



**Congresso Nazionale AGICO
Ostetricia e Ginecologia 2023
Ferrara 05.06.Maggio 2023**

**ASSOCIAZIONE TRA I DIFFERENTI
INOSITOLI
E RISULTATI CLINICI NELLA PCOS**

**Dott. Demetrio Costantino
Responsabile M.O.
Salute Donna Aziendale
Azienda USL Ferrara**

SINDROME DELL'OVAIO POLICISTICO



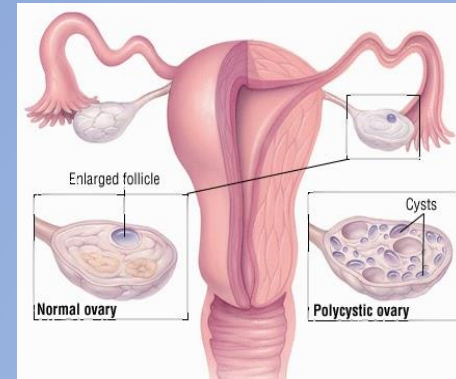
La sindrome dell'ovaio policistico (Polycystic Ovarian Syndrome: PCOS) è una sindrome complessa caratterizzata da un quadro anatomopatologico costituito da ovaie aumentate di volume e micropolicistiche e da un quadro clinico caratterizzato da:

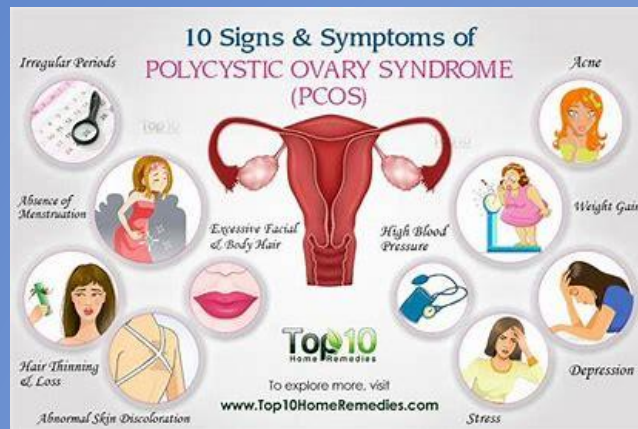
ALTERAZIONI METABOLICHE:

- obesità
- sindrome metabolica
- dislipidemia
- ipertensione
- intolleranza glucidica
- diabete

ALTERAZIONI ENDOCRINE:

- Iperandrogenismo
(acne, irsutismo, alopecia)
- disordini del ciclo
mestruale
- ovaio policistico
- Infertilità



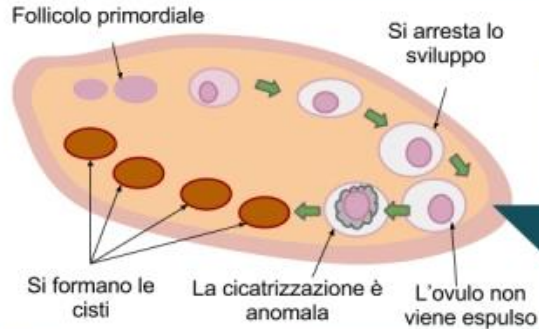
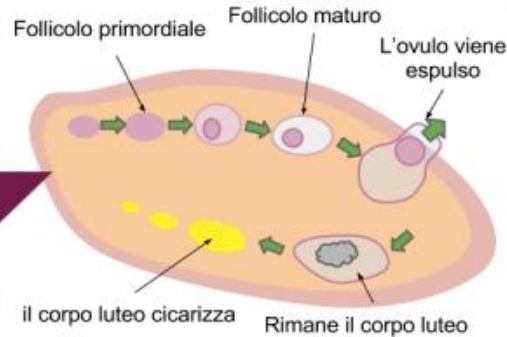


- Alterazione endocrina più comune durante gli anni della vita riproduttiva
- Si riscontra nel 10% delle donne in età fertile
- E' presente nel 75% circa delle donne con problemi di ovulazione.
- E' la causa principale della infertilità anovulatoria
- E' responsabile del 90% dei quadri di iperandrogenismo

Cos'è e come si presenta un **ovaio policistico**:

Ovaio normale:

Il follicolo giunto a maturazione, viene espulso con l'ovulazione e può essere fecondato.



Ovaio policistico:

il follicolo non completa lo sviluppo, si ha assenza di ovulazione e si formano cisti diffuse nell'ovaio.

L'ovaio, "rallentato" dalla presenza degli androgeni, non riesce ad assolvere regolarmente la follicologenesi.

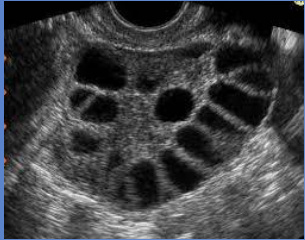
Viene, così, alterata l'ovulazione e dunque la liberazione dell'ovocita.

LE CONSEGUENZE SONO RISCOINTRABILI A TRE LIVELLI: ORMONALE, ECOGRAFICO E CLINICO

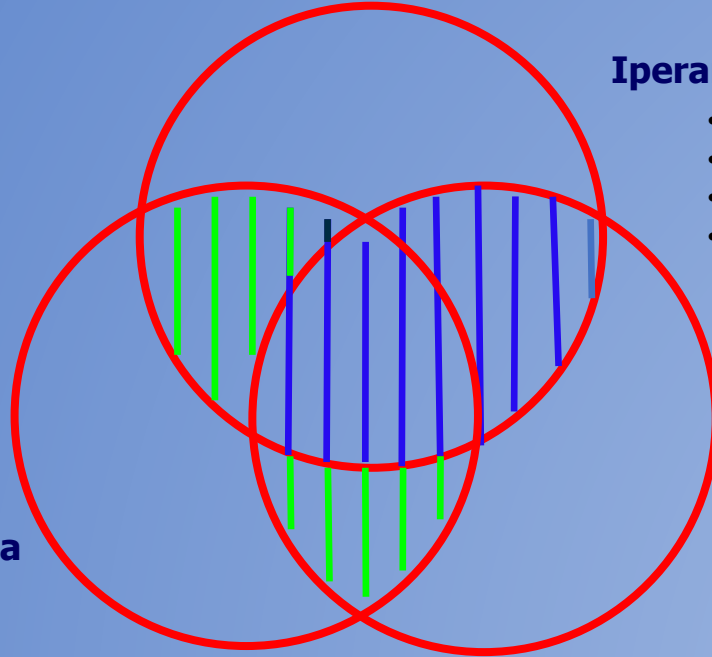


ESHRE/ASRM GUIDE LINES CRITERI DIAGNOSTICI PCOS 2004

PCOS



Ovaie MPCO all'ecografia



Iperandrogenemia

- irsutismo
- acne
- distribuzione maschile dei peli
- alopecia

Oligo/anovulazione

- oligomenorrea
- amenorrea
- metrorragie

Sono necessari almeno due dei tre criteri per la diagnosi dopo l'esclusione di altre cause
note di iperandrogenismo e amenorrea

PCOS

DIFFERENT SIDE OF THE SAME DISEASE

Che PCOS sei?

	Fenotipo A	Fenotipo B	Fenotipo C	Fenotipo D
Disturbi del ciclo mestruale	Presente	Presente	Assente	Presente
Iperandrogenismo e irsutismo	Presente	Presente	Presente	Assente
Ovaio policistico (PCO)	Presente	Assente	Presente	Presente



ISRN Endocrinol. 2012



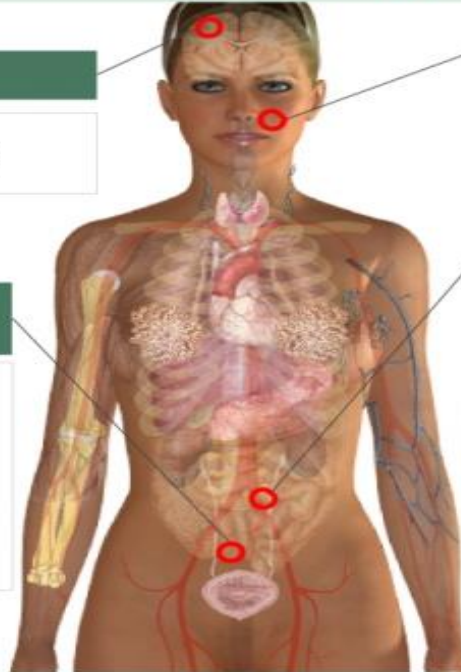
Sintomi dell' ovaio policistico:

PSICHE

- * Ansia e depressione

GENITALI

- * Cicli mestruali irregolari o assenti
- * Infertilità
- * Aborto ricorrente



VISO

- * Acne

ADDOME

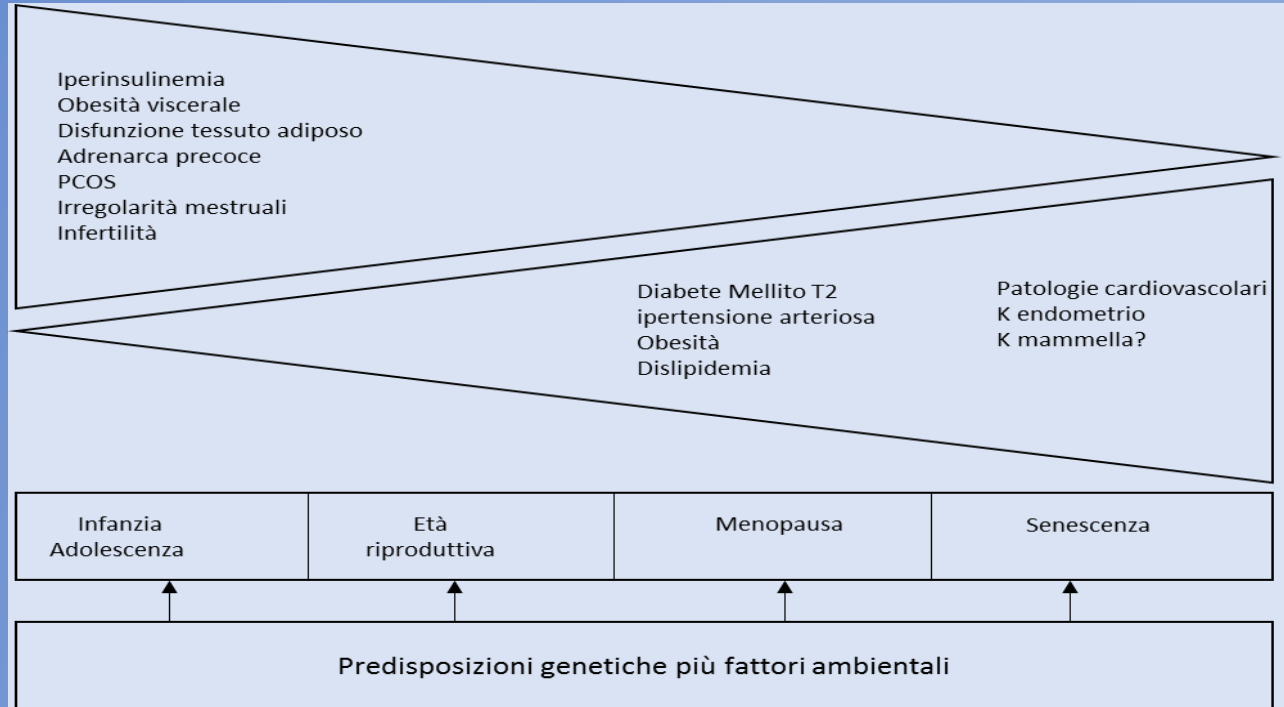
- * Dolore al basso ventre

SISTEMICI

- * Aumento di peso
- * Eccesso di peluria

PCOS: NELLE DIVERSE FASI DELLA VITA

Nel corso della vita la PCOS sembra attraversare varie fasi:

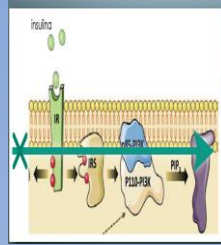
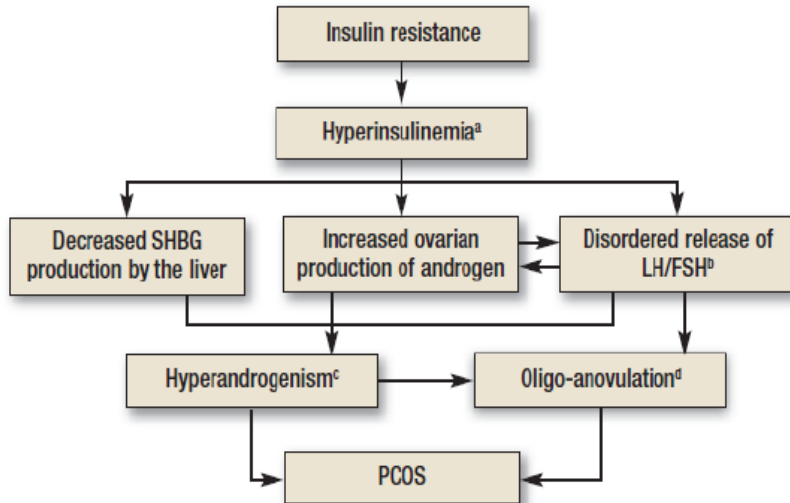


Nel 70-80% delle pazienti con PCOS vi è resistenza insulinica

La funzionalità ovarica è influenzata dall'insulina: i recettori per questo ormone sono presenti sull'ovaio e una volta attivati determinano l'aumento di produzione di androgeni

Approfondimento schematico degli effetti dell'insulino resistenza:

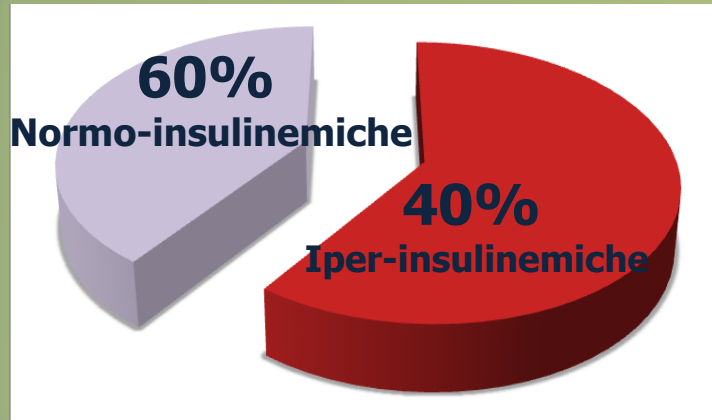
Figure Insulin Resistance, Hyperinsulinemia, Oligo-Anovulation, and PCOS



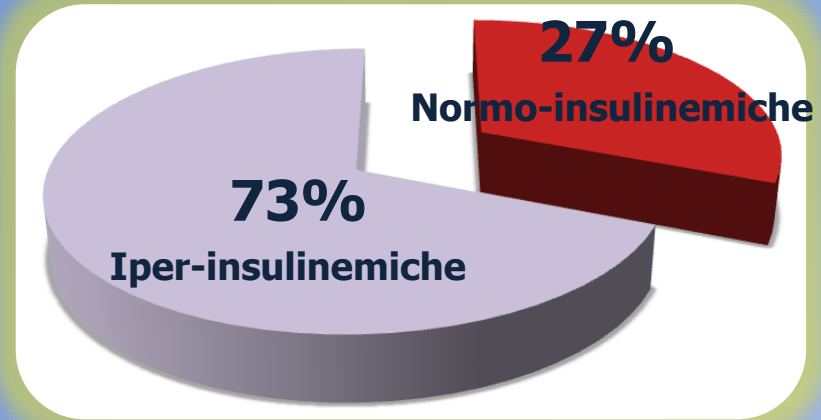
L'iperinsulinemia secondaria all'insulino resistenza determina:

1. ipersecrezione di androgeni
2. diminuzione del sex hormone-binding globulin (SHBG)
3. Disordine nel rilascio delle gonadotropine LH (ormone luteinizzante) e FSH (ormone follicolo stimolante);

Hyperinsulinemia prevalence in PCOS women



36% not obese

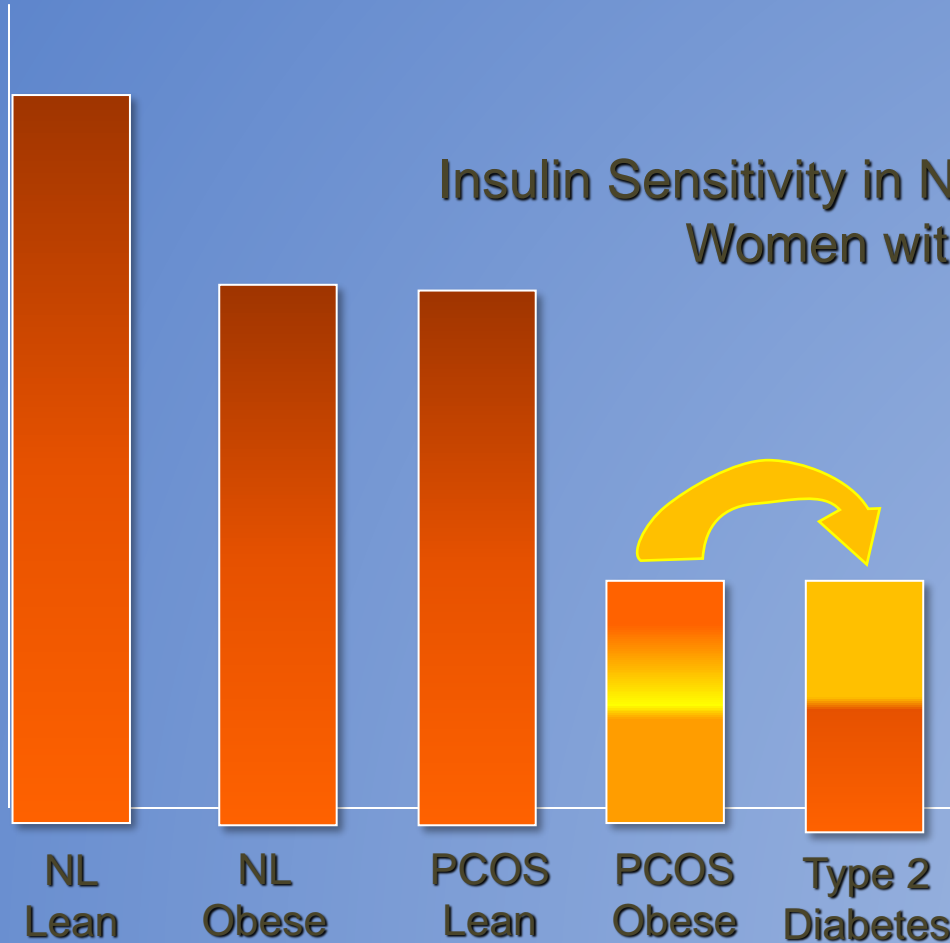


64% obese

L'insulina resistenza e l'iperinsulinemia compensatoria è presente in circa il 65–70% delle donne con PCOS, ➔ 70–80% donne obese (BMI > 30) e 20–30% normopeso (BMI < 25)

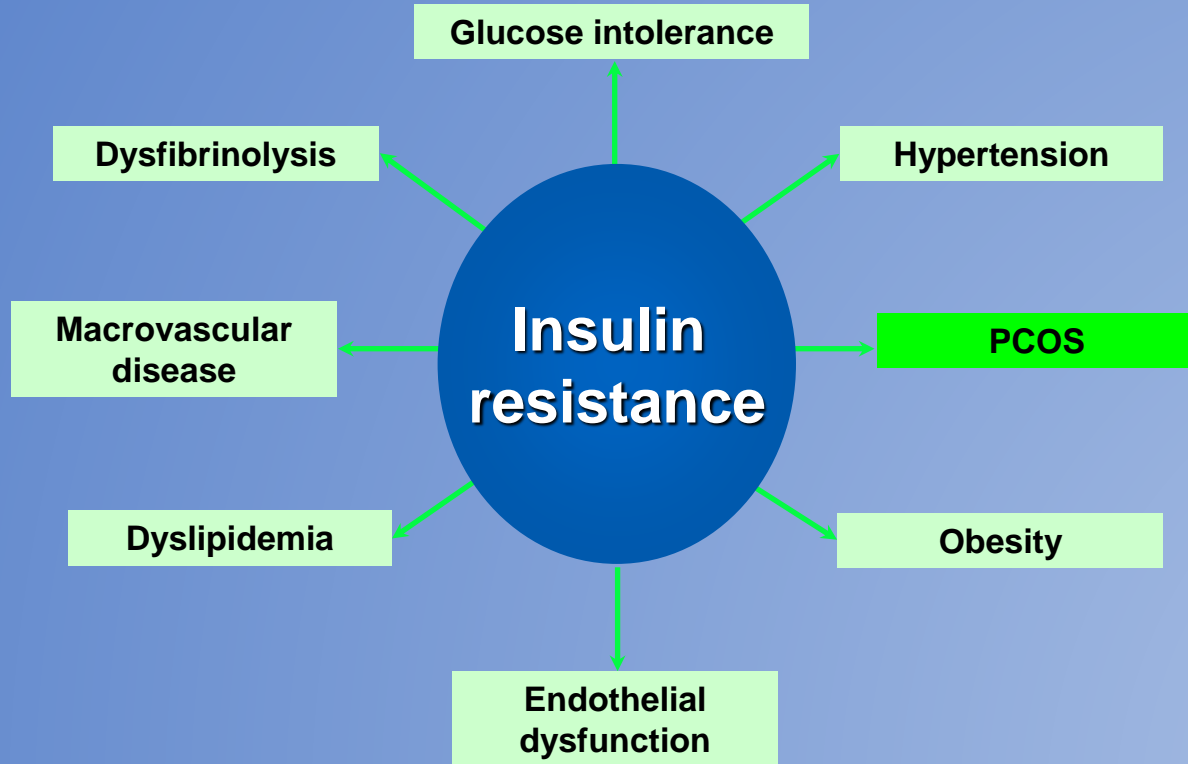
Insulin Sensitivity

Insulin Sensitivity in Normal Women and Women with PCOS



Adapted from Dunaif et al.

Insulin resistance: a core defect



TRATTAMENTO DELLA PCOS

L'approccio terapeutico di prima linea per la PCOS è stato ed è tutt'ora in molte realtà normalmente basato sull'utilizzo di agenti insulino-sensibilizzanti in grado di abbassare i livelli di insulina-resistenza (IR).

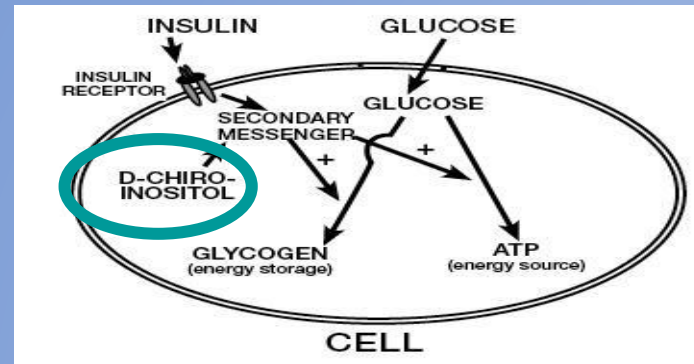
Gli inositoli rappresentano un'espansione delle possibilità terapeutiche per la PCOS, in quanto hanno dimostrato di esplicare un marcato effetto insulino-sensibilizzante, di modulare gli aspetti metabolici della patologia al pari della metformina e di avere una elevata compliance insieme ad un elevato profilo di sicurezza.

INOSITOLO “VITAMINA B7”

- E' un poliolo carbociclico la forma più presente in natura è il mioinositolo (cis-1,2,3,5-trans-4,6 cicloesanesolo).
- È un fattore vitaminico facente parte del complesso B
- Altri isomeri presenti in natura sono il scyllo-, L-chiro, D-chiro, muco-, neo-, allo-, epi-, cis-inositolo.
- Il più funzionale è il D- chiro-inositolo.
- Questo stereoisomero è specificatamente coinvolto nella corretta attivazione del recettore per l'insulina nonché nella trasduzione del messaggio (secondo messaggero) in grado di attivare i processi metabolici endocellulari della glicolisi (insulinosensibilizzante).

Il MI è ampiamente diffuso in natura essendo presente in molte piante di uso alimentare: Agrumi (tranne limoni), Germe di cereali integrali, Avena, crusca, lenticchie, Riso, Lievito di birra, Melone, Fagioli essiccati, Noci, Fegato di vitello, Riso: normalmente viene assunto con la dieta a dosi giornaliere superiori al grammo

Il DCI è il messaggero secondario del segnale di trasduzione dell'insulina è la forma attiva dell'inositolo (ovvero quella che attiva gli enzimi che catalizzano il metabolismo del glucosio)



AGISCONO IN DUE DIFFERENTI METABOLISMI:

METABOLISMO DEL GLUCOSIO

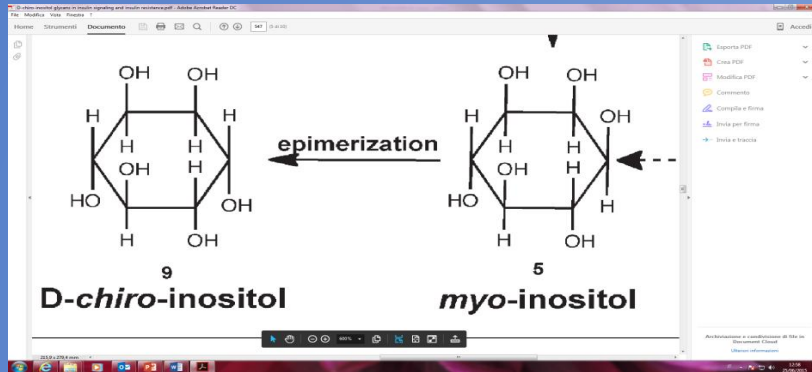
Il DCI attiva gli enzimi chiave che controllano il metabolismo ossidativo e non-ossidativo del glucosio. Un difetto di rilascio dello stesso contribuisce all'insulino - resistenza, di contro la sua somministrazione potenzia l'azione dell'insulina in pazienti con PCOS migliorando le gravi alterazioni metaboliche. Inoltre il DCI è in grado di contrastare lo STRESS OSSIDATIVO a carico delle proteine presenti nel fluido follicolare

METABOLISMO DEL CALCIO

Il MI regola molti processi cellulari attraverso l'oscillazione intracellulare di Calcio (Ca^+), il quale agisce sul citoscheletro della cellula dell'ovocita ed è un importante costituente del micro-ambiente follicolare.

ESISTE REALMENTE una correlazione tra la loro concentrazione nel liquido follicolare, la qualità degli ovociti e dell'embrione e l'ovulazione spontanea

IL DCI, CHE IN NATURA È PIUTTOSTO RARO, VIENE PRODOTTO IN SEGUITO A EPIMERIZZAZIONE DEL MI



Il tasso di conversione di MI a DCI è compreso tra il 7% ed il 9%
(Salvatore Salomone Opinion paper 2017)

Nelle pazienti con PCOS e con DMT2 si ha una significativa alterazione del rapporto plasmatico e tissutale tra MI e DCI a causa di un anomalo funzionamento dell'epimerasi.

D-Chiro-inositolo

Il **D-chiro inositolo (DCI)** è un carboidrato appartenente alla famiglia degli inositoli presente in discreta quantità nei semi di carruba, ma che viene anche sintetizzata nell'organismo a partire dal **glucosio** attraverso una quadruplica reazione enzimatica:

- *fosforilazione* a D-glucosio-6-fosfato,
- *ciclizzazione* a L-mioinositolo-1-fosfato,
- *defosforilazione* a mioinositolo
- **epimerizzazione** a D-Chiro Inositolo.

Quest'ultimo costituisce un inositol-fosfoglicano a basso peso molecolare, un vero e proprio **secondo messaggero del segnale insulinico** a livello intracellulare.

Diversi studi hanno dimostrato come un **deficit di secrezione del DCI** possa svolgere un ruolo importante nella **patogenesi dell'insulinoreistenza** nel diabete mellito tipo 2 e soprattutto nella **PCOS**. Infatti, in questi pazienti si rinvengono ridotti livelli plasmatici di DCI durante un test da carico con glucosio e dopo iniezione di insulina, così come è ridotto il suo contenuto nelle cellule muscolari. A fronte di una riduzione significativa dei livelli di DCI, **il mioinositolo non è invece diminuito** andando a configurare un'alterazione del metabolismo degli inositoli denominata dagli autori anglosassoni "**inositol imbalance**".

1. Già nel **1993**, Il professor **Larner** dimostrò che la somministrazione di D-chiro-inositolo riduceva l'insulinoresistenza e l'iper-insulinemia, confermando l'ipotesi che questa molecola potesse agire come "secondo messaggero" del segnale dell'insulina.

2. **Nel 1999 Nestler**, a capo di un gruppo di ricercatori, dimostrò per primo l'efficacia del D-chiro-inositolo (1.200 mg) nel trattamento di un gruppo di 22 donne obese e con PCOS. I risultati dimostrarono che:

- 10 donne su 22 ovularono dopo 4 settimane di trattamento;
- altre 9 donne dopo 8 settimane

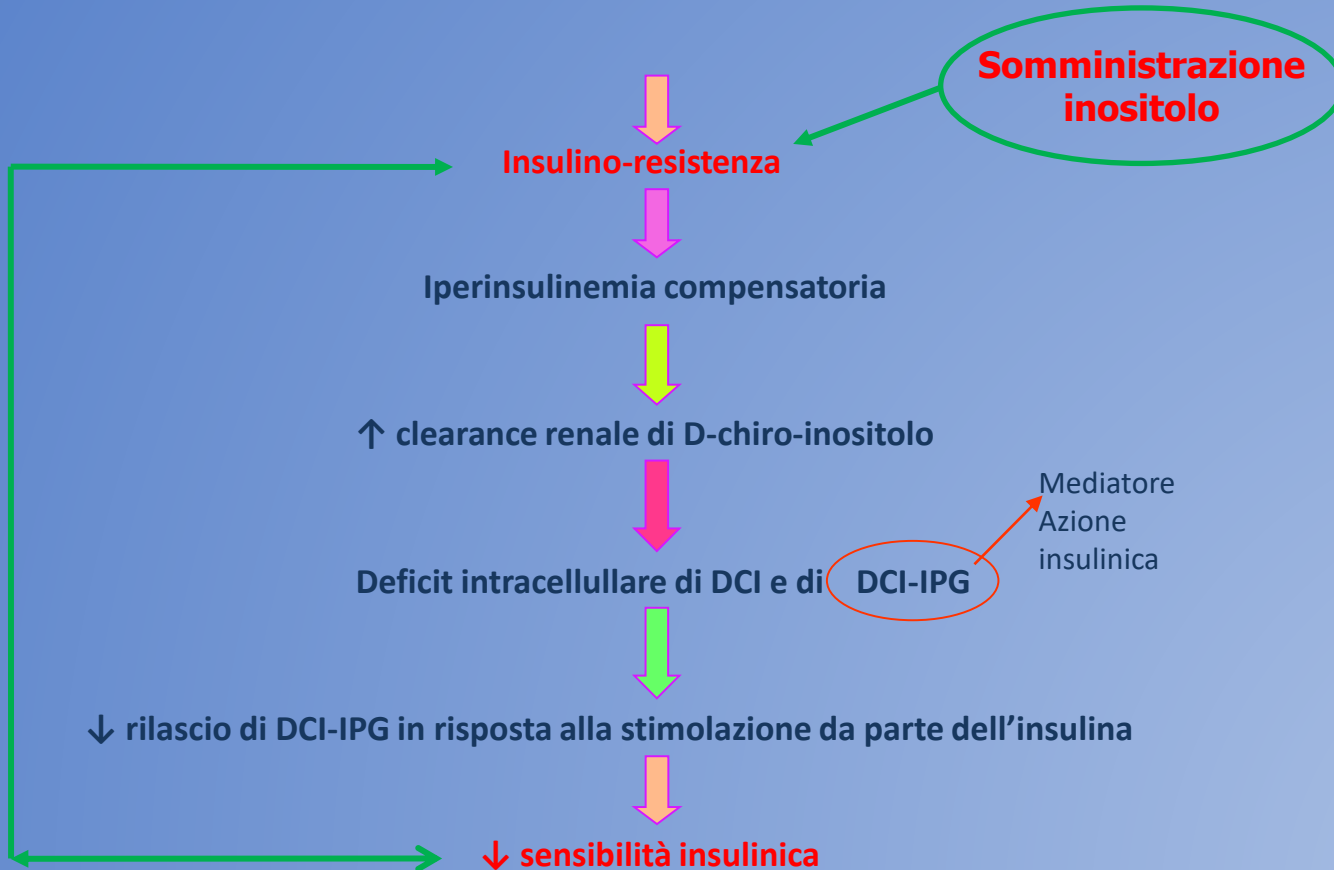
Gli autori riportarono anche il miglioramento della sensibilità all'insulina e la riduzione degli androgeni nel siero (testosterone libero -50%) riduzione della PA e dei trigliceridi. [19 su 22 vs 6 su 22 nel gruppo placebo]

Questi risultati sono stati confermati nelle donne magre con PCOS con dosaggi di DCI di 600 mg/die.

3. Nel **2002** furono prodotti ulteriori dati, questa volta su 10 donne **PCOS normopeso**, e i risultati furono confermati: 6 donne su 10 ovularono.

Da questi primi studi in poi, l'efficacia del dchiro-inositolo nel trattamento di numerose patologie su base metabolica è stata ampiamente studiata e provata dalla comunità scientifica.

RAZIONALE DELL'UTILIZZO DELL'INOSITOLO NELLA TERAPIA DELLA PCOS



INOSITOLO IN PCOS: METANALISI

Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials

Vittorio Unfer¹, Fabio Facchinetti², Beatrice Orrù³, Barbara Giordani³ and John Nestler⁴

Endocrine Connections, (2017) 6, 647–658

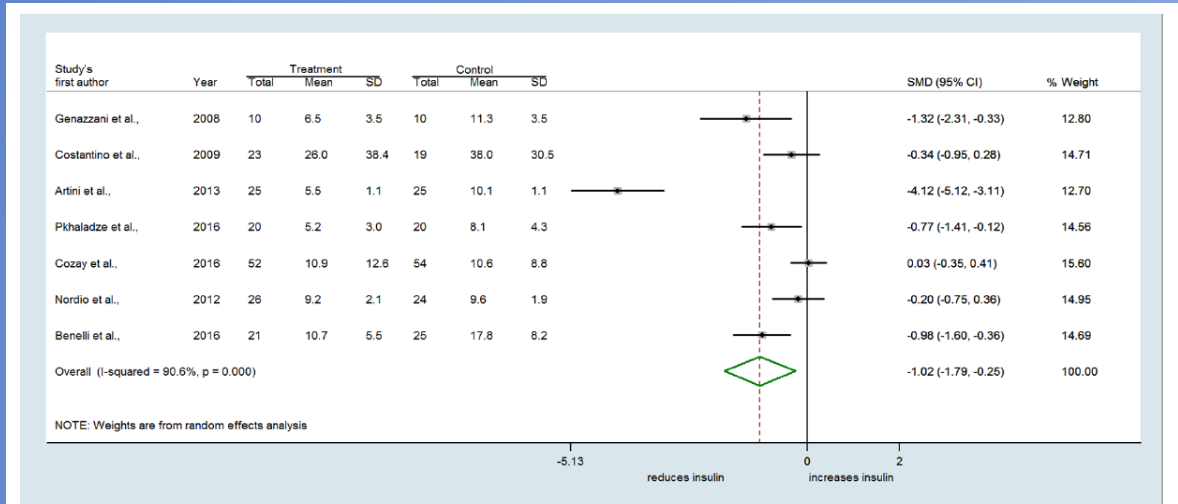


“Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials.”

Pundir et al. BJOG. 2018 Feb;125(3):299-308

INOSITOLO IN PCOS: METANALISI 1.ASPETTO METABOLICO

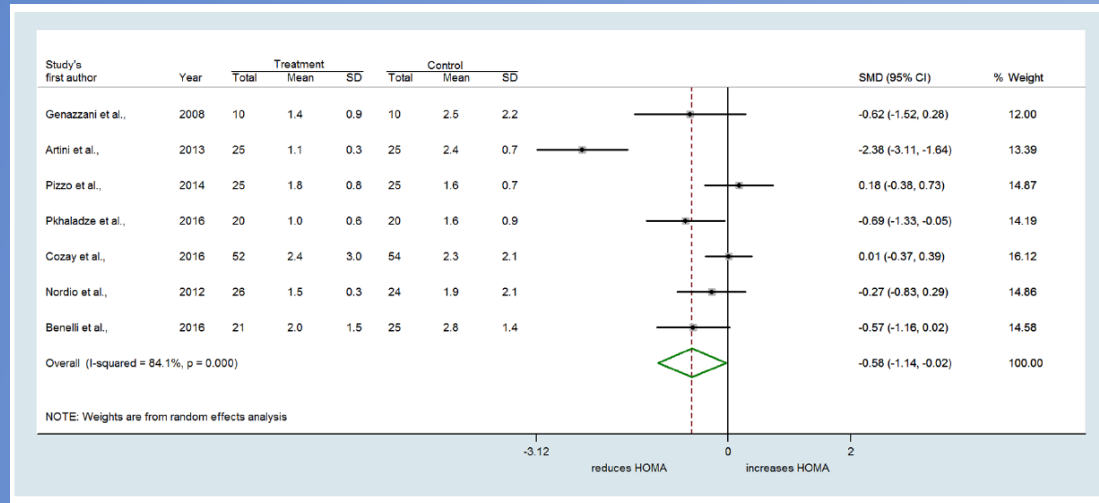
Livelli di insulina a digiuno



L' inositolo riduce i livelli di insulina nelle pazienti PCOS

INOSITOLO IN PCOS: METANALISI 1.ASPETTO METABOLICO

HOMA index

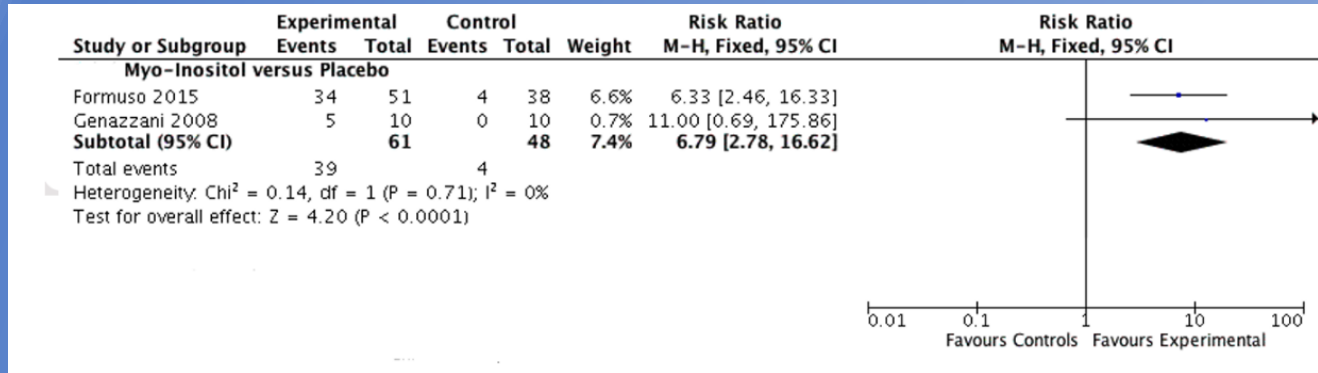


L' inositolo riduce l'HOMA-index nelle pazienti PCOS

INOSITOLO IN PCOS: METANALISI 2.ASPETTO RIPRODUTTIVO

CICLI MESTRUALI

Pundir et al. BJOG. 2018 Feb;125(3):299-308



L' inositolo aumenta la frequenza dei cicli mestruali di 6 volte nelle donne PCOS con oligomenorrea o amenorrea

- ✓ Miglioramento dei parametri ormonali e metabolici
- ✓ Recupero della regolarità mestruale

INOSITOLI-RESISTENZA

Studio	Pazienti	Trattamento	EFFETTO	
<i>Kamenov et al.</i> <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2015	50 pz PCOS con anovulazione e IR	Myo-inositolo (2g due volte die) per 3 mesi	61.7% ha ovulato	38.3% resistenti
<i>Raffone et al.</i> <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2010	60 pz PCOS con irregolarità mestruale	Myo-inositolo (2g due volte die) per 6 mesi	65% ha ovulato	28.3% resistenti
<i>Gerli et al.</i> <i>Eur Rev Med</i> <i>Pharmacol Sci.</i> 2007	45 pz PCOS con oligomenorrea	Myo-inositolo (2g due volte die) per 14 sett.	60% ha ovulato regolarmente	30% resistenti
<i>Iuorno et al.</i> <i>Endocr Pract.</i> 2002	10 pz PCOS magre	D-chiro-inositolo (600 mg) per 6-8 sett.	60% ha ovulato	40% resistenti

Circa il 30% delle donne PCOS non risponde alla terapia con gli inositoli



L'inositolo-resistenza è una risultante del ridotto o mancato assorbimento dell'inositolo?



**Gli inositoli competono con il glucosio
per gli stessi trasportatori**



International Journal of
Molecular Sciences



Review

**Nutritional and Acquired Deficiencies in Inositol
Bioavailability. Correlations with
Metabolic Disorders**

Simona Dinicola ^{1,2}, Mirko Minini ^{1,2}, Vittorio Unfer ³, Roberto Verna ¹, Alessandra Cucina ^{2,4}
and Mariano Bizzarri ^{1,*}

ASSORBIMENTO INTESTINALE (DUODENO)

INOSITOLO

A STOMACO PIENO
(ZUCCHERI ASSUNTI CON
L'ALIMENTAZIONE O CON
UN'INTEGRAZIONE)

GLUCOSIO GALATTOSIO
SUCRALOSIO SACCAROSIO MALTODESTRINE Na⁺

SODIUM-GLUCOSE
TRANSPORTER

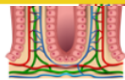
LUME
INTESTINALE

**IN PRESENZA DI ALTRI ZUCCHERI
IL MYO-INOSITOLO TROVA
IL TRASPORTATORE OCCUPATO ED È QUINDI INCAPACE DI LEGARSI
PER ESSERE ASSORBITO**

MEMBRANA
BASOLATERALE

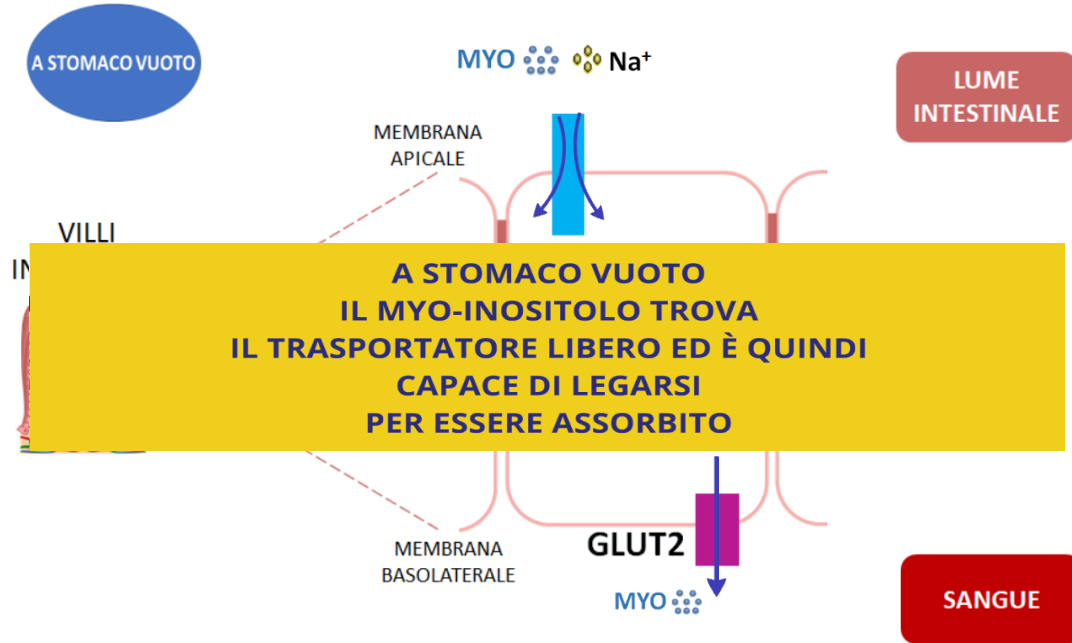
GLUT2
TRASPORTATORE DI GLUCOSIO
FACILITATO 2

SANGUE



ASSORBIMENTO INTESTINALE (DUODENO)

INOSITOLO



ASSORBIMENTO DELL' INOSITOLO: TAKE HOME MESSAGES

- ✓ **L'inositolo compete con gli stessi trasportatori del glucosio, per questo è necessaria l'assunzione a stomaco vuoto;**

PCOS: DEFICIT D-CHIRO-INOSITOLO

Pathophysiology/Complications
ORIGINAL ARTICLE

Altered D-Chiro-Inositol Urinary Clearance in Women With Polycystic Ovary Syndrome

Jean-Patrice Baillargeon, MD, MSc¹
Evanthia Diamanti-Kandarakis, MD²
Richard E. Ostlund, Jr., MD³

Teimuraz Apridonidze, MD⁴
Maria J. Iuorno, MD³
John E. Nestler, MD^{4,5}

Human Reproduction Vol.23, No.6 pp. 1439-1446, 2008
Advance Access publication on March 30, 2008

doi:10.1093/humrep/den097

Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism

Jean-Patrice Baillargeon¹, John E. Nestler^{2,3,6}, Richard E. Ostlund⁴,
Teimuraz Apridonidze² and Evanthia Diamanti-Kandarakis⁵

¹Department of Medicine, Université Sherbrooke, Sherbrooke, Canada J1H 5M4; ²Department of Medicine, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, USA; ³Department of Obstetrics and Gynecology, Virginia Commonwealth University, Richmond, VA 23298, USA; ⁴Department of Medicine, Washington University School of Medicine, St Louis, MO 63110, USA; ⁵Endocrine unit of First Department of Medicine, University of Athens Medical School, Mikrasias 75, Goudi 115-27, Athens, Greece

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.** Inoltre, queste pazienti mostrano livelli sierici di DCI ridotti e un aumento dell'escrezione urinaria di DCI, 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).

REVIEW SCIENTIFICA SULL'INTEGRAZIONE ALIMENTARE: STATO DELL'ARTE ALLA LUCE DELLE EVIDENZE SCIENTIFICHE

23 Giugno 2016
Prima edizione

La somministrazione di d-chiro-inositolo in donne con PCOS ha portato a una riduzione dei livelli sierici di testosterone e un miglioramento del tasso di ovulazione e dei parametri metabolici quali pressione arteriosa e trigliceridi.⁷⁷ Questi stessi risultati sono stati confermati in modo indipendente da Gerli et al.⁷⁸ con uno studio doppio cieco, controllato, randomizzato su 283 donne con PCOS, nel quale è stato dimostrato un incremento di circa 2 volte della percentuale di ovulazione nonché dei livelli di colesterolo HDL in donne che hanno assunto d-chiro-inositolo; tali effetti concordano con un miglioramento della sensibilità all'insulina.

OPEN

Relationship Between Myo-Inositol Supplementary and Gestational Diabetes Mellitus

A Meta-Analysis

Xiangqin Zheng, MD, Zhaozhen Liu, MD, Yulong Zhang, MD, Yuan Lin, MD, Jianrong Song, MD, Lianghui Zheng, MD, and Sheng Lin, MD

Clinical Care/Education/Nutrition/Psychosocial Research
ORIGINAL ARTICLE

Myo-Inositol Supplementation and Onset of Gestational Diabetes Mellitus in Pregnant Women With a Family History of Type 2 Diabetes

A prospective, randomized, placebo-controlled study

CONCLUSIONS— myo-Inositol supplementation in pregnant women with a family history of type 2 diabetes may reduce GDM incidence and the delivery of macrosomia fetuses.

Diabetes Care 36:854–857, 2013

CONCLUSIONS

On the basis of current evidence, myo-inositol supplementation reduces the development of GDM, although this conclusion requires further evaluation in large-scale, multicenter, blinded, randomized controlled trials.

ROSARIO D'ANNA, MD¹
ANGELA SCILPOTI, MD¹
DOMENICO GIORDANO, MD¹
CARMELA CARUSO, MD¹

MARIA LETIZIA CANNATA, MD¹
MARIA LIETA INTERDONATO, MD¹
FRANCESCO CORRADO, MD¹
ANTONINO DI BENEDETTO, MD²

ORIGINAL ARTICLES

MINERVA GINECOL 2014;66:281-91

Ruolo del D-chiro-inositolo nelle alterazioni del metabolismo glucidico in gravidanza

D. COSTANTINO¹, C. GUARALDI²

THE JOURNAL OF
MATERNAL-FETAL
& NEONATAL
MEDICINE

<http://informahealthcare.com/jmf>
ISSN: 1476-7058 (print), 1476-4954 (electronic)

J Matern Fetal Neonatal Med, Early Online: 1–4
© 2015 Taylor & Francis. DOI: 10.3109/14767058.2015.1121478



ORIGINAL ARTICLE

Myo-inositol may prevent gestational diabetes onset in overweight women: a randomized, controlled trial

Angelo Santamaria¹, Antonino Di Benedetto², Elisabetta Petrella³, Basilio Pintaudi², Francesco Corrado¹, Rosario D'Anna¹, Isabella Neri³, and Fabio Facchinetti³

¹Department of Pediatrics, Gynecology, Microbiology and Biomedical Sciences, University of Messina, Messina, Italy, ²Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina, Messina, Italy, and ³Obstetric Unit, Mother-Infant Department, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy

Abstract

Objective: To evaluate whether myo-inositol supplementation may reduce gestational diabetes mellitus (GDM) rate in overweight women.

Methods: In an open-label, randomized trial, myo-inositol (2 g plus 200 µg folic acid twice a day) or placebo (200 µg folic acid twice a day) was administered from the first trimester to delivery in pregnant overweight non-obese women (pre-pregnancy body mass index ≥ 25 and < 30 kg/m²). The primary outcome was the incidence of GDM.

Results: From January 2012 to December 2014, 220 pregnant women were randomized at two Italian University hospitals, 110 to myo-inositol and 110 to placebo. The incidence of GDM was significantly lower in the myo-inositol group compared to the placebo group (11.6% versus 27.4%, respectively, $p = 0.004$). Myo-inositol treatment was associated with a 67% risk reduction of developing GDM (OR 0.33; 95% CI 0.15–0.70).

Conclusions: Myo-inositol supplementation, administered since early pregnancy, reduces GDM incidence in overweight non-obese women.



Review

Results from the International Consensus Conference on Myo-inositol and D-chiro-inositol in Obstetrics and Gynecology: the link between metabolic syndrome and PCOS



Fabio Facchinetti ^{a,1,*}, Mariano Bizzarri ^{b,1}, Salvatore Benvenaga ^{c,1}, Rosario D'Anna ^{d,1}, Antonio Lanzone ^{e,1}, Christophe Soulage ^{f,1}, Gian Carlo Di Renzo ^{g,h,1}, Moshe Hod ^{i,1}, Pietro Cavalli ^{j,1}, Tony T. Chiu ^{k,1}, Zdravko A. Kamenov ^{l,1}, Arturo Bevilacqua ^{m,1}, Gianfranco Carlomagno ^{n,1}, Sandro Gerli ^{o,1}, Mario Montanino Oliva ^{o,1}, Paul Devroey ^{p,1}

The clinical experience with MI is largely superior to the one with DCI. However, the existence of tissue-specific ratios, namely in the ovary, has prompted researchers to recently develop a treatment based on a MI/DCI combination (ratio 40:1). Such approach seems promising.

La combinazione del trattamento con mio-inositolo e D-chiro-inositolo (40: 1) è efficace nel ripristinare la funzione ovarica e l'equilibrio metabolico nei pazienti con PCOS.

Monastra G , Unfer V , Harrath AH , Bizzarri M

Poiché l'attività di DCI e MI probabilmente coinvolge diversi meccanismi biologici, entrambe le isoforme di inositolo possono essere integrate sinergicamente.

Combinando MI e DCI in un rapporto corrispondente alla loro quantità relativa di plasma fisiologico (40: 1).

Nuove evidenze sperimentali e cliniche con MI più DCI hanno evidenziato l'idoneità di tale approccio integrato

e fornito risultati promettenti. Ulteriori studi devono

investigare a fondo il meccanismo molecolare e
confermare tali dati preliminari.

I° SCENARIO

- La donna con PCOS è globalmente insulino-resistente; la sua insulino-resistenza è collegabile con la ridotta presenza di DCI nel plasma e nelle cellule; la ridotta presenza di DCI è per gran parte dovuta ad un *deficit di epimerasi, di quell'enzima cioè che commuta il mio-inositolo in DCI.*
- **la somministrazione esogena di DCI by-passa la problematica dovuta all'epimerasi e clinicamente determina incremento dell'insulino-sensibilità, contrasta l'iperandrogenismo con effetti positivi sull'ovulazione e la fertilità.**

- **Parallelamente**, tenendo in forte considerazione la bassa *performance dell'epimerasi* presente nei tessuti di donne affette da PCOS è *possibile* comunque ottenere buoni risultati clinici somministrando dosaggi elevati (tra i 2 e i 4 g/die a seconda del BMI del soggetto affetto da PCOS) di mio-inositolo; dosaggi così elevati sono scelta obbligata a causa della scarsa capacità performante dell'epimerasi

I° SCENARIO

La donna con PCOS è globalmente insulino-resistente; la sua insulino-resistenza è collegabile con la ridotta presenza di DCI nel plasma e nelle cellule; la ridotta presenza di DCI è per gran parte dovuta ad un *deficit di epimerasi, di quell'enzima cioè* che commuta il mio-inositolo in DCI.

la somministrazione esogena di DCI by-passa la problematica dovuta all'epimerasi e clinicamente determina incremento dell'insulino-sensibilità, contrasta l'iperandrogenismo con effetti positivi sull'ovulazione e la fertilità.

Parallelamente, tenendo in forte considerazione la bassa *performance dell'epimerasi* presente nei tessuti di donne affette da PCOS è *possibile* comunque ottenere buoni risultati clinici somministrando dosaggi elevati (tra i 2 e i 4 g/die a seconda del BMI del soggetto affetto da PCOS) di mio-inositolo; dosaggi così elevati sono scelta obbligata a causa della scarsa capacità performante dell'epimerasi.

II° SCENARIO

E' stato però osservato che 'paradossalmente' **le cellule della teca ovarica presentano insulino-sensibilità**; questa insulino-sensibilità è fortemente connessa con un altrettanto paradossale comportamento: l'epimerasi, in questo tessuto **commuta con grande efficienza il mio-inositolo in DCI**; la grande abbondanza di DCI alimenta però non solo l'insulino-sensibilità di questo tessuto ma anche la produzione di androgeni, influenzata a sua volta dalla tanta insulina in circolo causata dall'insulino-resistenza 'globale' della paziente; e più le cellule della teca sono insulino-sensibili e più producono testosterone

E' stato ipotizzato che nel liquido follicolare di donne sane il rapporto mio-inositolo/DCI sembrerebbe essere di 40:1; nelle donne con PCOS, a causa della *performance* anomala dell'epimerasi questo rapporto scende di 4 volte (10:1).

III° SCENARIO



Quindi: somministriamo preparazioni che contengano il rapporto, considerato fisiologico, di 40:1 (mioinositolo verso DCI) cercando quindi di contrastare l'invece patologico 10:1.??

Ma nella donna con PCOS le cellule della teca ovarica presentano un'epimerasi overperformante.

La somministrazione di elevate porzioni di mio-inositolo non farà altro che alimentare la sua già elevata performance.

L'epimerasi, ad alta o bassa performance che sia, commuta il mio-inositolo in DCI. Se si somministrano dosi di mio-inositolo ad un tessuto con scarsa performance si avrà scarsa produzione di DCI; se si somministrano dosi di mio-inositolo ad un tessuto con alta performance si avrà elevata produzione di DCI.

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.

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. (area under the curve misura la biodisponibilità del farmaco)

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 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.

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.

Il falso paradosso del D-chiro-inositolo nella PCOS e nell'ovaio: la bugia del 40:1

Nel 2012 viene pubblicato uno studio “*Does Ovary need D-Chiro Inositol?*” in cui si ipotizza che un utilizzo eccessivo del d-chiroinositolo possa essere controproducente per l'ovaio in donne affette da PCOS.

Tale studio riprende l'ipotesi del Paradosso del D-Chiro-Inositolo nell'ovaio, così definito (ma non dimostrato) in una pubblicazione del 2011 secondo cui, in condizioni sistemiche di insulino resistenza e conseguente iperinsulinemia compensatoria, l'ovaio non diventa mai insulino resistente e pertanto, avrebbe una risposta opposta rispetto a quella di tutti gli altri tessuti dell'organismo, non risentendo delle eccessive ed anomale quantità circolanti di insulina. L'eccesso di insulina determinerebbe, a livello ovarico, una conversione accentuata di MYO-inositolo in D-Chiro-Inositolo a causa di un'esaltazione dell'attività dell'epimerasi, ossia dell'enzima responsabile di tale conversione. L'abbondanza di D-Chiro Inositolo a discapito del MYO, determinerebbe una ridotta qualità ovocitaria.

L'infondatezza di quanto suddetto ha trovato riscontro anche da parte della Magistratura

- ❑ **A luglio 2018 il tribunale di Catania ha infatti ordinato alla casa editrice dello studio *“Does Ovary need D-Chiro Inositol?”* di applicare un avviso, sulla pubblicazione on line, che desse conto della totale inattendibilità sia scientifica che procedurale dello stesso.**
- ❑ **Inoltre, uno dei due autori ha espressamente disconosciuto la paternità stessa dello studio, sostenendo anzi, l’assoluta validità del D-chiro inositolo per il trattamento sia di donne con PCOS, sia di donne che ricercano una gravidanza, smentendo così quanto affermato nel suddetto studio.**
- ❑ **Nel 2019, anche la Società Italiana di Farmacologia e la Società Italiana di Ginecologia e Ostetricia hanno espresso la loro opinione in merito all’utilizzo di integratori, in donne con PCOS, contenenti una miscela dei due inositoli, ovvero una combinazione di MYO e DCHIRO in un rapporto 40:1. Le suddette società scientifiche giungono alla conclusione che mancano dati conclusivi in tal senso, non esistendo prove sull’effettivo vantaggio della somministrazione di questa specifica combinazione rispetto ai singoli myo o d chiro inositolo.**

- ❑ **Il ragionamento che ha portato alla creazione della combinazione myo e dchiro in rapporto 40:1 non è supportato da un razionale farmacologico.**
- ❑ **Concludendo, nelle donne con PCOS, la corretta terapia dovrebbe essere indirizzata contro la causa patogenetica che, nella maggioranza delle pazienti, è l'insulino-resistenza: una condizione sistemica di alterato metabolismo che impatta negativamente sulla funzione ovarica.**
- ❑ **In casi di insulino-resistenza, si verifica un deficit dell'enzima epimerasi, responsabile della conversione da Myo a Dchiro che colpisce tutti i distretti del corpo. Tale deficit porta ad una scarsa conversione del Myo in Dchiroinositolo e, pertanto, sarebbe più corretto somministrare direttamente la molecola attiva (DCHIRO) e non il suo precursore (MYO).**

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 ovocitaria e l'iperandrogenismo.**
- ❑ Il DCI è in grado di migliorare la regolarità mestruale e ovulatoria, ma avrebbe un effetto più marcato nel ridurre l'insulina-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).**

MODIFICHE DELLO STILE DI VITA

Con questa definizione si intende promuovere l'adozione delle norme più corrette al fine di prevenire l'incremento ponderale e contrastare l'insulino-resistenza. Nel caso della sindrome dell'ovaio policistico è stato dimostrato che il calo ponderale fino al conseguimento del normopeso, accompagnato da una corretta alimentazione e un'adeguata attività fisica, migliora il quadro metabolico e ormonale favorendo il ripristino delle condizioni fisiologiche. Si consiglia pertanto di mantenersi alle seguenti norme:

- 1. Mantenere un corretto peso corporeo**
- 2. Seguire un'alimentazione sana e bilanciata, ponendo attenzione all'indice glicemico: - Incrementare il consumo di frutta e verdura e di cereali integrali ricchi di fibra - Limitare gli zuccheri semplici - Limitare l'assunzione di grassi.**
- 3. Incrementare l'attività fisica quotidiana**
- 4. Limitare l'assunzione di alcolici**
- 5. Abolire il fumo**
- 6. Seguire i consigli e le terapie prescritte dallo specialista**



Polycystic Ovary Syndrome: Insights into the Therapeutic Approach with Inositols

Maria A. Sortino¹, Salvatore Salomone^{1*}, Michele O. Carruba² and Filippo Drago³

¹ Pharmacology Section, Department of Biomedical and Biotechnological Sciences, School of Medicine, Catania University, Catania, Italy, ² Center for the Study and Research on Obesity, Department of Medical Biotechnology and Translational Medicine, University of Milan, Milan, Italy

Il Razionale: Questa review riassume tutte le conoscenze attuali sugli effetti biologici degli inositoli: il mio-inositolo (MI) e D-chiro-inositolo (DCI), riferendosi ai risultati ottenuti da studi clinici fatti su pazienti con PCOS. Tenendo conto di tutti i risultati pubblicati, entrambe le forme MI e DCI rappresentano un valido approccio terapeutico per il trattamento dell'insulino-resistenza e dei suoi disturbi metabolici e riproduttivi, che si verificano in donne affette da PCOS. La combinazione MI/DCI risulta efficace e superiore ai prodotti a base di una sola forma di inositolo. L'utilizzo del rapporto 40:1 potrebbe addirittura esercitare effetti paradossali piuttosto che effetti fisiologici, essendo la conversione di MI in DCI già compromessa in pazienti con PCOS, contribuendo ulteriormente ad alterare l'equilibrio MI/DCI. Tuttavia, **basandosi sui dati disponibili, è possibile solamente individuare dosaggi minimi efficaci**, mentre uno specifico ed ottimale rapporto di MI:DCI non può essere stabilito.

in base ai dati di tutti gli studi clinici pubblicati e citati nella review, per ottenere un'azione terapeutica adeguata è necessario utilizzare dai 300 a 1500mg di DCI



Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 11:6 9. 2017

La logica per la scelta dell'inositolo nei casi di ovaio policistico (PCOS)

Alessandro D Genazzani, Diletta Della Casa, Kamilla Shefer, Giulia Despini
CENTRO DI GINECOLOGIA ENDOCRINOLOGICA,
UNIVERSITÀ DI MODENA E REGGIO EMILIA

CONCLUSIONI

Alla luce quindi di quanto detto fino ad adesso, si capisce chiaramente l'importanza ed il ruolo degli inositoli nella biologia della specie umana e come questi siano rilevanti per la trasmissione del segnale dell'insulina e non solo. Di fatto il MYO ed il DCI sono elementi della trasmissione post-recettoriale sia del TSH che dell'FSH e per certo quindi sono importanti anche per altre funzioni endocrine e metaboliche, assolutamente non correlate all'insulina. Ai fini pratici l'inositolo è un semplice presidio integrativo che può aiutare certamente il miglioramento della funzione riproduttiva. Certo è che un inquadramento anamnestico della paziente con PCOS è fondamentale per poter avere le indicazioni su quale sia preferibile indirizzarsi. Alla luce dei dati attuali la presenza di familiarità al diabete pare essere un indicatore verso l'uso del DCI. Recentemente però nuove prospettive stanno evidenziando come anche l'uso dell'acido lipoico abbia rilievo nel migliorare il controllo metabolico e la insulino resistenza nelle pazienti con PCOS anche in quelle con familiarità diabetica e come la sua associazione col MYO [23] e/o col DCI possa avere effetti positivi sulla PCOS.



GRAZIE

