binario, (del tipo del tutto o niente) ma come costante ed infinitesimale adattamento della risposta metabolica alla biodisponibilità energetica attraverso una continua sommatoria di segnali contrastanti.

• Analogia con l'asse Ipotalamo-ipofisi-gonadi

• Teoria dell'entropia della secrezione ormonale di **Veldhuis**

**“attività secretoria di fondo disordinata e randomizzata che appartiene alle cellule endocrine”**

## **PERIODO NEONATALE**

- ipoglicemia
- iperinsulinismo
- criptorchidismo  
ed ipospadia

## **INFANZIA E ADOLESCENZA**

- Iperinsulinismo-Obesità
- Ipercolesterolemia
- Adrenarca prematuro
- Menarca anticipato
- Iperandrogenismo ovarico
- Assente recupero staturale –Bassa statura
- Ritardo sviluppo neurocognitivo

## **ETA' ADULTA**

- Obesità
- Sindrome metabolica
- Iperandrogenismo ovarico
- PCO (subfertilità)
- Osteoporosi

**IUGR**



## Cause materne/placentari

- stato nutrizionale (scarso ponderale durante la gravidanza)
- malattie vascolari o metaboliche
- uso/abuso di sostanze (fumo)
- infezioni



## • Cause fetali

- anomalie cromosomiche
- anomalie genetiche o epigenetiche
- malformazioni
- infezioni

- insufficiente perfusione
- alterazioni strutturali



Adattamento -> programming:  
Risposta endocrino-metabolica  
alla restrizione di nutrienti  
transitoria -> prolungata



### ***Epoca prenatale:***

Un prolungato deficit nutritivo soprattutto nella tarda gestazione puo' portare allo sviluppo di **resistenza a fattori di crescita quali IGF-1 e insulina per assicurare una sopravvivenza intrauterina e post-natale a breve termine**, fenomeno cosiddetto del

**“Thrifty phenotype”** = risparmio di energie

### ***Epoca postnatale:***

per la presenza di abbondante apporto nutritivo la resistenza insulinica predispone allo sviluppo di obesità con successivo piu' alto rischio di complicanze quali sindrome metabolica, diabete tipo 2 e malattie cardiovascolari

- **GH placentare** diverso da quello pituitario, che probabilmente regola la produzione e l'azione degli IGFs fetali.
- Gli **IGFs**, i loro recettori e le loro binding protein sono le molecole piu' importanti per la regolazione della crescita fetale:
  - IGF-2: predominante durante la crescita embrionale
  - IGF-1: predominante durante la crescita fetale
- L'**IGF-BP3** è stato riscontrato significativamente elevato nei bambini IUGR: la sua azione nell'inibire la crescita fetale è probabilmente legata al sequestro delle IGF-1.  
Mentre infatti le IGF-1 presentano una correlazione positiva con il peso alla nascita, la concentrazione delle IGF-BP3 presenta una correlazione inversa

*R. Randhawa, P. Cohen. Mol Gen Metab. 2005 (86), 84-90*



### ***Alla nascita:***

- GH: livelli elevati
- Secrezione spontanea giornaliera: aumento della frequenza dei picchi di secrezione che sono pero' meno ampi
- IGF1 e IGF-BP3: livelli bassi

Resistenza al GH come si verifica nella paziente anoressica

### ***Dopo pochi mesi (entro 6 mesi):***

- nella maggior parte dei casi, normalizzazione dei valori sia di GH che di IGF1 e IGF-BP1

Crescita post-natale negli SGA **Nei bambini SGA che non recuperano la crescita entro i 2 anni di vita:**

- I livelli di **IGF1** rimangono **significativamente ridotti**

Aumentato rischio in età adulta di:

- Sdr metabolica
- Rischio cardiovascolare

Ridotta sensibilità insulinica

---

# The Neuroendocrine Basis of Anorexia Nervosa and Its Impact on Bone Metabolism

Madhusmita Misra<sup>a, b</sup> Anne Klibanski<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Neuroendocrine Unit and <sup>b</sup>Pediatric Endocrine Unit, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, Mass., USA

**Anorexia nervosa**, a condition of **profound undernutrition**, is characterized by alterations **in multiple neuroendocrine axes**, and while these changes are primarily physiological and adaptive, many of these hormonal alterations also contribute to low bone density, a serious pathological consequence of this eating disorder.

- the hypothalamo-pituitary-gonadal axis
- the growth hormone insulin-like growth factor-1 axis
- the hypothalamo-pituitary-adrenal axis



## Growth Hormone Insulin-Like Growth Factor-1 Axis

- AN is associated with **a nutritionally acquired resistance to growth hormone (GH)** with **decreased liver production of insulin-like growth factor-1 (IGF-1)** and elevated GH levels.

**GH-resistance probably due to:**

- Down regulation of GH receptor expression
- FGF-21

- IGF-1** levels vary with the degree of undernutrition, and **correlate positively with body mass index (BMI)** and fat mass.
- GH levels are higher** in girls and women with AN than in controls, and these higher levels are consequent to reduced feedback at the level of the pituitary and hypothalamus from low IGF-1 levels.

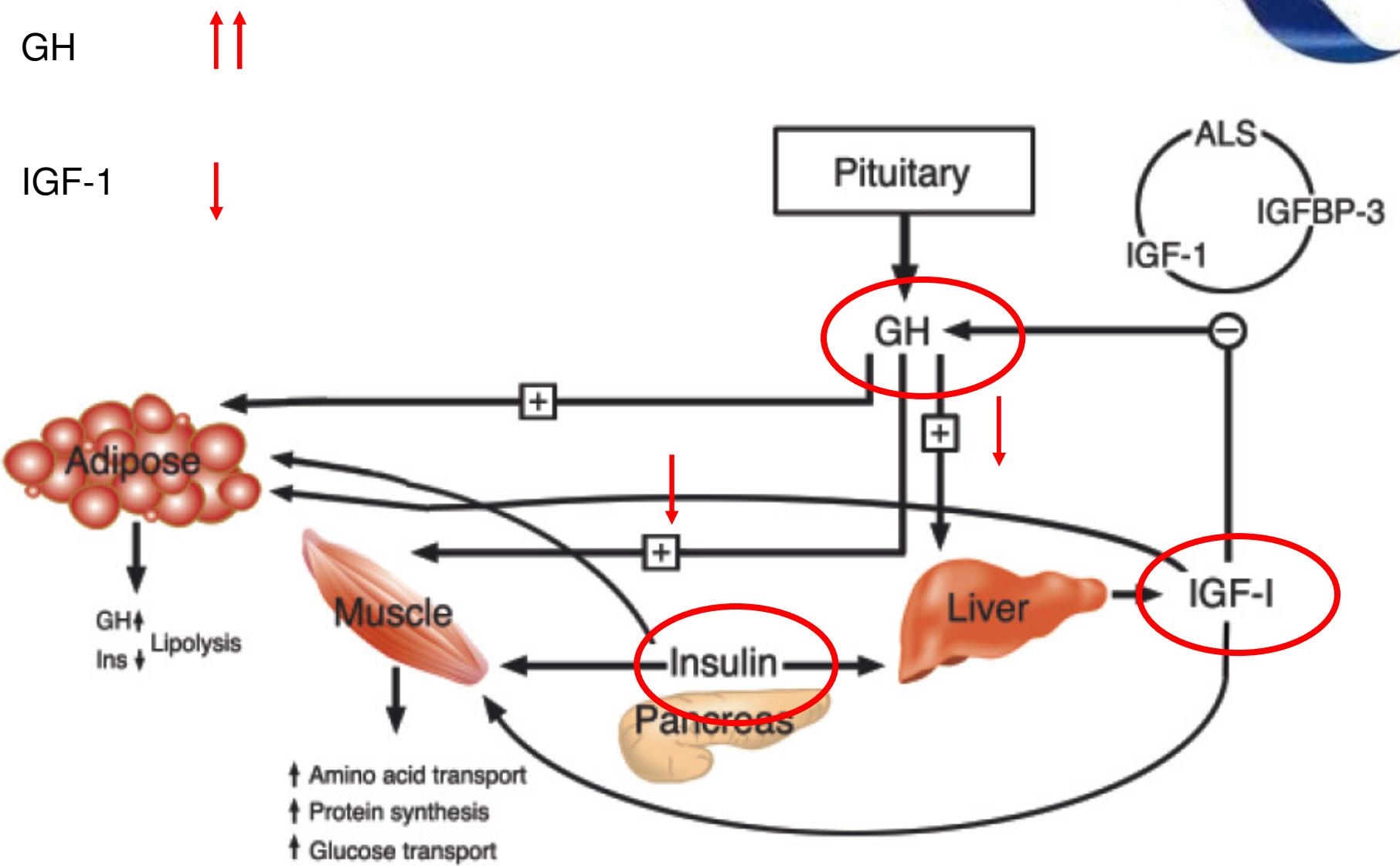
*Misra M, J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 5615–5623.  
Scacchi M, et al. J Clin Endocrinol Metab 1997; 82:3225–3229.  
Veldhuis J. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 2056–2063.*

- In a recent study, 19 women were randomized with AN to supraphysiological doses of recombinant human (rh) GH or placebo for a 3-month period, and found no significant increase in IGF-1 levels using GH doses up to 5–6 times adult physiological replacement.

**These data are consistent with a block in IGF-1 secretion at the liver induced by starvation.**

- In contrast, IGF-1 levels are known to increase with weight recovery to approximate levels in healthy adolescents of comparable age

*Fazeli P, Clemons DR, et al: Effects of recombinant human growth hormone in anorexia nervosa: a randomized, placebo controlled study. J Clin Endocrinol Metab 2010; 95: 4889 4897*



# GH/IGF-1 system in PCOS patients





**L'iperinsulinismo** presente nelle pazienti con PCOs contribuisce, in modo non trascurabile, all'iperandrogenismo.

**L'insulina agisce sull'ovaio in modo sinergico con l'LH determinando, in tal modo, un ulteriore aumento della concentrazione di androgeni**

L'insulina contribuisce all'iperandrogenismo attraverso i seguenti meccanismi:

- stimolazione del pulse generator ipotalamico con aumento della sintesi di LH
- **stimolazione diretta delle cellule tecali**
- riduzione della SHBG con aumento della quota libera di androgeni
- mantenimento dell'obesità e del grasso viscerale a livello del quale avviene la conversione degli androgeni in estrogeni
- potenziamento dell'azione dell'ACTH sul surrene determinando un aumento della sintesi surrenalica di androgeni.



L'estrone prodotto aciclicamente, inoltre, determina (esattamente come l'insulina) la scomparsa della ciclicità del pulse generator ipotalamico determinando un aumento relativo dell'LH rispetto all'FSH.

***L'insulino-resistenza non si manifesta a livello ovarico.***

Il perché di questo fenomeno non è chiaro ma può essere spiegato da tre teorie:

- l'IGF-1, che fisiologicamente media l'azione dell'insulina, agisce sui recettori ovarici dell'IGF-1 bypassando l'insulino resistenza
- l'insulina si lega ai recettori ovarici dell'IGF-1 (e non ai propri in cui vi è resistenza), bypassando, in tal modo, l'insulino resistenza
- presenza di improbabili recettori ibridi che leghino sia l'insulina che l'IGF-1.

**In conclusione la PCOs è il risultato finale comune di una serie di meccanismi patogenetici differenti che, una volta avviata la sindrome, tendono ad alimentarsi reciprocamente, generando un circolo vizioso.**

- **Insulin suppresses production of IGFBP-1 and increases sensitivity of the growth hormone receptor and expression of this hormone in the liver.**
- Since growth hormone is the main positive regulator of production of IGF-I in the liver, raised concentrations of insulin might increase circulating concentrations of IGF-I and increase growth-hormone stimulated synthesis of IGF-I in the liver.
- **But** results of studies have shown that individuals with **chronic hyperinsulinaemia** who are obese are characterised by **hyposomatropinaemia**, but have **circulating total concentrations of IGF-I that are similar to controls**.
- Conversely, although data are inconclusive, **suppression of IGFBP-1 by insulin might increase bioavailability of IGF-I, which could lead to greater inhibition of growth hormone release in the pituitary gland and a consequent reduction in production of IGF-I in the liver.**



## **Dalla transizione menopausale alla comparsa della sindrome metabolica**



## Dalla transizione menopausale alla comparsa della sindrome metabolica

- Nelle donne sopra i 45-50 anni, pur in assenza di cambiamenti dello stile di vita, sia in termini di attività fisica che del comportamento alimentare, si assiste ad un progressivo aumento del peso corporeo.

*Lovejoy JC. Int J Obes 2008 Jun; 32(6): 949-958*

- A cosa attribuire pertanto questo incremento ponderale e la diversa distribuzione del grasso, in specie nell'area addominale?
- La nostra storia clinica, prima della transizione menopausale, condiziona le modificazioni metaboliche che subentreranno con essa.
- Tuttavia, visto che i cambiamenti più marcati del peso e della distribuzione del grasso prendono luogo maggiormente nelle fasi peri o post-menopausali, è da ritenere che essi siano molto influenzati e/o dipendenti da delle modificazioni endocrinometaboliche specifiche di tale periodo.
- Il passaggio tra vita fertile e post-menopausa è caratterizzato da importanti cambiamenti dei livelli estrogenici, con fasi alternate di **iperestrogenismo e ipoestrogenismo e da un progressivo deficit progestinico**.

Sappiamo che un aumento del rapporto P/E2 ,tipico della fase luteale, induce l'**aumento della temperatura corporea di 0,4 °C**, questo comporta un aumento del dispendio energetico con elevazione del metabolismo basale di 200 kJ (circa 50 kcal) al giorno.

Dato che il 75% del dispendio energetico è dato dal metabolismo basale, una sua riduzione comporta di conseguenza un aumento del peso e in perimenopausa/menopausa la fase luteale è alterata o assente, pertanto non si ha la salita dei livelli di progesterone, manca il dispendio energetico tipico della fase luteale (**54 kcal per 14 giorni**) e ciò partecipa al progressivo aumento della massa grassa, da varie cause ma anche da non consumo.

Inoltre si è osservato che il BMI ha una correlazione inversa con il progesterone in fase luteale, nelle donne in perimenopausa con oligomenorrea.

*Cagnacci A. Fertil Steril 1997 Sep;68(3):421*

*Cagnacci A. Riv It Ost Gin 2008, 19: 840*

*Gambacciani M. Climacteric 1999, Mar 2,(1):37-44.*

*Santoro N. JCEM 2008 May; 93(5):1711-1721*

$$54 \times 12 \times 14 = 9000 \text{ kcal} = 1-1,5 \text{ kg/anno}$$

- Per quanto riguarda gli **estrogeni**, durante l'età fertile questi hanno un effetto **bifasico sul metabolismo glucidico**:
  - bassi livelli ( come da fase follicolare precoce) aumentano la sensibilità insulinica
  - alti livelli (come da fase follicolare tardiva) riducono la sensibilità all'insulina
- L'**iperestrogenismo relativo della fase perimenopausale causa un aumento della resistenza all'insulina, favorito dall'aumento del cortisolo e al decremento del DHEAS** (tipico con l'aging e la menopausa) che induce gluconeogenesi e favorisce a sua volta la resistenza insulinica.
- Il **GH**, che favorisce il metabolismo dei grassi, **diminuisce con l'ipoestrogenismo** e questo produce un aumento del grasso a carico dei visceri addominali  
A sua volta, con l'aumento del grasso viscerale e del peso si ha anche una facilitazione all'aumento progressivo della resistenza insulinica, dovuta anche al calo di **IGF-1**.

*Cagnacci A. et al. Riv It Ost Gin 2008, 19: 840*

*Genazzani AD. et al. Fertil Steril. 2003 Dec;80(6):1495-501*  
*Genazzani AD. et al. Drugs Aging. 2007;24(3):173-85.*

*Veldhuis JD et al. Endocrine 2003 Oct 22(1): 25-40*

## Ageing and somatopause

The third endocrine axis that gradually **declines during physiological ageing is the GH/IGF-1 axis.**

- Shortly after birth GH secretion is high and rapidly falls during the neonatal period. During puberty, GH secretion increases up to 3-fold, and the mass of GH secreted per burst increases 2- to 10-fold

*Martha et al., 1989, 1992*

- This phenomenon results in an important **increase in serum IGF-1 levels, thereby modulating linear growth.**

- Several studies have shown that human **ageing is associated with declining activity of the GH/IGF-1 axis.**

*Finkelstein et al., 1972*

*Rudman, 1985*

*Zadik et al., 1985*

- The decline in GH secretion begins, in both sexes, during the third decade and reaches a plateau during the seventh decade

*Ho and Hoffman, 1993*



## Ageing and somatopause

- The age-related decline of GH secretion is coupled with a reduction of both IGF-1 and its binding protein IGFBP-3

*Corpas et al., 1993*

- The mechanisms underlying the reduced GH secretion are not clear.
- Unbalanced secretion of hypothalamic GHRH and somatostatin into the portal circulation might be the cause.
- The pituitary remains responsive to direct stimulation by secretagogues, although some authors found a reduction in GH response to GHRH with increasing age

*Lang et al., 1987; Russell-Aulet et al., 2001*

- The age-dependent decrease in GH levels is paralleled by **changes in body composition** similar to those seen in people with GHD.
- **Muscle mass** falls by 1–1.5% from about age of 40 years onwards

*Young, 1988; Janssen et al., 2000*

- The reduction in muscle mass which occurs in normal ageing is coupled with an increase in fat mass; this **increase in fat mass** (predominantly intra-abdominal) is associated with increased cardiovascular risk factors and is negatively correlated with 24-h GH secretion

*Clasey et al., 2001*

- It is now well accepted that adipose tissue excess, particularly in the visceral compartment, is associated with **insulin resistance, diabetes, hypertension, prothrombotic and proinflammatory states, and cardiovascular diseases**

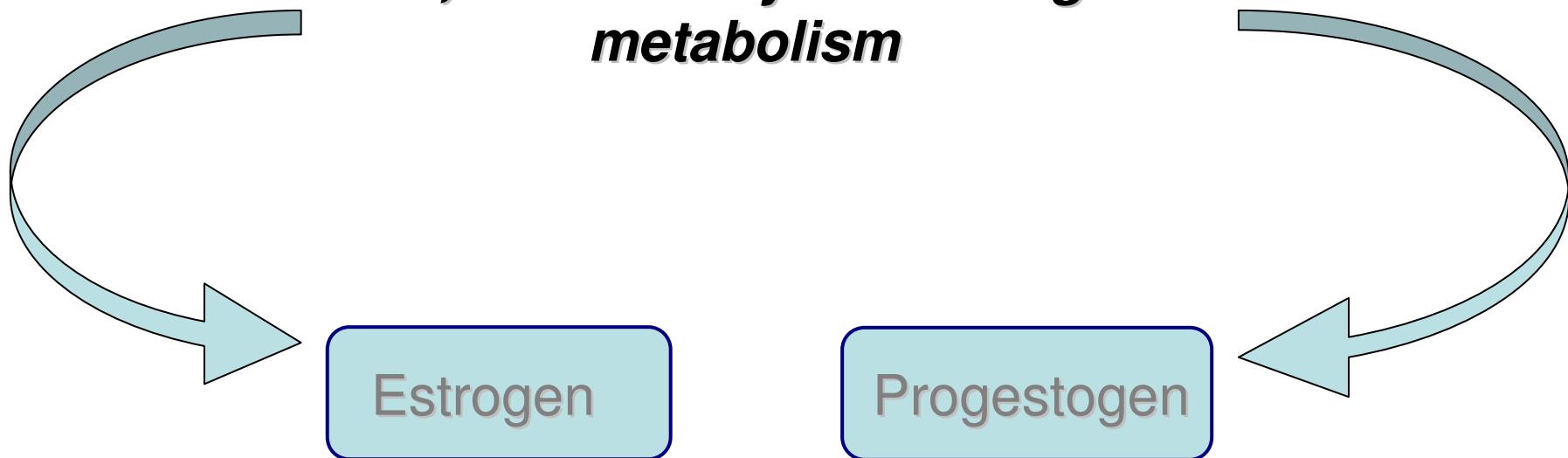
*Hotamisligil et al., 1993; Katsuki et al., Juge-Aubry et al., 2005*

- Many studies have correlated cross-sectional data with serum IGF-1 levels in ageing populations, aiming to demonstrate that **higher IGF-1 levels correlate with health status**

*Kalmijn et al., 2000*



## ***HRT/CO, GH/IGF-1 system and glucose metabolism***



## Gli estrogeni naturali

17 $\beta$  estradiolo per os  
micronizzato  
emiidrato  
17 $\beta$  estradiolo  
transdermico  
transcutaneo  
transnasale  
Estrogeni equini  
Estradiolo valerato  
Estrogeni esterificati  
Estrogeni coniugati  
Estriolo

## L' estrogeno sintetico

Etinilestradiolo

Attività antiovulatoria alla dose  
di 0.02 ➔ 0.05 mg / die

Emivita: 26+/-7 ore ➔  
mono somministrazione

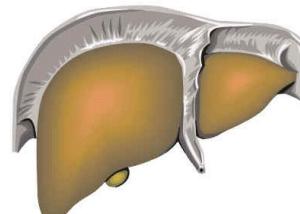
## ESTROGENI NATURALI vs SINTETICI

### NATURALI ORALI vs SINTETICI

MINORE EFFETTO ESTROGENICO

EFFETTO PIU' FISIOLOGICO  
metabolico e estrogenico

- Effetto del primo passaggio epatico
  - $\rightarrow E_1 > E_2$
  - Potenza di  $E_1 <$  potenza di  $E_2$



NATURALI NON  
ORALI vs orali

MINORE INIBIZIONE IPOTALAMO -  
IPOFISARIA

# La Classificazione cronologica

- I generazione
  - noretisterone
  - noretinodrel
  - linestrenolo
- II generazione
  - norgestrel
  - levonorgestrel
- III generazione
  - gestodene
  - desogestrel
  - norgestimate



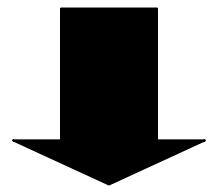
# Classificazione

- *DERIVATI DEL PROGESTERONE NATURALE*
- *DERIVATI DEL 17-IDROSSIPROGESTERONE*
- *DERIVATI DEL 19-NORTESTOSTERONE*
- *DERIVATI DEL 19-NORPROGESTERONE*
- *DERIVATI DELL'α-SPIRONOLATTONE*

PROGESTERONE	DIIDROGESTERONE MEDROGESTONE
17 IDROSSI PROGESTERONE	MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO CIPROTERONE ACETATO CLORMADINONE ACETATO MEGESTROLO ACETATO
19 NOR PROGESTERONE	NOMEGESTROLO ACETATO TRIMEGESTONE NESTORONE PROMEGESTONE
19 NOR TESTOSTERONE	<b>I CLASSE</b> NORETISTERONE ACETATO ETINODIOLO DIACETATO NORETINODREL <b>II CLASSE</b> LEVONORGESTREL <b>III CLASSE</b> NORGESTIMATE → NORELGESTROMINA DESOGESTREL → ETONOGESTREL GESTODENE DIENOGEST (* IBRIDO)
SPIRONOLATTONE	DROSPIRENONE

- 
- *Tutti i progestinici si legano al PR e hanno azione a livello endometriale*
  - *ma ogni progestinico ha un peculiare profilo di attività sugli altri organi bersaglio*

- EFFETTI SUL RECETTORE PROGESTINICO (PR)
- EFFETTO SUL RECETTORE ANDROGENICO (AR)
- EFFETTO SUL RECETTORE ESTROGENICO (ER)
- EFFETTO SUL RECETTORE GLUCOCORTICOIDE (GR)
- EFFETTO SUL RECETTORE MINERALCORTICOIDE (MR)



*Gli effetti dei progestinici sono correlati non solo al loro legame con il PR ma anche a quello con gli altri recettori steroidei (ER, AR, GR, MR)*

# Selettività d'azione

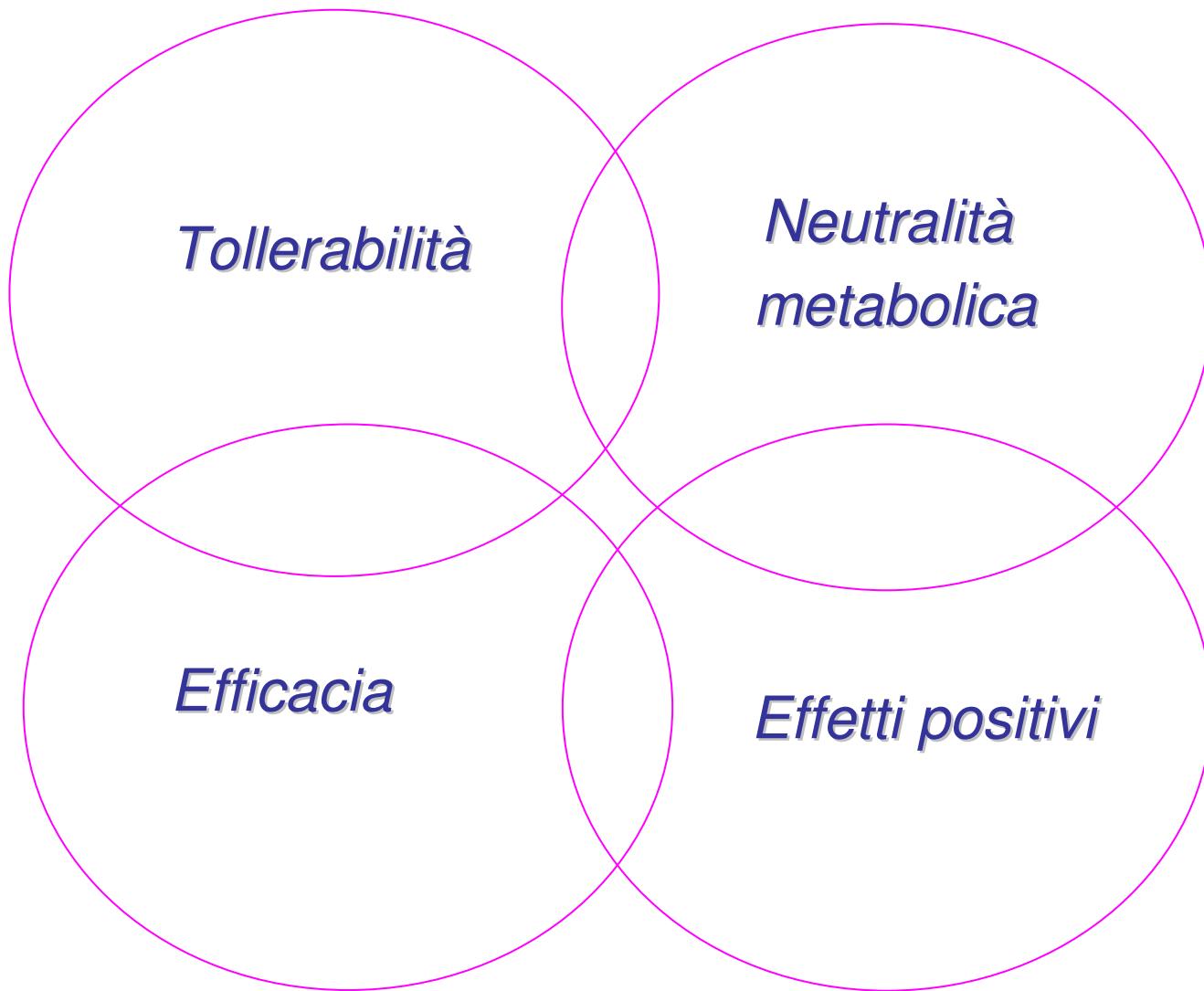
PROGESTINICO	Progesto- genico	Anti- gonodo- tropo	Anti- estro- genico	Estro- genico	Andro- genico	Anti- andro- genico	Gluco- corti- coide	Anti- mineral corticoide
Progesterone	+	+	+	-	-	±	+	+
Didrogestrone	+	-	+	-	-	±	-	±
Medrogestone	+	+	+	-	-	±	-	-
<b>Derivati del 17alfa- Idrossiprogesterone</b>								
Clormadinone acetato	+	+	+	-	-	+	+	-
Ciproterone acetato	+	+	+	-	-	++	+	-
Megestrolo acetato	+	+	+	-	±	+	+	-
Medrossiprogesterone acetato	+	+	+	-	±	-	+	-
<b>Derivati del 19-Norprogesterone</b>								
Nomegestrolo acetato	+	+	+	-	-	±	-	-
Promegestone	+	+	+	-	-	-	-	-
Trimegestone	+	+	+	-	-	±	-	±
<b>Derivati dello Spirolattone</b>								
Drospirenone	+	+	+	-	-	+	-	+
(+ ) efficace; (±) poco efficace								
<b>Derivati del 19-Nortestosterone</b>								
Noretisterone	+	+	+	+	+	-	-	-
Linestrenolo	+	+	+	+	+	-	-	-
Noretinodrel	±	+	±	+	±	-	-	-
Levonorgestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Norgestimate	+	+	+	-	+	-	-	-
Etonogestrel	+	+	+	-	+	-	-	-
Gestodene	+	+	+	-	+	-	+	+
Dienogest	+	+	±	±	-	+	-	-

(+) efficace; (±) poco efficace; (-) non efficace

modificata da Schindler et al

- 
- Mantenimento del controllo sulla emorragia da sospensione
  - Minime o assenti reazioni metaboliche a carico del composto
  - Assenza di formazione di metaboliti biologicamente attivi o prodotti secondari e con alterati effetti farmacologici

# Requisiti del progestinico ideale



# Metabolismo lipidico

LDL, IDL, VLDL



HDL

IMPLICATE NELLA FORMAZIONE DELLE PLACCHE  
ATEROMASICHE REGOLANDO:

- lo sviluppo delle cellule schiumose
- la funzione endoteliale
- i prodotti di adesione vascolare
- l'interazione con i macrofagi

- TRASPORTO DEL COLESTEROLO AL FEGATO DAL DISTRETTO VASALE DOVE VIENE METABOLIZZ.
- EFF. + SULLA FUNZ. ENDOTELIALE E SULLA REGOLAZIONE DEL SIST. TROMBOSSANO-PROSTACICLINE



EFFETTO ATEROGENICO



↑ RISCHIO DI IMA E ICTUS



EFFETTO PROTETTIVO



↓ RISCHIO DI IMA E ICTUS

# Effetti di E e P sul metabolismo lipidico

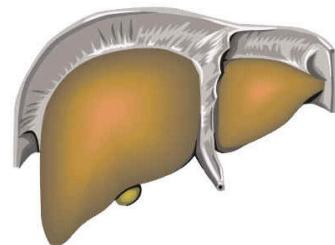
*Componente  
estrogenica*

*Componente  
progestinica*

*In genere hanno azione  
opposta sul metabolismo  
lipidico*

# Componente estrogenica

↑ sintesi  
**apoproteina A1**  
(principale fraz. proteica x  
la sintesi dell'HDL)



↑ sintesi TG e  
delle Lp ricche di  
**grassi (VLDL)** (ma  
in presenza di elevati livelli  
di HDL l'↑ dei TG è senza  
effetto)

↓ attività della  
**lipasi epatica**  
(enzima deputato al  
catabolismo delle HDL)

↑ HDL  
**CIRCOLANTI**

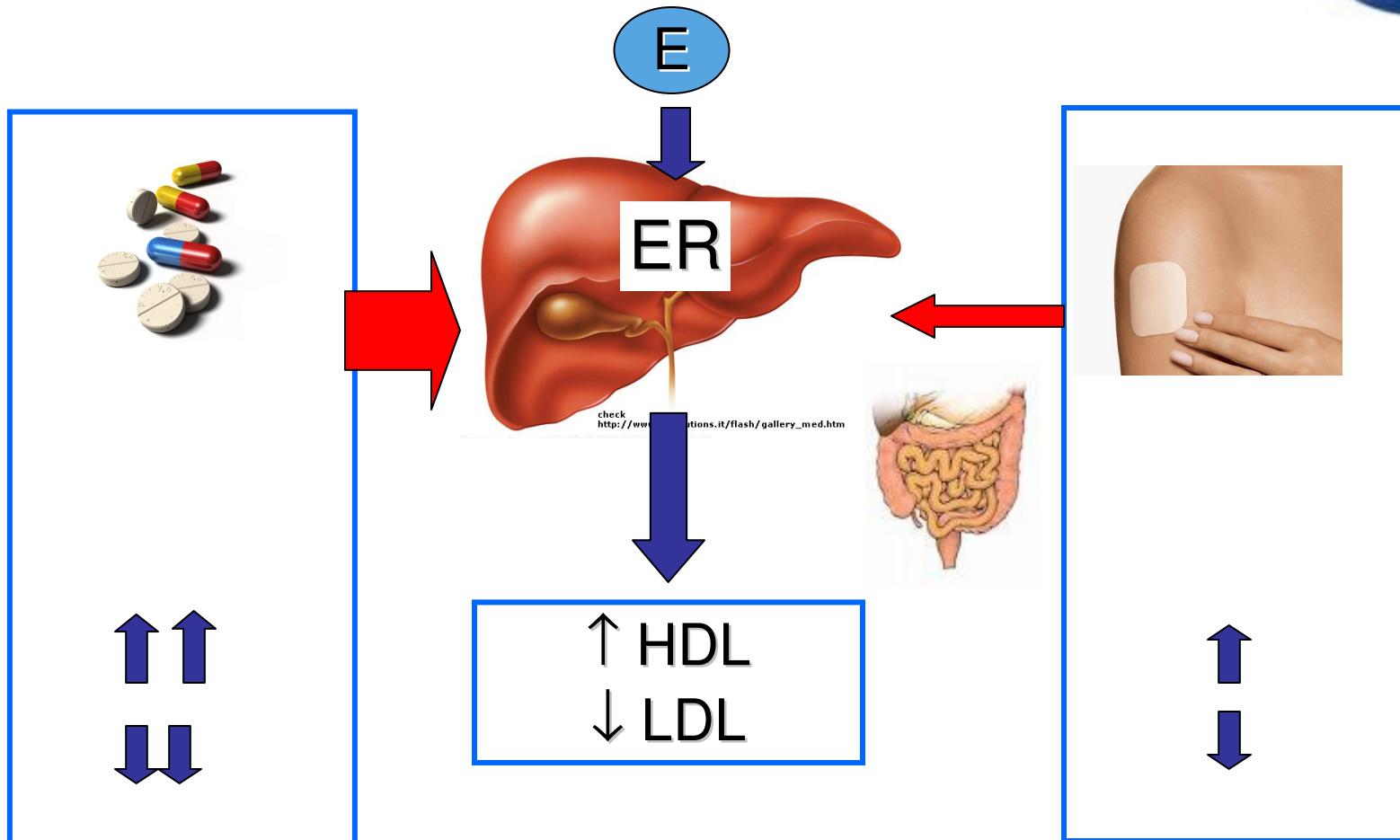
↑ rapporto  
**HDL/LDL**  
**CIRCOLANTI**

**Effetto  
protettivo x  
patologia CV**

A LIVELLO  
PERIFERICO →

↑ recettori x le  
**LDL** e una loro >  
catabolizzazione

# Via di somministrazione



LA VIA **TRANSDERMICA** E' ASSOCIATA AD UN MINOR FAVOREVOLE IMPATTO SUL METABOLISMO LIPIDICO

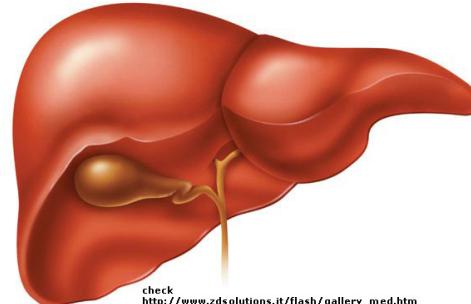
vs VIA ORALE



## *Componente progestinica*

- *Antagonizza l'effetto metabolico indotto dagli estrogeni*
- *I progestinici con residua attività androgenica esercitano un maggiore antagonismo*

# Attività androgenica dei progestinici e metabolismo lipidico



↓ sintesi apoproteina A1 (principale fraz. Proteica x la sintesi dell'HDL)

↓ sintesi TG e delle VLDL

↑ attività della lipasi epatica  
(enzima deputato al catabolismo delle HDL)

↓ HDL CIRCOLANTI

↓ rapporto HDL/LDL CIRCOLANTI

A LIVELLO PERIFERICO →

↓ recettori x le LDL diminuendone la catabolizzazione

- Effetto aterogenico
- Effetto dose-dipendente

## Attività androgenica dei vari progestinici

- residua azione androgenica *per i vecchi derivati del 19-nortestosterone*, quali il Noretisterone acetato, il Norgestrel e il Levonorgestrel
- minima per Gestodene e Desogestrel
- privi di azioni androgenica *i derivati del progesterone* (Didrogestrone...) e quelli *del 19-norprogesterone* (Nomegestrolo acetato...)
- senza azione androgenica e con possibile azione antiandrogenica *sono i derivati del 17 idrossiprogesterone* (Medrogestone, Ciproterone A, Clormadinone A)
- senza azione androgenica e con azione antiandrogenica *il derivato dello spironolattone*, il Drosipренone

# CO HRT e metabolismo lipidico



*Componente  
estrogenica*

*Componente  
progestinica*

Le modificazioni dell'assetto lipidico indotte dagli EP sono la conseguenza dell' equilibrio estro-androgenico presente all'interno della formulazione

# Progestinici privi di azione androgenica o ad azione anti androgenica

↑ RAPPORTO HDL/LDL

BASSO IMPATTO SUL  
METABOLISMO LIPIDICO

CIPROTERONE AC.

DIANE  
CLIMEN...

DROSPIRENONONE

YASMIN  
ANGELIQ..

CLORMADINONE AC.

BELARA



## Progesterinici ad azione antiandrogenica

- *CIPROTERONE ACETATO (CPA)*
- *DIENOGEST (DNG)*
- *DROSPIRENONE (DRSP)*
- *CLORMADINONE ACETATO (CMA)*

# Metabolismo glucidico

INSULINA  
↓

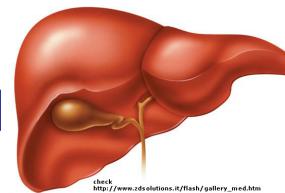
IPOGLICEMIZZANTE



GLUCAGONE  
↓

IPERGLICEMIZZANTE

↑ GLICOGENO SINTESI



↑ GLICOGENOLISI  
↑ GLUCONEOGENESI

↑ GLICOGENO SINTESI  
↑ TRASPORTO DI GLU

MUSCOLO  
SCHELETRICO

NO  
EFFETTI



ASSUNZIONE DI GLU E  
LIPOGENESI

ADIPOCITA

AZIONE  
LIPOLITICA

# Effetti di estrogeni e progestinici sul metabolismo glucidico

*Componente  
estrogenica*

- Inibisce la secrezione di glucagone
- Aumento del rapporto insulina/glucagone

*Componente  
progestinica*

- Riduce la sensibilità insulinica periferica
- Iperinsulinemia compensatoria



# Progestinici ad attività androgenica

↓ SENSIBILITA'  
ALL'INSULINA

IPERINSULINEMIA

Effetto dose-dipendente

LEVORNEGESTREL

NORETISTERONE AC.

# Progestinici privi di azione androgenica o ad azione anti androgenica

NON INDUCONO EFFETTI  
NEGATIVI SUL CONTROLLO  
GLICEMICO

CIPROTERONE AC.

DIANE  
CLIMEN...

DROSPIRENONE

YASMIN  
ANGELIQ..

CLORMADINONE AC.

BELARA

## Estrogen

- Estrogens regulate the **metabolic effects of GH** at many levels

*Leung et al., 2004*

- The liver represents a major site of regulatory interaction at which **estrogens inhibit GH biological effects** in a dose-dependent fashion.
- This evidence came from clinical observation showing that the route of administration was a major determinant of the effect of estrogens in impairing the metabolic actions of GH, and that estrogens influence the responsiveness to GH replacement therapy in GHD adults

*Span et al., 2000*

- Data reporting estrogen effects on GH/IGF-1 in women demonstrate that estrogen treatment **enhances GH secretion, but this action was accompanied by variable and even suppressive effects on circulating IGF-1**

*Moll et al., 1986*

*Mauras et al., 1990*

- When administered orally, the liver is exposed to supraphysiological estrogen concentrations that **inhibit IGF-1 production**, an effect that was not observed after administration via parenteral route.

*De Lignieres et al., 1986; Weissberger et al., 1991*

## Estrogen

- The first-pass effect tends to **suppress the production of IGF-1** from the liver by inhibiting IGF-1 mRNA expression

*Leung et al., 2004*

- Moreover, the **liver is a major source of GH-binding protein (GHBP)** which binds circulating GH. This binding alters the distribution and pharmacokinetics of GH and modulates GH biological action.

*Baumann, 2001*

- Thus, oral estrogen treatment in post-menopausal women lowers circulating IGF-1 by acting directly at the liver level and, indirectly, by **increasing GHBP** which blunts GH action at the tissue level

*Lim et al., 1990; Weissberger et al., 1991*

- The increase in GH secretion induced by oral estrogen might also be due to a **reduction of IGF-1 feedback inhibition**.

- **These estrogen-mediated effects on the GH/IGF-1 axis are absent with physiological replacement doses administered transdermally.**



## Progestogen

- The impact of progestogen (co-administered with estrogens to oppose the stimulatory effect of estrogens on the endometrium) on the GH/IGF-1 axis revealed little impact on the effects of estrogen on IGF-1, although **different types of progestogens showed dissimilar effects on IGF-1 levels these effects being related to the androgenic properties of the drugs**

*Campagnoli et al., 2003*

*Nugent et al., 2003*

- In contrast, progestins **devoid of androgenic properties** did not interfere with IGF-1 hepatic synthesis

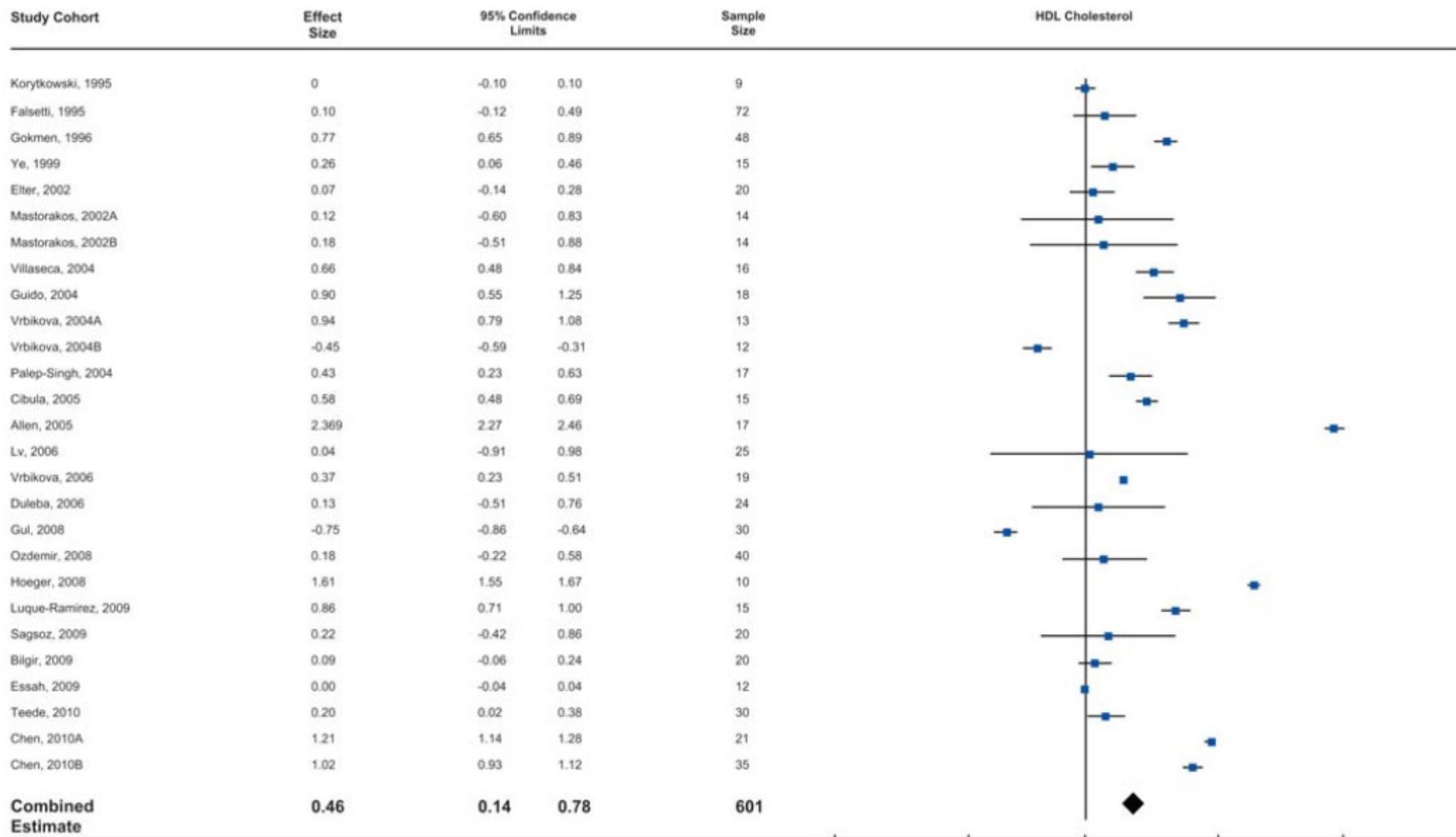
*Sonnet et al., 2007*

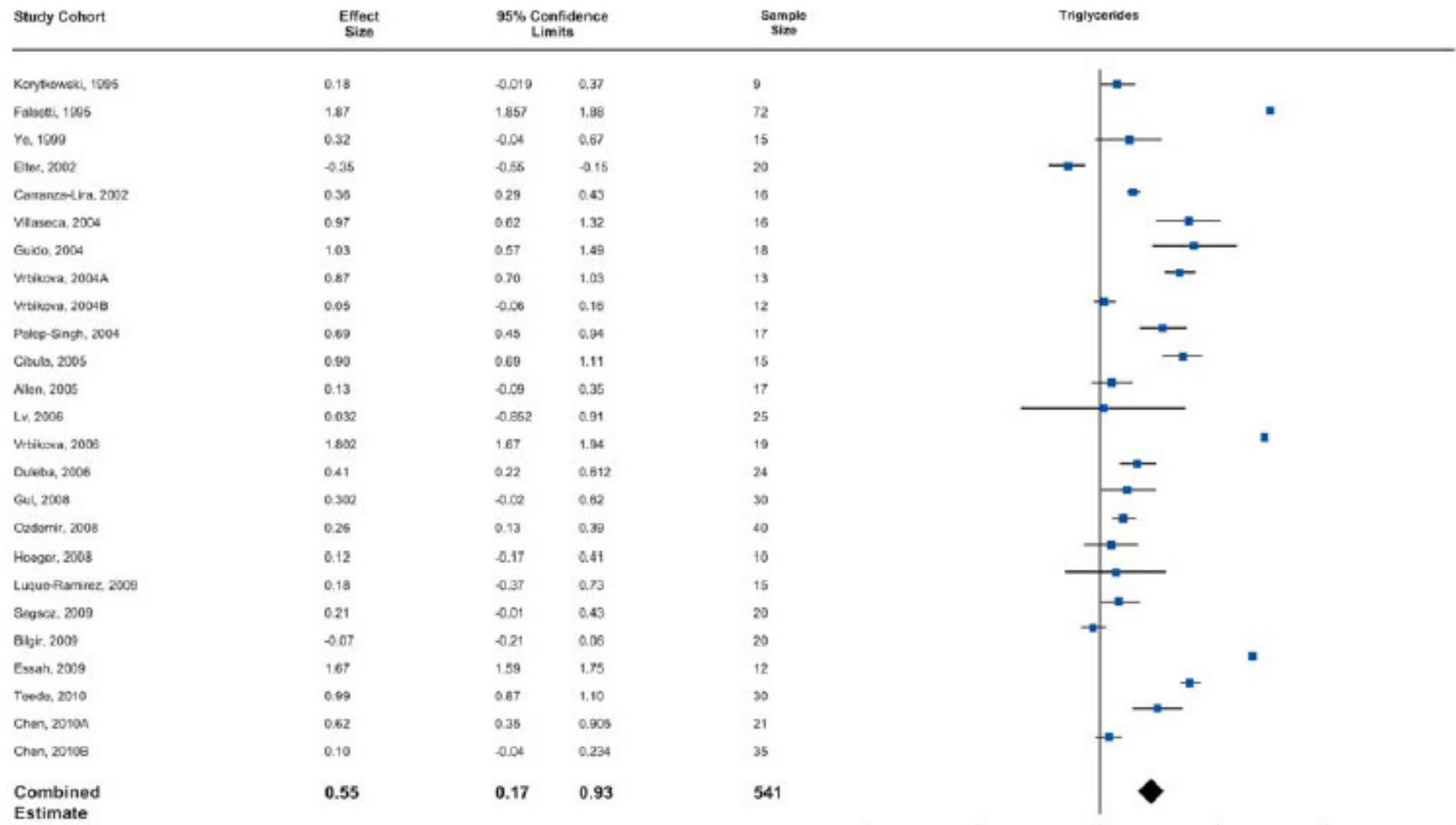
- Moreover, a standard estroprogestin post-menopausal therapy with a non-androgenic progestogen **still enhanced the GH response** to provocative stimuli

*Villa et al., 2008*

# **The association between the combined oral contraceptive pill and insulin resistance, dysglycemia and dyslipidemia in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of observational studies**

Ilana J. Halperin<sup>1,\*</sup>, Shoba Sujana Kumar<sup>1</sup>, Donna F. Stroup<sup>2</sup>,  
and Sheila E. Laredo<sup>1</sup>





### **•Fasting glucose**

OC use was not associated with change in fasting glucose ( $P \geq 0.69$ ).  
The 29 cohorts had significant heterogeneity ( $Q = 0.001$ ,  $I^2 = 96.7\%$ ).

### **•Fasting insulin**

OC use was not associated with change in fasting insulin ( $P \geq 0.07$ ). The 33 cohorts were homogenous. When fair and poor-quality studies were removed, the lack of association persisted. Subgroup and meta-regression analyses were not significant.

### **•Fasting glucose to insulin ratio**

OC use was not associated with change in G0/I0 ( $P \geq 0.41$ ).  
Univariate meta-regression suggested that as average BMI of the women in the study increased, the association between G0/I0 and OC was stronger ( $P \leq 0.009$ ).

### **•HOMA-IR**

OC use had no association with HOMA-IR ( $P \geq 0.45$ ) for 11 cohorts with significant heterogeneity ( $Q = 0.001$ ,  $I^2 = 92\%$ ).



## **•Implications for future research**

- As PCOS is the most common endocrine disorder of young women and OC is often offered to control menstrual and hyperandrogenic symptoms, **further research is needed to clarify the effects of this medication on long-term metabolic outcomes.**
- Specifically, **the use of an oral glucose tolerance test** before and after a reasonable duration of OC use may prove beneficial in detecting subtle, clinically relevant, changes in metabolism and should be used in future studies (Legro et al., 1999).
- Standardization of IR measurements** will further help to clarify the effect of the OC on the metabolic profile of women with PCOS.



## **Steroidal contraceptives: effect on carbohydrate metabolism in women without diabetes mellitus (Review)**

Lopez LM, Grimes DA, Schulz KF



**THE COCHRANE  
COLLABORATION®**

*The Cochrane Library 2012, Issue 4*



## •Summary of main results

- Hormonal contraceptives do not cause clinically important changes in carbohydrate metabolism in women without diabetes.
- In the trials that analyzed change, the amount of change was generally small.
- When newer formulations were compared with other COCs, including 'standard' pills like levonorgestrel 150 µg plus EE30 µg, few differences were noted in the measures of carbohydrate metabolism.
- However, no trial was placebo-controlled, which is not unusual for contraceptive studies due to ethical concerns.



## **Implications for practice**

- Current evidence **suggests no major differences** in carbohydrate metabolism between different hormonal contraceptives in women without diabetes.
- **Most effects seemed to be limited**, yet not consistent across the types of contraceptives studied.
- We cannot make **strong statements due to having few studies** that compared the same types of contraceptives.
- However, **we still know very little about women at risk for metabolic problems due to being overweight or obese**. Most of the women in these trials were healthy and of normal weight.

**Route of administration of contraceptives containing desogestrel/etonorgestrel and insulin sensitivity: a prospective randomized study.**

*Cagnacci A. et al. Contraception 2009 Jul;80(1):34-9.*

- Data indicate that in contrast to OC use, vaginal contraception with the ring does not deteriorate SI.
- The vaginal ring may represent an appropriate choice for long-term contraception in women at risk for developing diabetes mellitus or metabolic syndrome

**Insulin sensitivity and lipid metabolism with oral contraceptives containing chlormadinone acetate or desogestrel: a randomized trial.**

*Cagnacci A. et al. Contraception 2009 Feb;79(2):111-6.*

- The present study confirms that DSG, even when associated with low EE dose, decreases SI.
- EE/CMA does not deteriorate SI and induces a favorable lipid profile.



# Fertility and Sterility.



## Low-dose estrogen and drospirenone combination: effects on glycoinsulinemic metabolism and other cardiovascular risk factors in healthy postmenopausal women

*Paola Villa, M.D.,<sup>a</sup> Rosanna Suriano, M.D.,<sup>a</sup> Luigi Ricciardi, M.D.,<sup>a</sup> Valeria Tagliaferri, M.D.,<sup>a</sup> Simona De Cicco, M.D.,<sup>a</sup> Pasquale De Franciscis, M.D.,<sup>b</sup> Nicola Colacurci, M.D., Ph.D.,<sup>b</sup> and Antonio Lanzone, M.D., Ph.D.<sup>a,c</sup>*

*In press*

## Neutralità metabolica

Main clinical, hormonal, and glycoinsulinemic features of the studied patients at baseline and after 6 months of E<sub>2</sub>/drospirenone treatment (group A) or placebo (group B).

Parameter	Group A		Group B	
	Baseline	After 6 mo	Baseline	After 6 mo
PAS (mm Hg)	134 ± 21.5	130 ± 20.3	128 ± 18.6	132 ± 15.4
PAD (mm Hg)	91 ± 14.8	89 ± 16.7	93 ± 12.4	92 ± 20.5
E <sub>2</sub> (pg/mL)	13 ± 3.58	49.3 ± 23.80 <sup>a</sup>	12.40 ± 3.82	11.00 ± 1.73
T (ng/mL)	0.34 ± 0.31	0.16 ± 0.09 <sup>b</sup>	0.28 ± 0.09	0.26 ± 0.15
SHBG (nmol/L)	43.6 ± 9.82	71.5 ± 29.02 <sup>a</sup>	46.6 ± 16.2	44.6 ± 12.1
FAI	0.58 ± 0.31	0.25 ± 0.16 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.52	0.59 ± 0.28
FSH (mUI/mL)	96.4 ± 27.87	25.1 ± 20.41 <sup>a</sup>	86.4 ± 19.4	88.5 ± 21.5
LH (mUI/mL)	39.9 ± 7.04	12.1 ± 9.95 <sup>a</sup>	36.2 ± 8.8	41.3 ± 9.1
Fasting glucose (mg/dL)	90.67 ± 7.55	88.33 ± 5.98	90.6 ± 6.90	94.12 ± 8.80
Fasting insulin (μUI/mL)	7.38 ± 3.84	7.20 ± 2.48	7.22 ± 2.33	8.47 ± 1.53
Fasting c-peptide (ng/mL)	2.25 ± 0.92	2.22 ± 0.26	2.21 ± 0.35	2.37 ± 0.31
Metabolic index	6.48 ± 3.23	6.98 ± 3.30	6.45 ± 3.25	5.37 ± 3.19
HOMA-IR	1.70 ± 1.01	1.59 ± 0.57	1.65 ± 0.68	2.03 ± 0.51
HOMA-B	93.38 ± 29.23	92.58 ± 34.64	92.46 ± 27.8	91.32 ± 24.50

Note: PAS = systolic arterial pressure; PAD = diastolic arterial pressure; FAI = free androgens index.

<sup>a</sup> P<.01 vs. baseline.

<sup>b</sup> P<.05 vs. baseline.

Lipid features of the studied patients at baseline and after 6 months of E<sub>2</sub>/drospirenone treatment (group A) or placebo (group B).

Parameter	Group A		Group B	
	Baseline	After 6 mo	Baseline	After 6 mo
Total cholesterol (mg/dL)	236 ± 16.60	214.33 ± 17.07 <sup>a</sup>	238.6 ± 25.64	229.5 ± 12.53
Triglycerides (mg/dL)	109 ± 40.46	121.83 ± 27.94	118.65 ± 48.56	126.68 ± 39.47
HDL (mg/dL)	54 ± 11.61	59.33 ± 9.07	53.40 ± 14.8	40.33 ± 5.51
LDL (mg/dL)	152.17 ± 7.68	130.67 ± 19.76 <sup>a</sup>	152.45 ± 10.56	155.58 ± 4.58
Lipoprotein (a) (mg/dL)	12.50 ± 8.98	7.67 ± 4.18	13.60 ± 7.56	14.33 ± 7.77
Apolipoprotein A1 (mg/dL)	169.60 ± 38.75	192.67 ± 42.42	165.0 ± 34.56	150.56 ± 15.68
Apolipoprotein B (mg/dL)	132.60 ± 10.95	111 ± 15.13 <sup>a</sup>	133.60 ± 29.84	128.0 ± 10.58
NEFA (mEq/L)	0.36 ± 0.05	0.26 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.36 ± 0.09	0.32 ± 0.11

<sup>a</sup> P<.05 vs. baseline.

Villa. E<sub>2</sub>/drospirenone therapy in menopause. *Fertil Steril* 2010.



## Take home message

- Bassi dosaggi di estrogeni non alterano il metabolismo glucidico
- La via di somministrazione transdermica, priva dell'effetto di primo passaggio, non altera la SI, ma perde gli effetti positivi sul metabolismo lipidico
- Progestinici privi di attività androgenica o addirittura ad attività antiandrogenica non alterano la sensibilità insulinica
- **Nella paziente a rischio di sindrome metabolica in previsione di terapie prolungate occorre una scrupolosa scelta del preparato a minor impatto metabolico**
- Personalizzazione della terapia ormonale



...Grazie...