Il ruolo degli inositoli nella paziente con PCOS, infertilità e diabete gestazionale

E.Casolati, Milano

quale inositolo scegliere?

Myo-inositolo

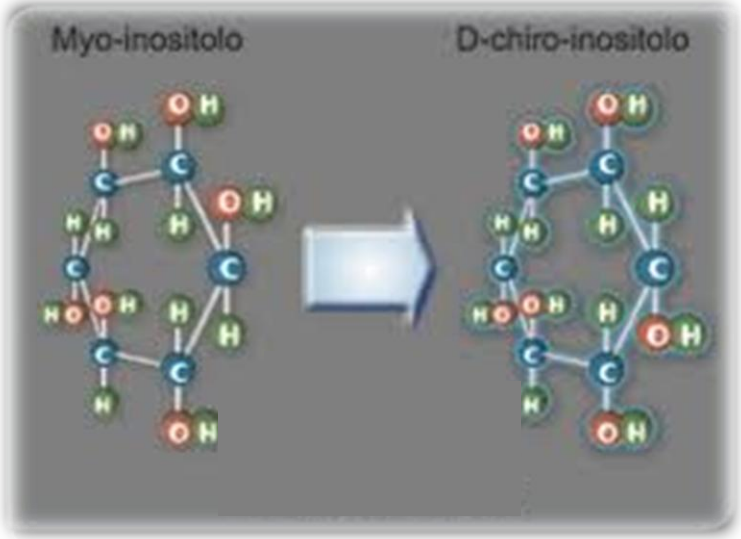
D Chiro- inositolo

Myo-inositolo e D-chiro inositolo

Dosi e/o rapporti tra i due isomeri

L'inositolo è un alcol ciclico (esaidrossicicloesano) presente comunemente in natura nella sua forma libera, legato a fosfolipidi (fosfolipidi di inositolo)

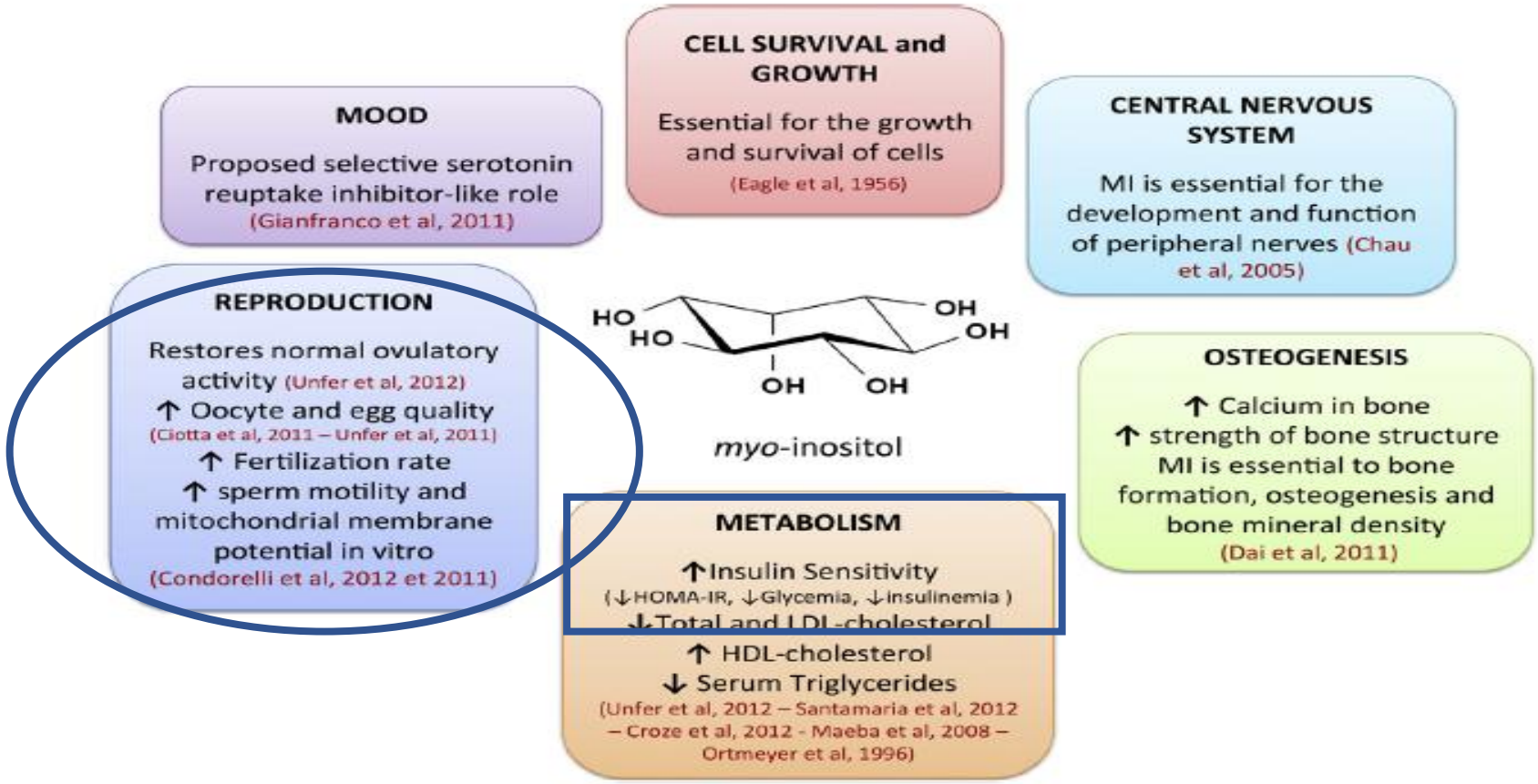
Vi sono 9 possibili isomeri dell'inositolo, ma il **myo-inositolo** è il più rappresentato nell'organismo umano, seguito dal **D-chiro-inositolo.**



L'inositolo svolge i funzioni biologiche sia come tale, sia come componente dei lipidi strutturali e di secondi messaggeri

Il myo-inositolo è l'isomero maggiormente presente in natura ed occupa una posizione centrale nel metabolismo cellulare,intervenendo nella sintesi di metaboliti intermedi quali IPs,PI, PIPs, IPG, eteri ed esteri.

il myoinositolo e' essenziale per molteplici funzioni fisiologiche



MYO e DCI:funzioni e giusto rapporto

Myo-inositolo(MYO) e d-chiro-inositolo (DCI) sono isomeri insulino-like che agiscono come secondi messaggeri dell'insulina.

- **Entrambe le molecole contribuiscono ad aumentare la sensibilità all'insulina di vari tessuti per migliorare le funzioni metaboliche e ovulatorie**.
- Il DCI è abbondante nei tessuti che stoccano il glicogeno(grasso, muscoli e fegato) e in quantità minima nei tessuti che utilizzano in grande quantità il glucosio.
- **I DUE ISOMERI SVOLGONO SPECIFICHE E INTEGRATE FUNZIONI NELLA NORMALIZZAZIONE DELLA DISFUNZIONE ENDOCRINA DELLA PCOS.**

	Physiological Conditions		Insulin Resistance Conditions	
	MI (%)	DCI (%)	MI (%)	DCI (%)
Fat	65	35	98	2
Liver	70	30	99.3	0.7
Muscle	74	26	98.1	1.9
Blood	97	3	99.6	0.4
Kidney	98	2	98.2	1.8
Intestine	98	2	98.2	1.8
Spleen	98.8	1.2	99	1
Heart	99.5	0.5	99.3	0.7
Brain	99.5	0.5	99.2	0.8
Follicular fluid	99.02	0.98	15	85
Ovary (Theca)	95.24	4.76	16.67	83.33

Dinicola S et al Int. J. Mol. Sci. 2021

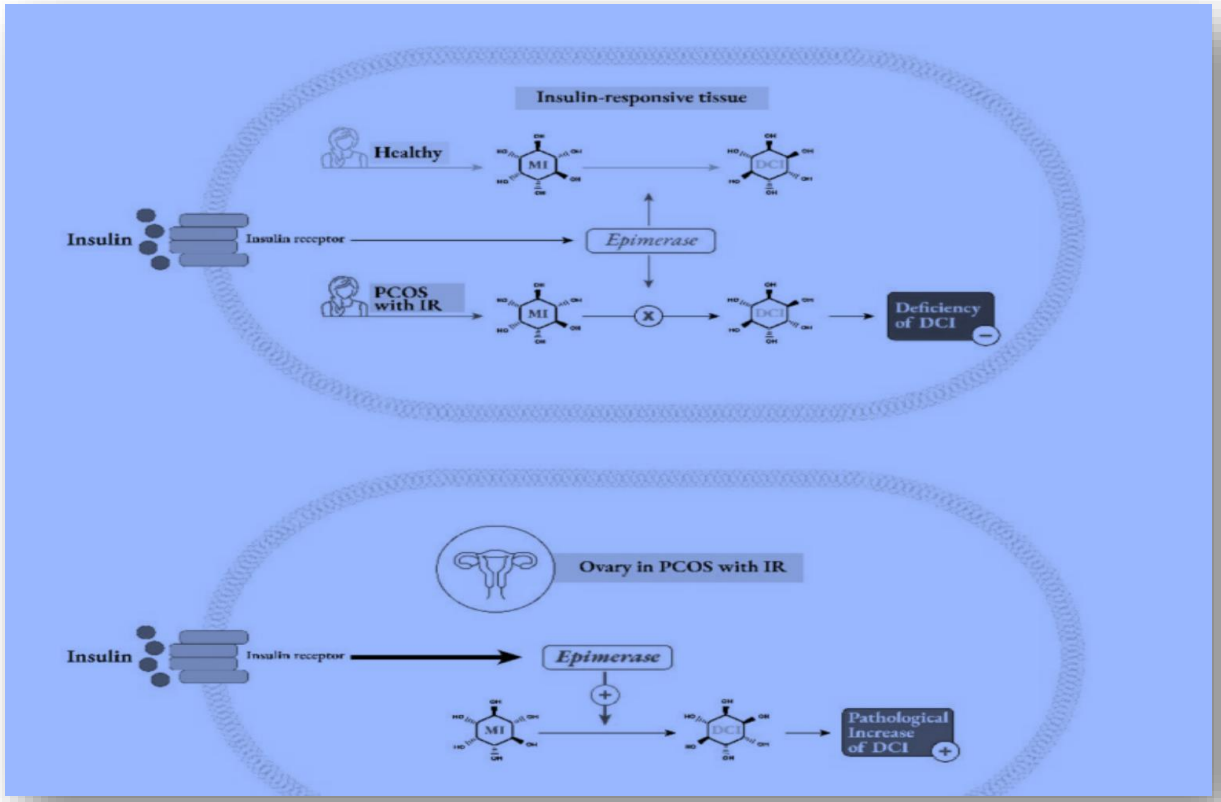
Il rapporto tissutale Myo/Dchiroinositolo è regolato dall'attività dell'enzima epimerasi: in condizioni fisiologiche l'attività enzimatica favorisce la prevalenza di Myoinositolo in tutti i tessuti

l'insulino-resistenza determina deficit di myoinositolo

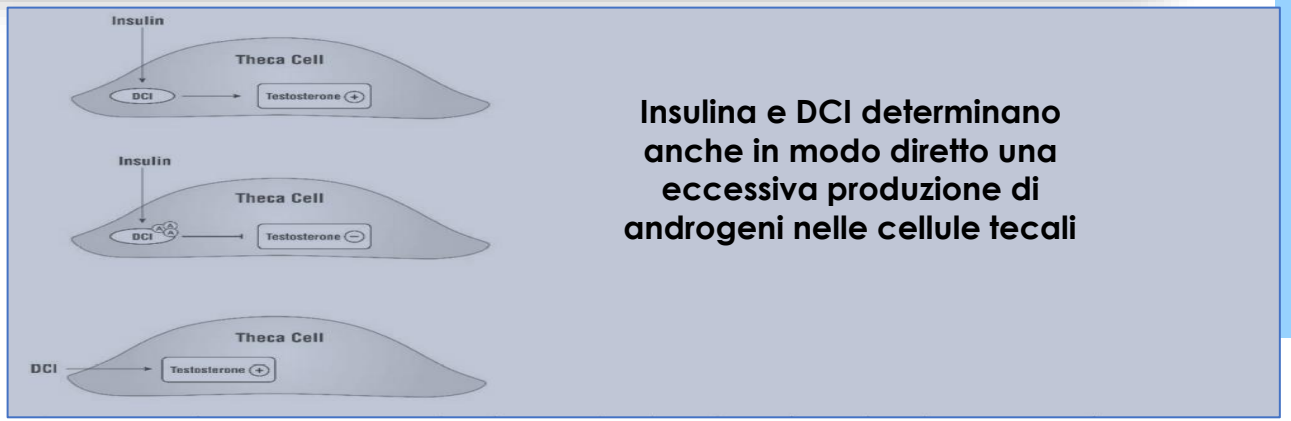
- **Ridotto assorbimento intestinale di inositolo** da effetto competitivo del glucosio e da alterazione del microbioma intestinale
- **Ridotto uptake cellulare dell'inositolo** per effetto competitivo del glucosio sullo stesso transporter
- **Espulsione del myoinositolo dalle cellule** per contrastare l'iperosmolarità causata da un accumulo intracellulare di sorbitolo conseguente all'eccesso di glucosio
- **Aumentato catabolismo ed escrezione renale**

Necessità di integrazione

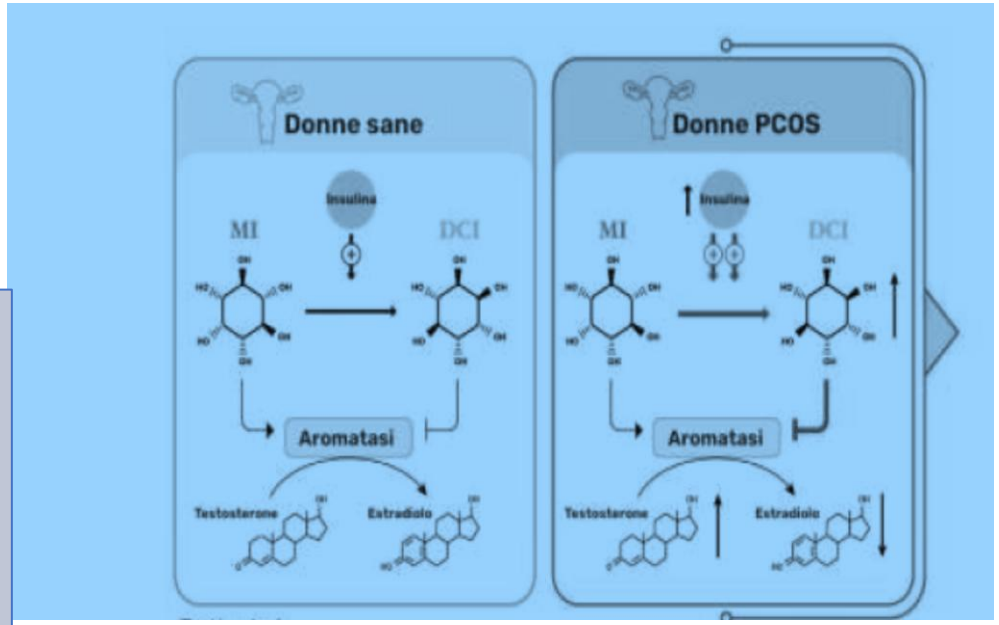
Dinicola S et al Int J Mol Sci 2017;18:2187



L'insulina stimola l'enzima epimerasi a convertire il MYO in DCI.
Nella PCOS con insulino-resistenza si determina una minore attività epimerasica nei tessuti periferici con carenza sistemica di DCI.
Nell'ovaio, che invece non è insulino resistente, l'iperinsulinemia stimola in modo eccessivo l'epimerasi, con conseguente incremento anomalo di DCI nell'ovaio.



Insulina e DCI determinano anche in modo diretto una eccessiva produzione di androgeni nelle cellule tecali



nell'ovaio MYO e DCI hanno un' azione opposta sull' aromatasi, enzima che converte gli androgeni in estrogeni.

Dinicola S et al.Int. J. Mol. Sci. 2021

Effetti dell'iperinsulinemia a livello ovarico

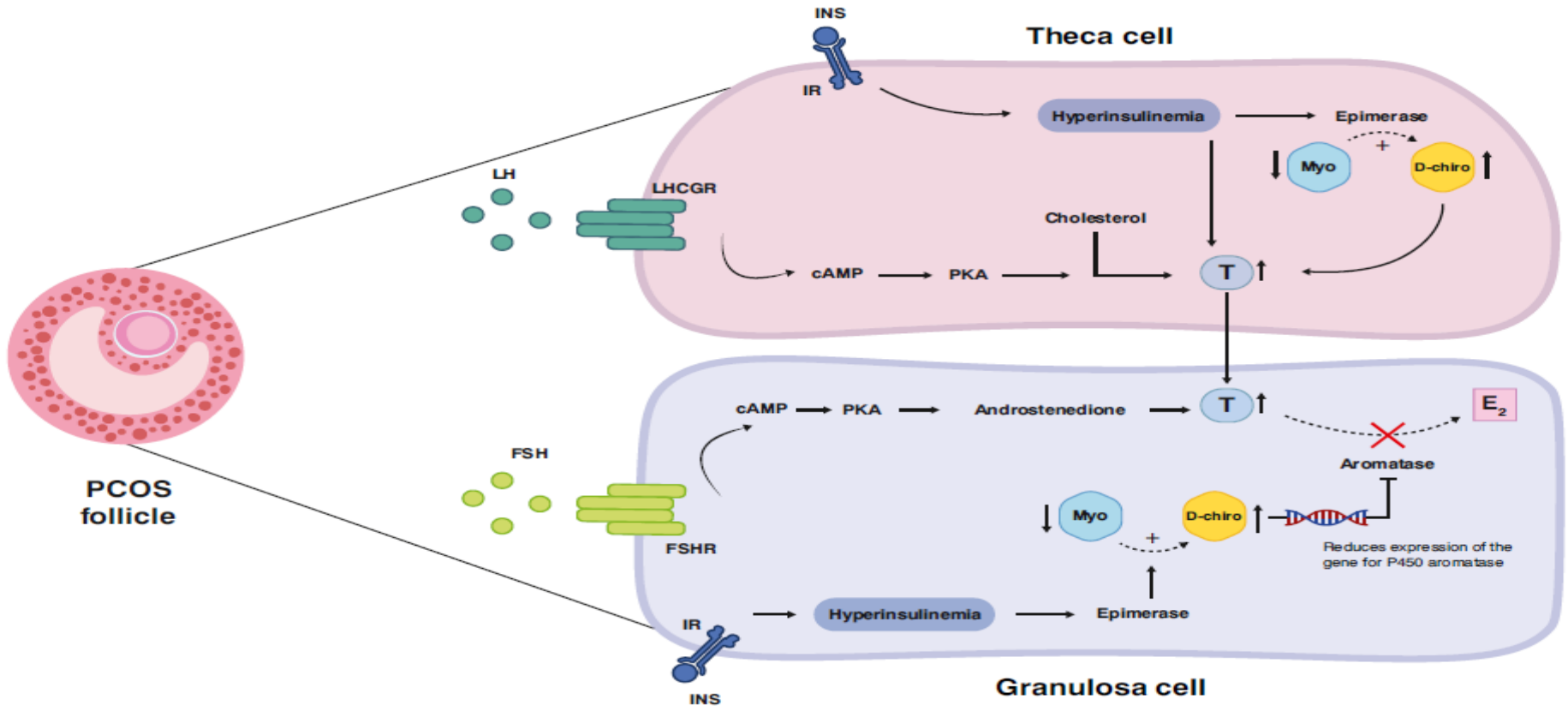


Figure 1. Effects of hyperinsulinemia on polycystic ovary syndrome (PCOS) follicles. In the theca cells of a PCOS follicle, hyperinsulinemia acts by enhancing ovarian epimerase activity, resulting in increased conversion of myo-inositol (myo-ins) to D-chiro-inositol (D-chiro-ins). Hyperinsulinemia in theca cells also has a direct effect in stimulating testosterone biosynthesis. Increased D-chiro-ins, on the one hand, in theca cells give a further boost to testosterone biosynthesis. On the other hand, excess D-chiro-ins in ovarian granulosa cells reduces the expression of the gene for P450 aromatase, hindering the conversion of testosterone to estradiol (E_2). Abbreviations: FSH, follicle-stimulating hormone; FSHR, follicle-stimulating hormone receptor; INS, insulin, IR, insulin receptor; LH, luteinizing hormone; LHCGR, luteinizing hormone/choriogonadotropin receptor; PKA, protein kinase A; T, testosterone.

Etrusco A et al Trends Endocrinol Metab 2023

Long-Lasting Therapies with High Doses of D-chiro-inositol: The Downside

Nordio M et al

Journal of *Clinical Medicine* 2023

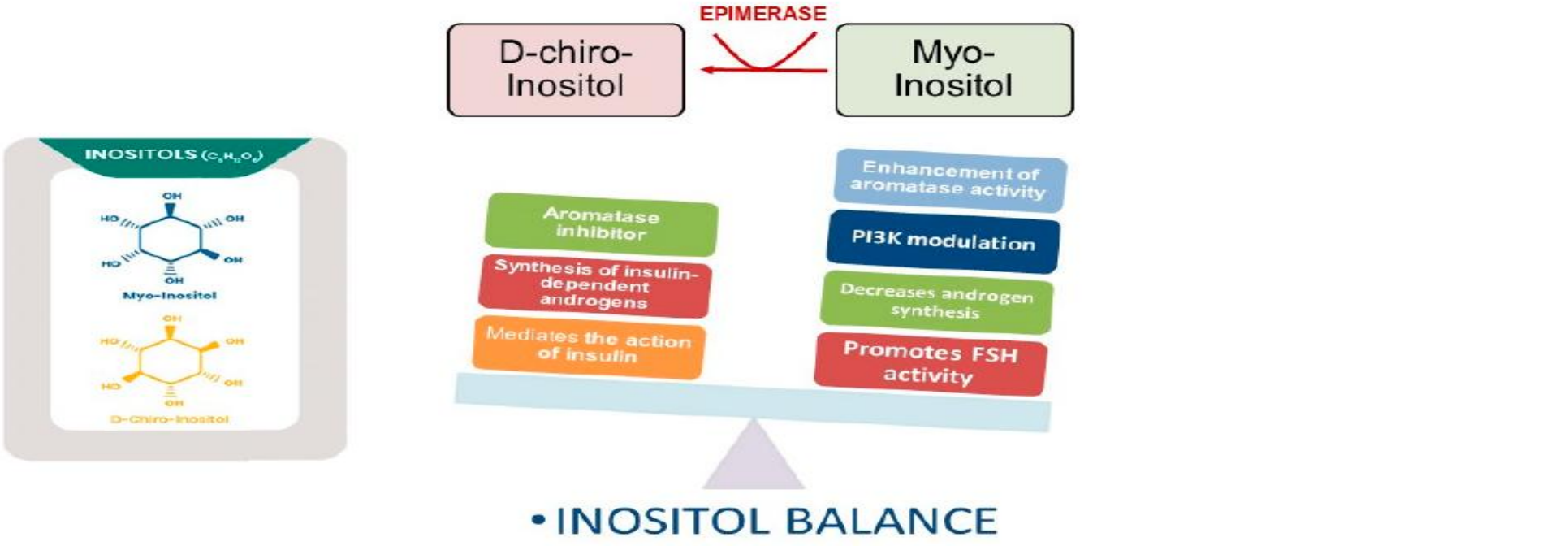
Table 3. Features of patients included in the prospective study at baseline and after 30 days of treatment; ** $p < 0.01$.

Analyses	Baseline Values	Values after 30 Days of DCI Treatment	*p*-Values
BMI (kg/m^2)	20.52 [19.66–21.64]	20.56 [19.24–21.35]	0.1141
Glycemia (mg/dL)	100.00 [93.75–106.25]	98.00 [92.50–105.00]	0.96012
Insulinemia (µIU/mL)	3.13 [2.84–4.33]	2.99 [2.02–3.89]	0.57548
HOMA-IR index	0.78 [0.69–1.15]	0.75 [0.45–0.98]	0.64552
FSH (mIU/mL)	6.96 [6.11–8.87]	7.45 [6.65–10.68]	0.44726
LH (mIU/L)	5.51 [2.79–6.66]	5.97 [4.31–7.01]	0.24200
Total T (ng/mL)	0.33 [0.26–0.43]	0.58 [0.41–0.63]	0.00512 **
Estradiol (pg/mL)	37.35 [21.33–54.40]	37.15 [19.43–50.05]	0.71884
DHEAS (µg/dL)	194.20 [172.03–235.63]	211.45 [145.08–254.20]	0.50926
Asprosin (ng/mL)	1.54 [1.49–1.57]	1.96 [1.91–2.54]	0.00694 **

l'Asprosina è un ormone prodotto nel tessuto adiposo che stimola il rilascio di glucosio da parte del fegato: i livelli di aprosina sono significativamente aumentati nei soggetti obesi e nelle donne con PCOS
Sembra esserci una correlazione tra I livelli circolanti di asprosina e insulinoresistenza
L'ASPROSINA è attualmente considerata un marker precoce di disfunzione metabolica

L'effetto negativo si manifesta già dopo un solo mese con una dose di Dchiroinositolo pari a 600 mg x 2/die

I 2 inositoli esercitano quindi effetti complementari ma anche opposti a livello della steroidogenesi ovarica in condizioni fisiologiche o in caso di insulinoresistenza



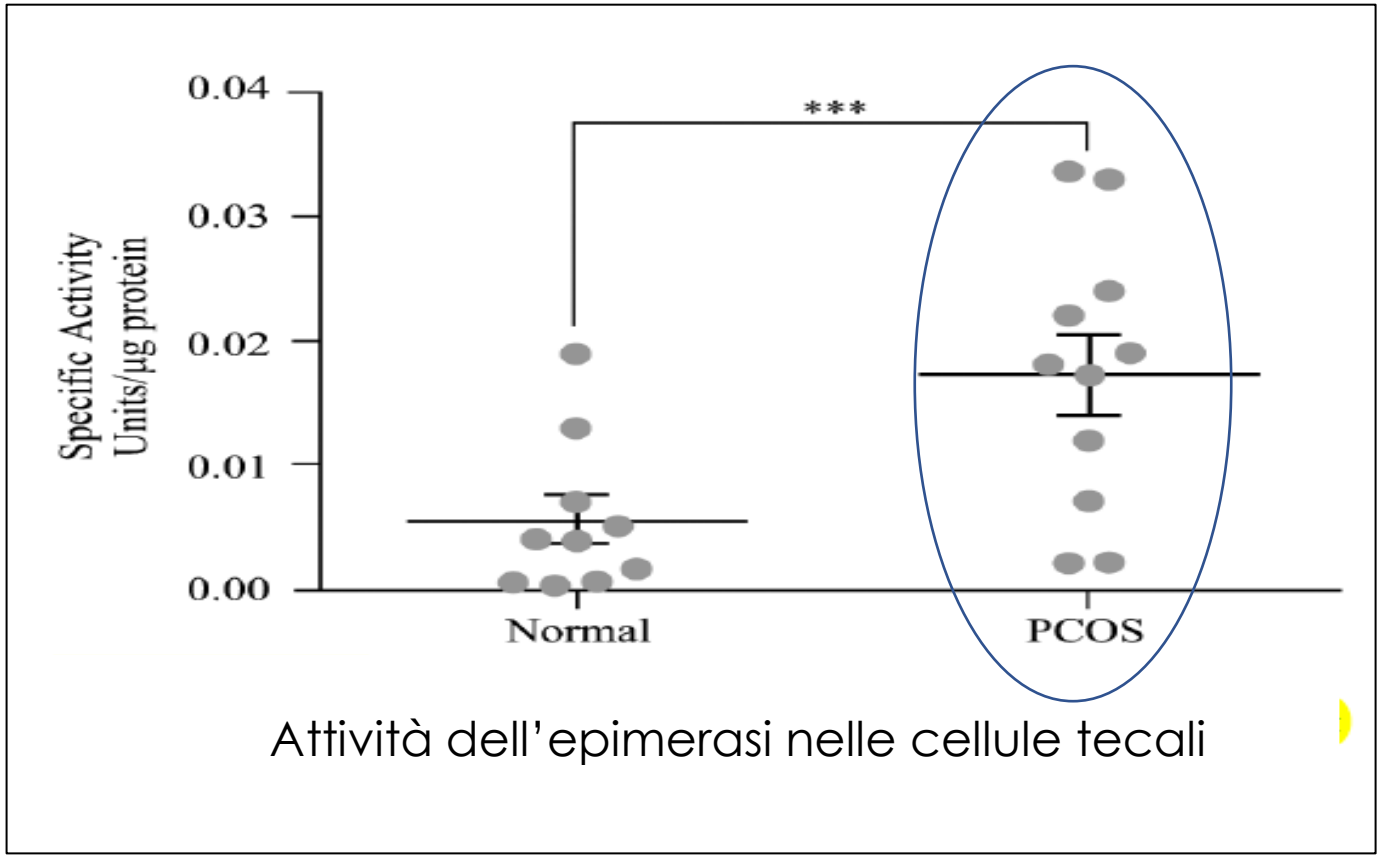
ıre 2. Opposite functions exerted by myo-inositol and D-chiro-inositol. D-chiro-Ins inhibits aromatase synthesis and increase androgen synthesis under insulin stimulation. Myo-Ins modulates PI3K activity, while enhancing aromatase and FSH-receptor synthesis in granulosa cells. Moreover, myo-Ins decreases androgen release from theca cells.

Bizzarri M et al Nutrients 2023; 15:1875.

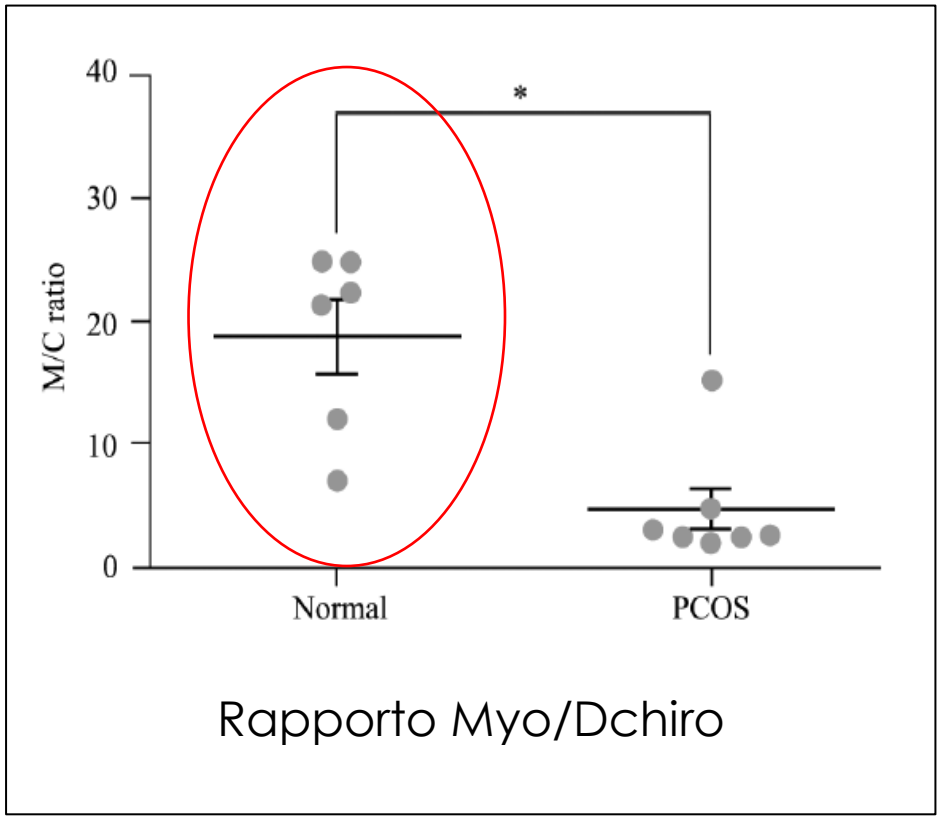
Mc Allister J, Larner J. *Decreased myo-inositol to chiro-inositol (M/C) ratios and increased M/C epimerase activity in PCOS theca cells demonstrate increased insulin sensitivity compared to controls* *Endocrine Journal* 2014; **61** (2):111-117

nella PCOS l'attività epimerasica aumenta

L'attività epimerasica è risultata 3 volte maggiore nelle cellule tecali delle donne PCOS rispetto ai controlli(p<0.01), mentre il rapporto Myo/Dchiro è risultato 4 volte maggiore nelle donne normali rispetto alle donne PCOS(p<0.002)

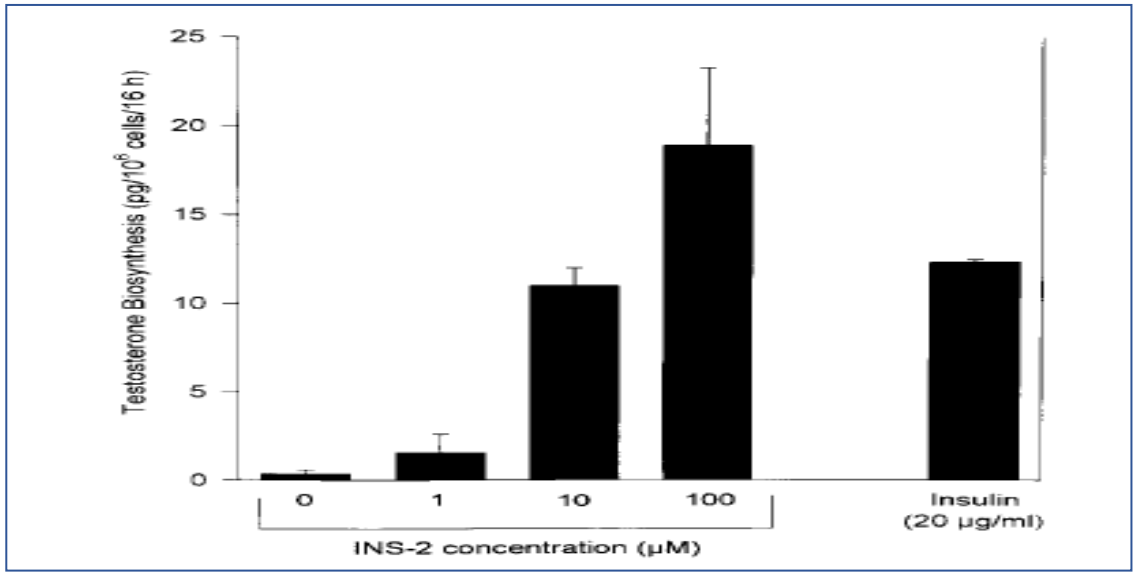


Attività dell'epimerasi nelle cellule tecali



Rapporto Myo/Dchiro

D Chiro inositolo e ovaio



Insulin Stimulates Testosterone Biosynthesis by Human Thecal Cells from Women with Polycystic Ovary Syndrome by Activating Its Own Receptor and Using Inositolglycan Mediators as the Signal Transduction System

JOHN E. NESTLER, DANIELA J. JAKUBOWICZ, AIDA FALCON DE VARGAS, CARLOS BRIK, NITZA QUINTERO, AND FRANCISCO MEDINA

0021-972X/98/$03.00/0
Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism
Copyright © 1998 by The Endocrine Society

Un eccesso di D chiro a livello ovarico amplifica l'effetto di stimolo esercitato dall'insulina sulla produzione di androgeni e inibisce l'attività dell'aromatasi riducendo la produzione locale di estrogeni

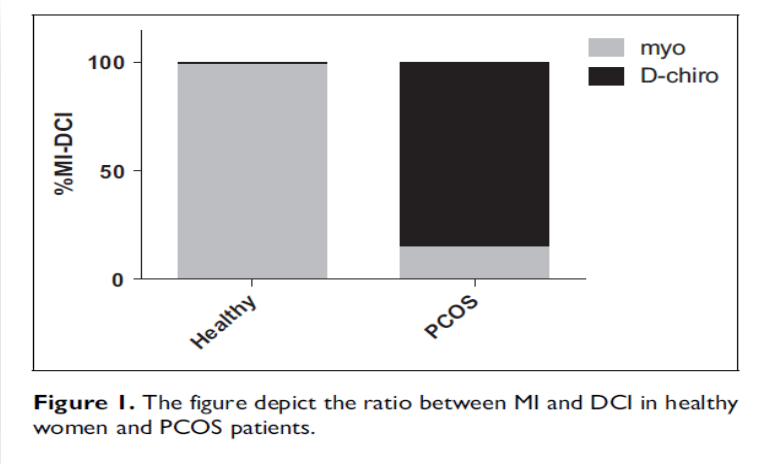


Figure 1. The figure depict the ratio between MI and DCI in healthy women and PCOS patients.

Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to D-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients With PCOS

Reproductive Sciences
2014, Vol. 21(7) 854-858

nelle donne PCOS con iperinsulinemia il rapporto myo/Dchiro nel liquido follicolare è 0.2:1
mentre nei soggetti sani è 100:1

Il myo-inositolo e' il cardine del trattamento fisiologico

- **Il myo-inositolo costituisce oltre il 90% del pool endogeno di inositolo**
- Nella PCOS vi è carenza di myo-inositolo: diminuisce drasticamente il contenuto di myo-inositolo sia nei tessuti di riserva sia a livello ovarico
- **Il myo-inositolo ha la stessa efficacia della metformina**
- L'associazione tra i due isomeri deve privilegiare il contenuto di myo-inositolo con un rapporto 40:1 Myo-D chiro
- **L'associazione determina una azione più rapida sui parametri metabolici ed ormonali nella pCOS sovrappeso/obesa**
- La letteratura sia italiana sia internazionale **conferma l'efficacia sia del myo-inositolo sia dell'associazione(4 grammi/di myo-inositolo in bustine o 550mg Myo+13.5mg D-chiro capsule x 2/die**:la formulazione in capsule aumenta l'assorbimento e consente di ridurre la dose)
- **L'utilizzo di solo D chiro inositolo a dosi crescenti(oltre i 600 mg/die)non determina effetti metabolici-endocrini superiori ma anzi esercita un effetto negativo sulla maturazione follicolare, sulla produzione di androgeni e sulla qualità ovocitaria**

Quale scelta è ottimale nella paziente PCOS con BMI elevato(> 25-30)?

L'insulino-resistenza è presente in oltre 80% dei casi
In questo contesto il D-chiroinositolo è necessario per favorire l'ngresso del glucosio nelle cellule dei tessuti di deposito, favorirne lo stoccaggio in glicogeno e ridurre l'iperinsulinemia, ma in dosi tali da non interferire con la correzione della disfunzione ovarica

MYO+D-CHIRO
Nel giusto rapporto

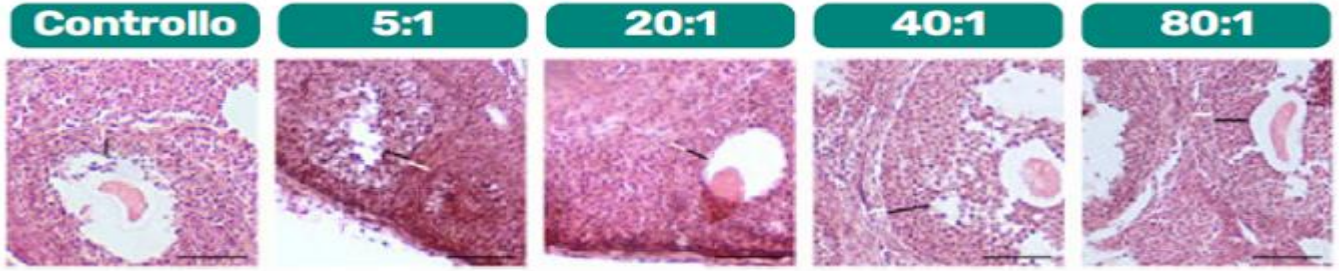
L'ovaio non è insulinoresistente: il Dchiro inositolo contribuisce **indirettamente** al ripristino della funzione ovarica perché, riducendo l'insulinoresistenza periferica, contrasta gli effetti negativi diretti dell'insulina a livello ovarico.
Se però la quantità di Dchiro inositolo è eccessiva l'iperandrogenismo non viene adeguatamente corretto e la funzione ovarica non viene ripristinata

Effetto dell'associazione Myo/D-chiro-inositolo 40:1: i dati su PCOS in modello animale

Myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) reverse histological and functional features of polycystic ovary syndrome in a mouse model

Bevilacqua et al J Cell Physiol 2019

Rapporto MI/DCI



Spessore degli strati di cellule della teca e della granulosa nei follicoli ovarici dei topi del gruppo Controllo e di quelli trattati con MI/DCI 5:1, 20:1, 40:1 o 80:1. Lo spessore degli strati cellulari di granulosa (linee nere) e teca (linea bianca) cambia a seconda della somministrazione delle varie formulazioni MI/DCI.

Lo **spessore degli strati cellulari di teca e granulosa** è stato completamente **ripristinato** nelle ovaie dei topi trattati con la **formulazione MI/DCI 40:1**

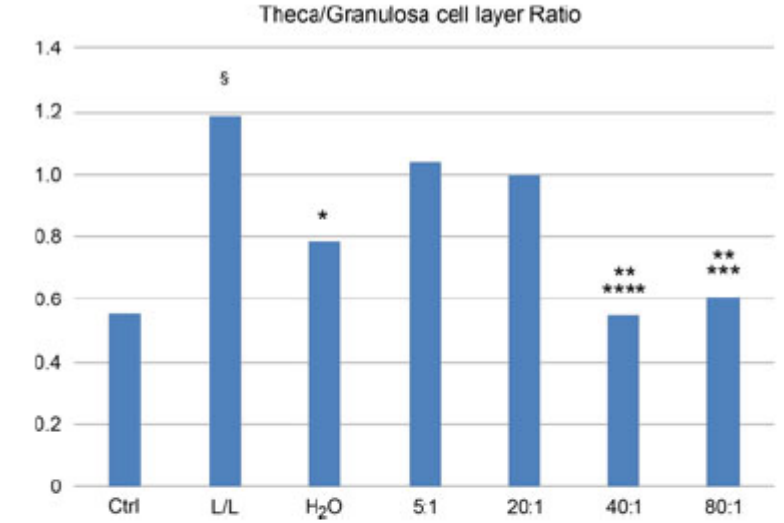


FIGURE 9 Ratio of the Theca-Granulosa cells layer thickness. Ctrl, control; L/L, light-induced PCOS; H_20: water-treated PCOS mice; PCOS mice treated with MyoIns/DCIns at the indicated formulas: 5:1: 20:1: 40:1 and 80:1. Objects indicate significant differences between groups: $^{§}p < 0.001$ versus Ctrl; $^{*}p < 0.05$ versus L/L; $^{**}p < 0.001$ versus L/L; $^{***}p < 0.05$ versus H_20; $^{****}p < 0.001$ versus H_2O [Color figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

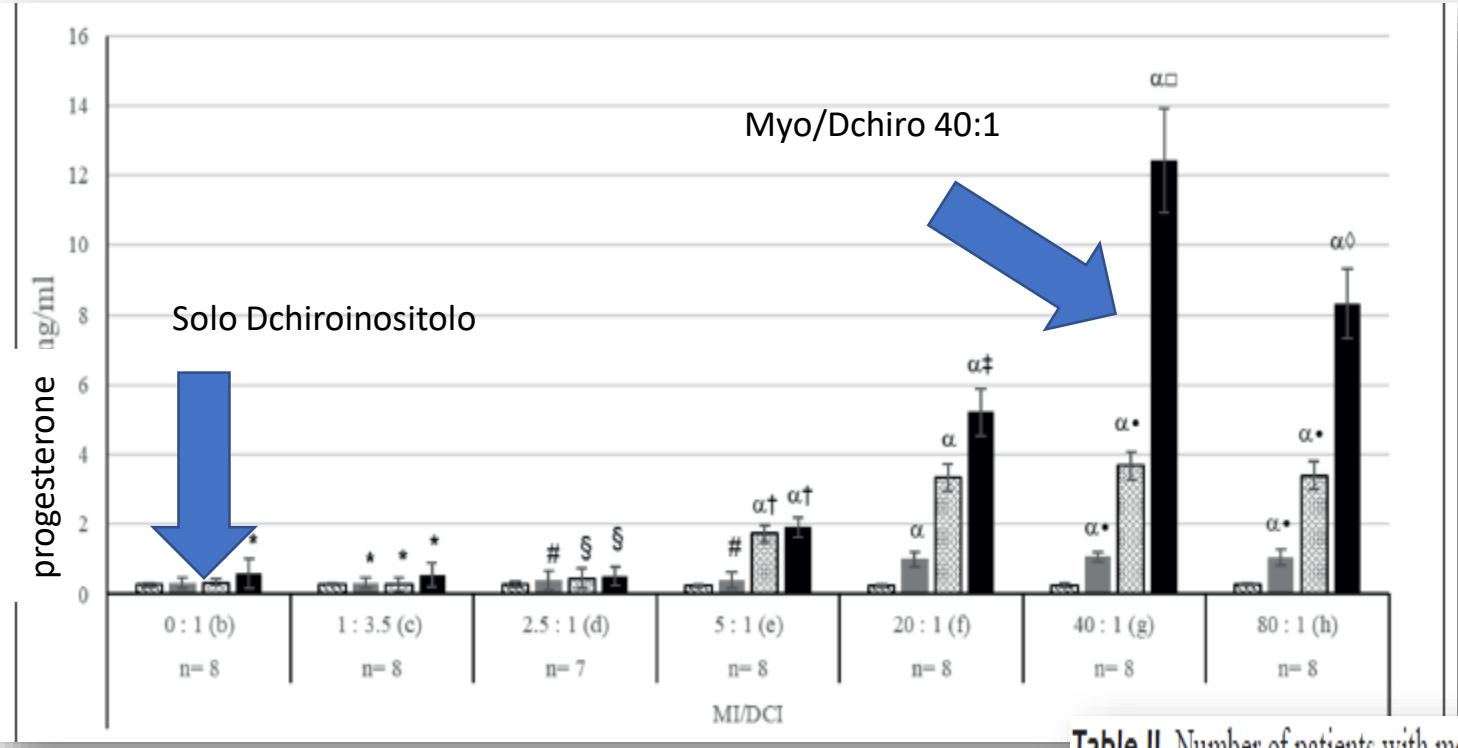
DCIns ratio higher than 20:1 significantly ameliorate PCOS histological features, and pinpoint the 40:1 one as the optimal one for the morphological recovery from PCOS.

Studio randomizzato in 56 pazienti normo/sovrappeso

European Review for Medical and Pharmacological Sciences 2019; 23: 5512-5521

The 40:1 myo-inositol/D-chiro-inositol plasma ratio is able to restore ovulation in PCOS patients: comparison with other ratios

M. NORDIO, S. BASCIANI, E. CAMAJANI

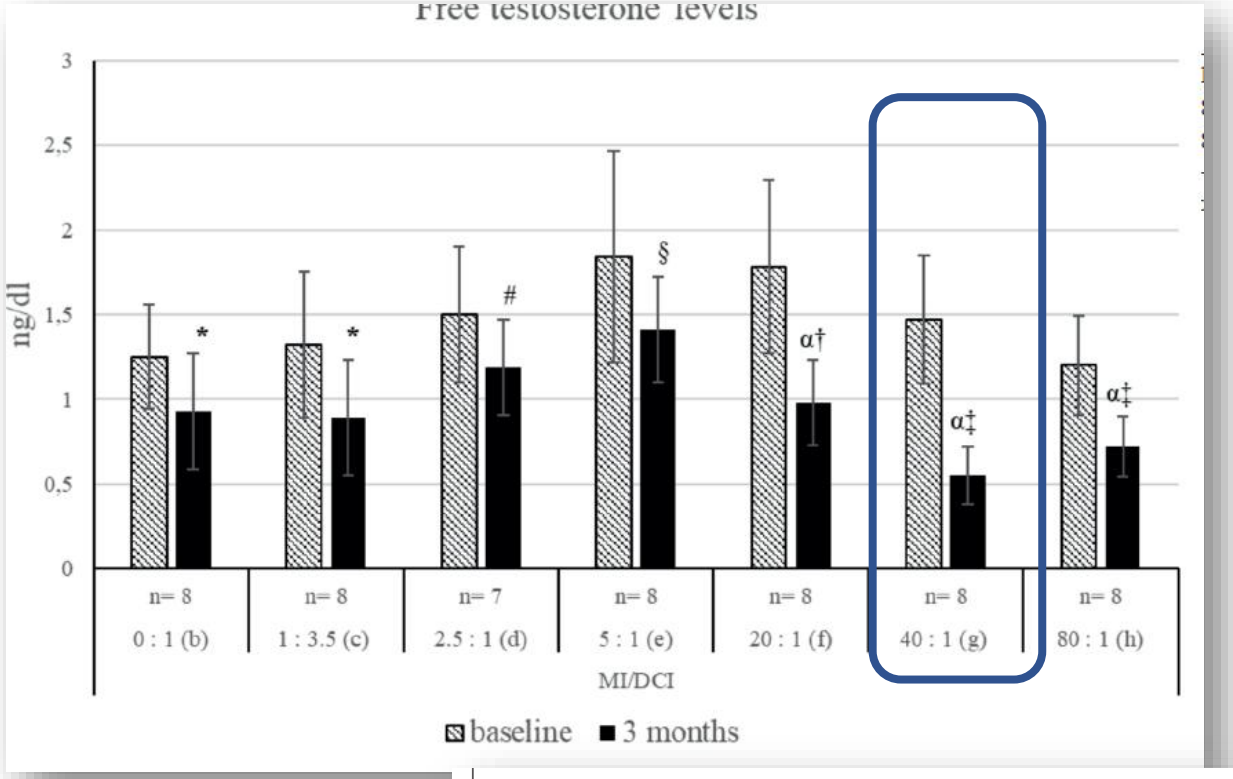


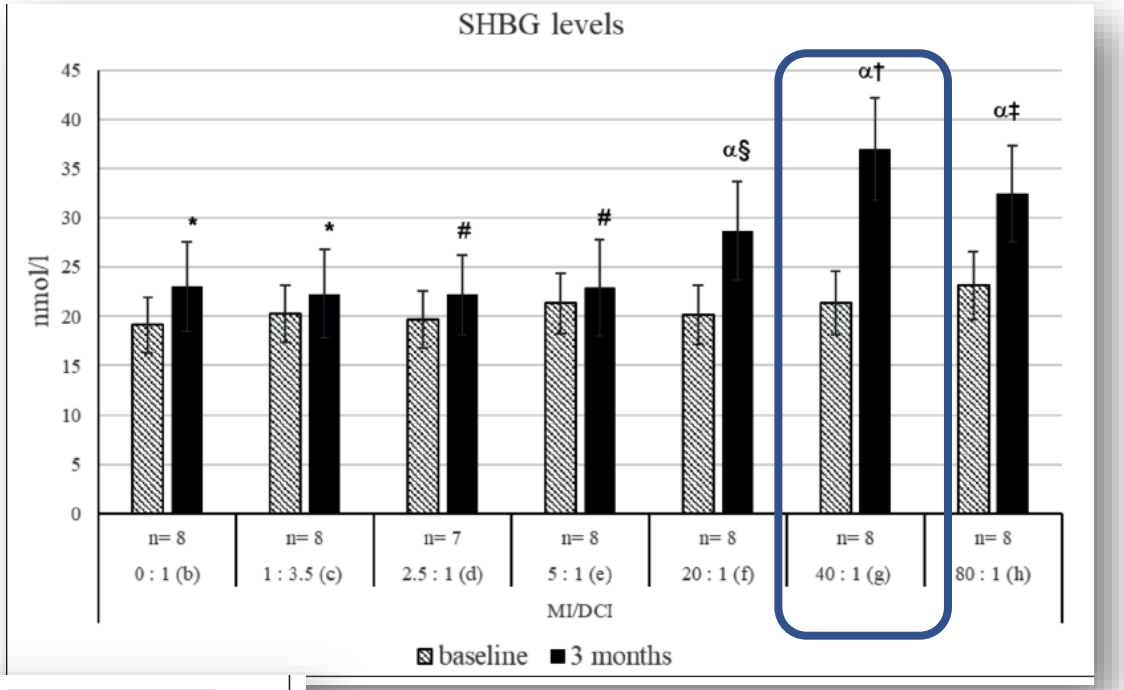
Lo studio conferma i dati evidenziati su modello animale

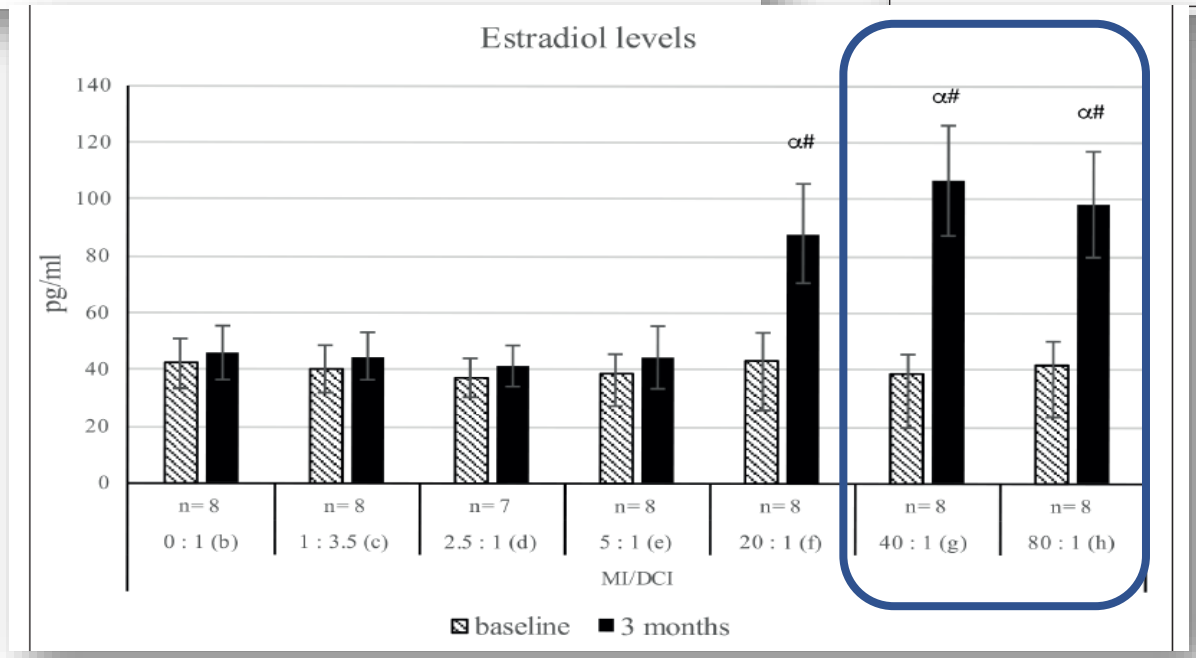
Ovulazione e ripristino mestruazioni $p<0.05$ versus i rapporti Myo/ Dchiro < 20:1 e versus D-chiro-inositolo da solo

Table II. Number of patients with menses for each MI/DCI ratio.

MI/DCI	0:1 (b)	1:3.5 (c)	2.5:1 (d)	5:1 (e)	20:1 (f)	40:1 (g)	80:1 (h)
N.	8	8	7	8	8	8	8
Menses	0/8*	0/8*	0/7*	1/8#	3/8	5/8α,§	4/8α,§



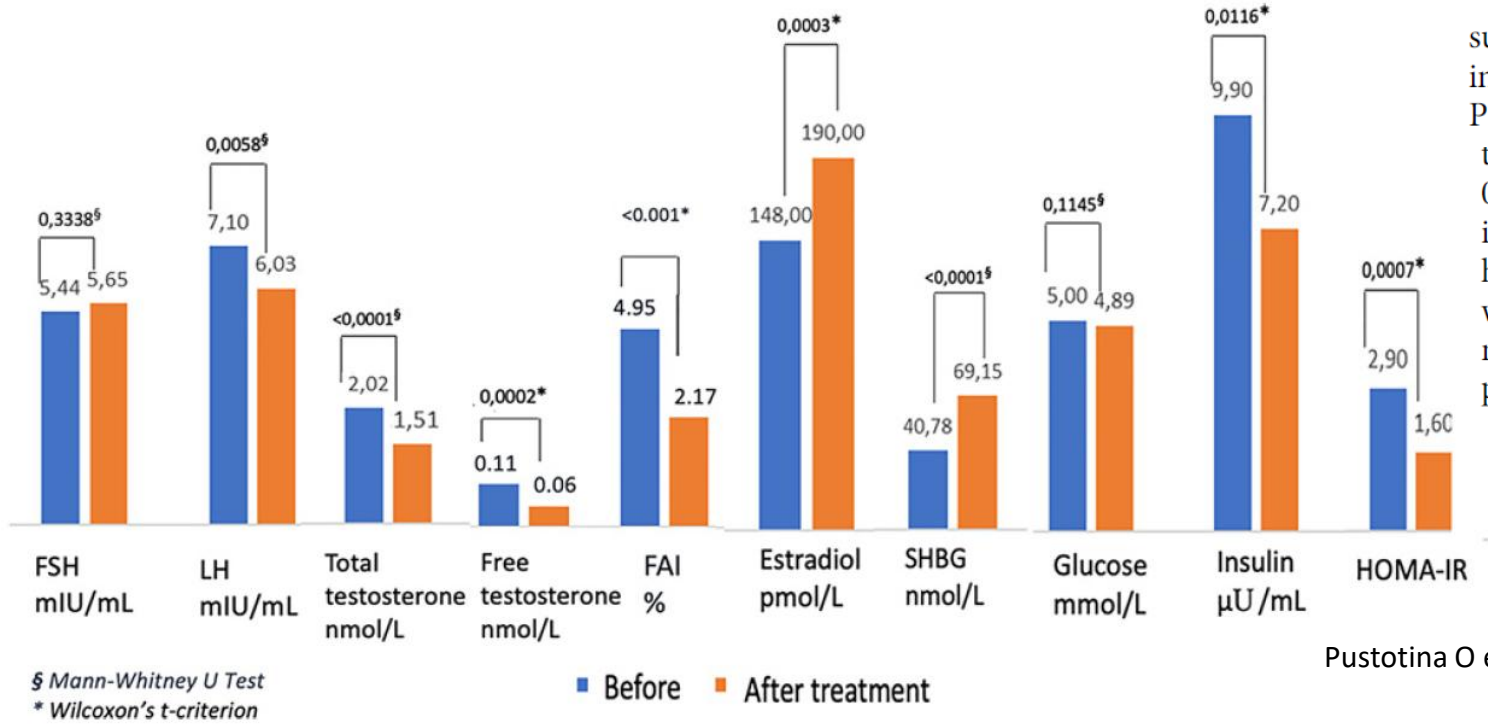




Myo/Dchiro 40:1 determina variazioni significative($p<0.05$) sia rispetto ai valori basali sia verso il solo Dchiro

Correzione dei parametri ormonali e metabolici dopo 3 mesi

The Effects of Myo-Inositol and D-Chiro-Inositol in a Ratio 40:1 on Hormonal and Metabolic Profile in Women with Polycystic Ovary Syndrome Classified as Phenotype A by the Rotterdam Criteria and EMS-Type 1 by the EGOI Criteria



The study demonstrated the beneficial effect of daily supplementation with 2,255 mg of inositol (MI and DCI in a 40:1 ratio) on metabolic parameters in patients with PCOS phenotype A (EMS-type I). After 3 months of treatment, BMI and HOMA-IR decreased ($p = 0.0029$; $p = 0.0007$) and the number of normoinsulinemic patients increased by 2.4 times, as a consequence of a reduction in hyperandrogenism. The fasting serum glucose level always remained within the normal range and showed a mild decrease. No adverse events during the treatment period were observed.

Pustotina O et al Gynecol Obstet Invest 2024

Inositol is an effective and safe treatment in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

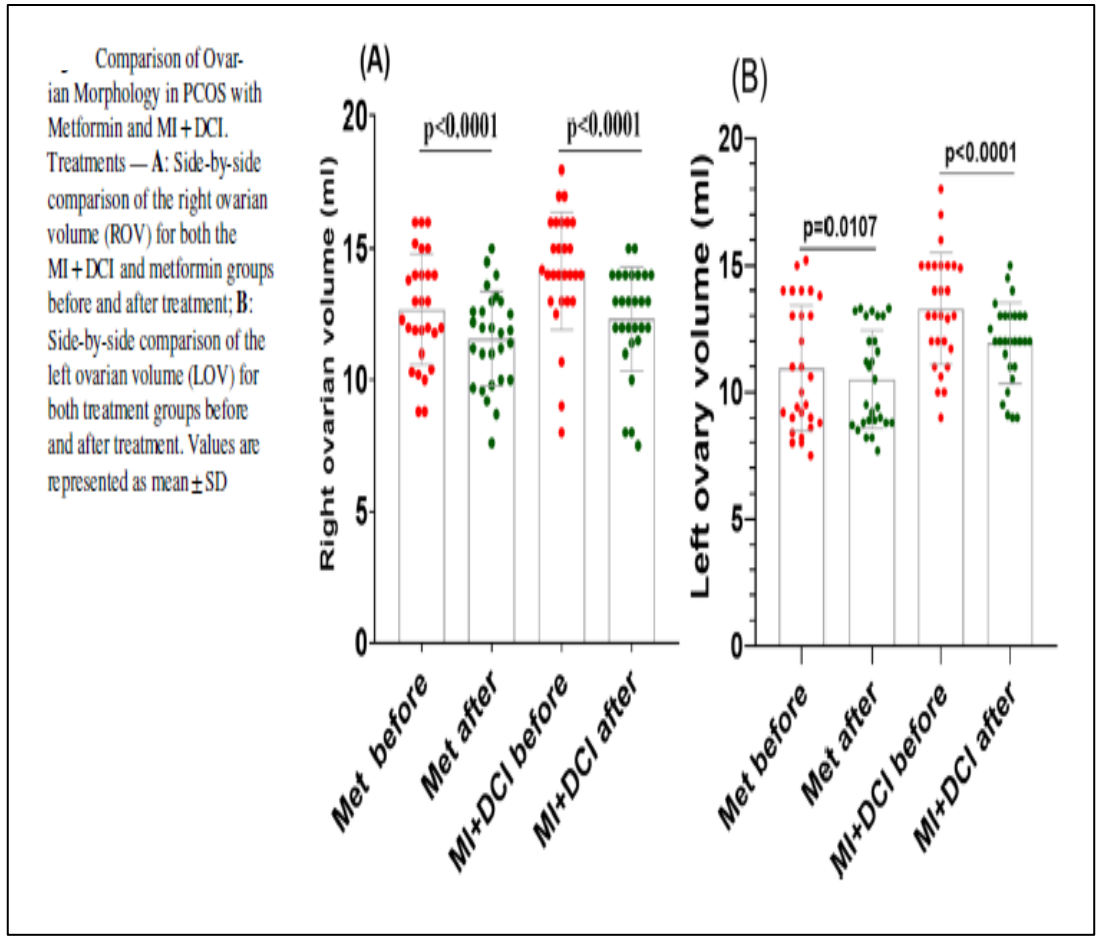
Greff *et al. Reproductive Biology and Endocrinology 2023 21:10*

Revisione sistematica che incluso tutti gli studi relativi a Myo/Dchiro 40:1 e/o Myoinositolo 4 grammi /die sia verso placebo sia verso metoformina

" In patients treated with inositols, the risk (CI: 1.13; 2.85) of having a regular menstrual cycle was found by 1.79 higher than in the case of placebo. Moreover, the inositols showed non-inferiority compared to metformin in this outcome. In the case of BMI (MD = -0.45; CI: -0.89; -0.02), free testosterone (MD = -0,41, CI: -0.69; -0.13) total testosterone (MD = -20.39, CI: -40.12; -0.66), androstenedione (MD = -0.69, CI: -1,16; -0.22), glucose (MD = -3.14; CI: -5.75; -0.54) levels and AUC insulin (MD = -2081.05, CI: -2745.32; -1416.78) inositol treatment induced greater decrease compared to placebo. Inositol increased sex-hormone-binding globulin significantly compared to placebo (MD = 32.06, CI:1.27; 62.85)".

"Inositol is an effective and safe treatment in PCOS. Moreover, inositols showed non-inferiority in most outcomes compared to the gold standard treatment: metformin".

I risultati dello studio randomizzato più recente: stessa efficacia della metformina su parametri di iperandrogenismo e morfologia ovarica dopo 3 mesi di trattamento (metformina 2 grammi /die o Myo/Dchiro 40:1 2/die)



Comparison of Ovarian Morphology in PCOS with Metformin and MI + DCI. Treatments — **A**: Side-by-side comparison of the right ovarian volume (ROV) for both the MI + DCI and metformin groups before and after treatment; **B**: Side-by-side comparison of the left ovarian volume (LOV) for both treatment groups before and after treatment. Values are represented as mean ± SD

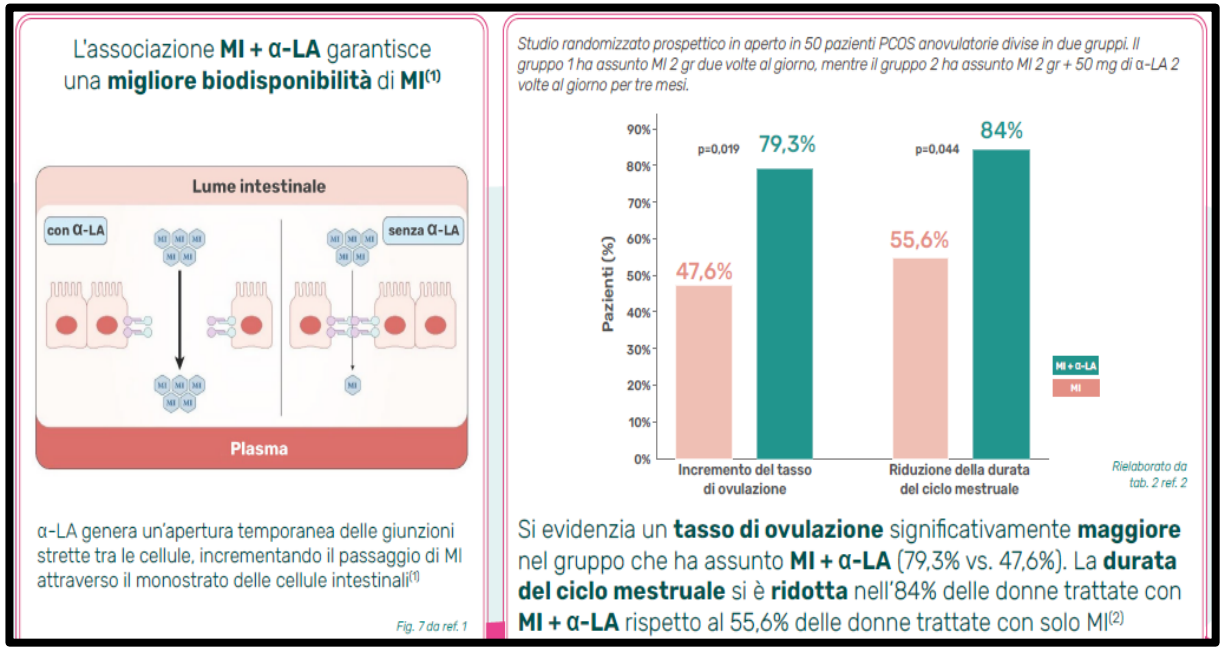
Parameters	Baseline Met (n = 30) M ± SD	After 3 months Met (n = 27) M ± SD	P-value	Baseline MI + DCI (n = 30) M ± SD	After 3 months MI + DCI (n = 28) M ± SD	P-value
Age (yrs)	27.82 ± 3.36	–		23.32 ± 3.31	–	= 0.001
Weight (kgs)	70.78 ± 9.49	67.07 ± 9.23	< 0.001	71.19 ± 12.72	68.98 ± 11.55	0.001
BMI (kg/m^2)	25.73 ± 2.67	24.33 ± 2.65	< 0.001	27.40 ± 4.39	26.49 ± 3.91	< 0.001
SBP (mm Hg)	119.8 ± 5.96	120.4 ± 4.98	0.582	119.64 ± 6.66	121.61 ± 7.82	0.300
DBP (mm Hg)	88.70 ± 11.73	89.81 ± 10.14	0.386	94.64 ± 9.12	90.89 ± 9.23	0.096
FG score	13.33 ± 3.13	11.70 ± 2.58	< 0.0001	13.39 ± 1.47	11.11 ± 1.10	< 0.001
Glucose (mg/dL)	89.26 ± 10.42	84.19 ± 7.49	< 0.001	94.07 ± 12.74	84.07 ± 12.41	< 0.001
Insulin (μU/mL)	20.95 ± 6.18	14.12 ± 5.44	< 0.001	13.18 ± 11.46	5.60 ± 4.98	0.001
HOMA-IR	4.80 ± 1.71	3.252 ± 1.70	< 0.001	3.02 ± 2.40	1.26 ± 1.12	0.001

Significativa normalizzazione dei cicli mestruali in entrambi i gruppi trattati

Gul M et al Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2025

Alfa-lattoalbumina

- **Azione antinfiammatoria:inibizione COX 2**
- **Azione ipoglicemizzante: aumento adiponectina**
- **Attività immunomodulante**
- **Azione prebiotica**
- **Miglior assorbimento di nutrienti: inositolo**



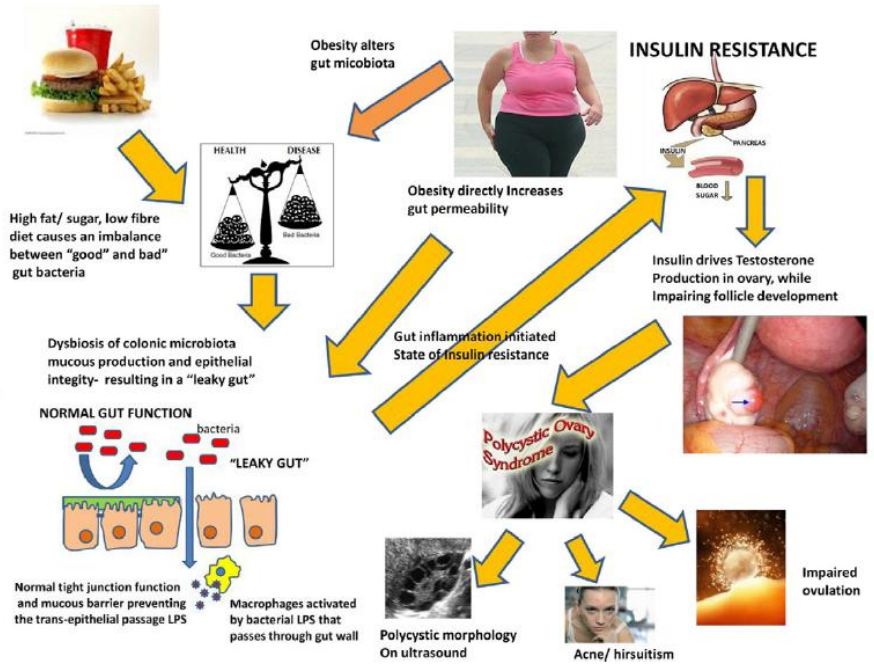
Azione dell'alfa-lattoalbumina sulla crescita dei Bifidobatteri

(mg/mL)	*B. infantis*	*B. breve*	*B. longum*
Controllo LA	0,307 ± 0,169	0,248 ± 0,104	0,268 ± 0,107
0,25	0,532 ± 0,014†	0,499 ± 0,039†	0,339 ± 0,074
0,50	0,590 ± 0,012†	0,629 ± 0,020†	0,376 ± 0,046
2,0	0,708 ± 0,037†	0,756 ± 0,061†	0,610 ± 0,071†
4,0	0,690 ± 0,030†	0,734 ± 0,024†	0,634 ± 0,025†

†rispetto al controllo ($p < 0,05$)

Dinicola S et al, Int J Mol Sci 2021;22:10575

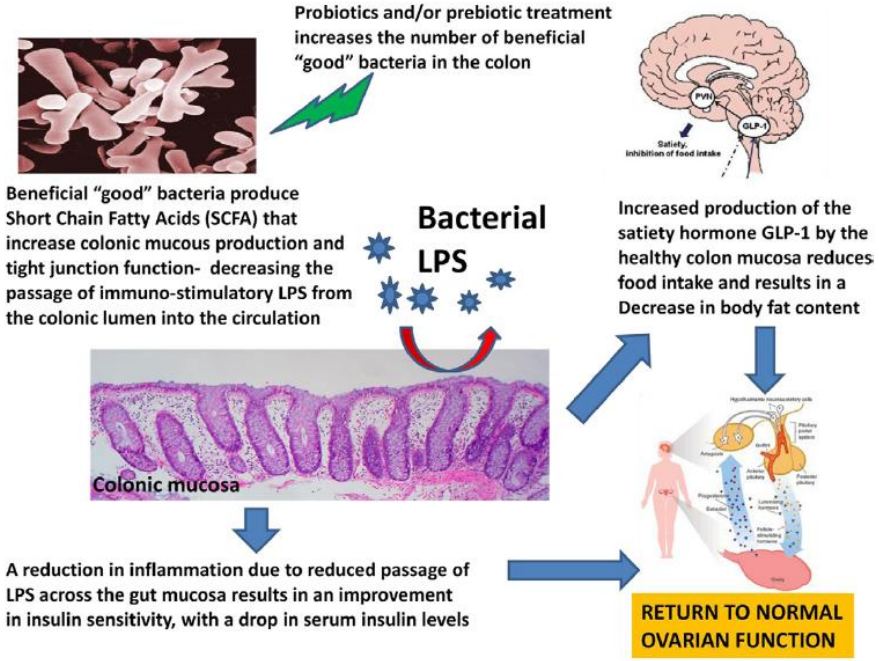
Kamenov Z et al, Metabolites 2023;13:717



Dysbiosis of Gut Microbiota (DOGMA) – A novel theory for the development of Polycystic Ovarian Syndrome

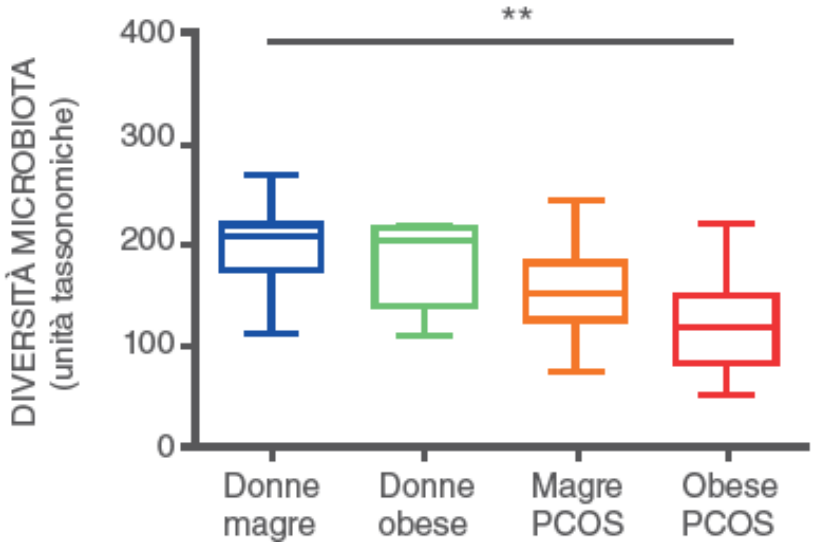
Kelton Tremellen[a,b,*], Karma Pearce[b]

Medical Hypotheses 79 (2012) 104–112



Dysbiosis of Gut Microbiota Associated with Clinical Parameters in Polycystic Ovary Syndrome

Rui Liu[†1], Chenhong Zhang[†1], Yu Shi[2], Feng Zhang[1], Linxia Li[3], Xuejiao Wang[4], Yunxia Ling[4], Huaqing Fu[1], Weiping Dong[4], Jian Shen[1], Andrew Reeves[5], Andrew S. Greenberg[5], Liping Zhao[1], Yongde Peng[4] and Xiaoying Ding[4*]*

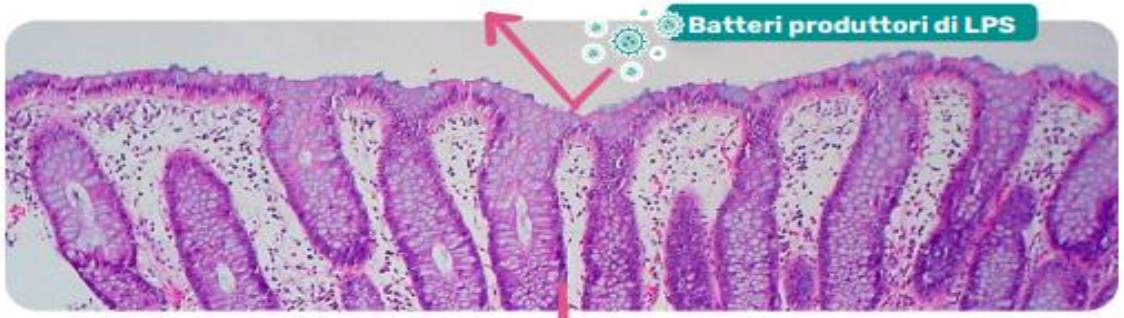


Milk Bioactive Compounds and Gut Microbiota Modulation: The Role of Whey Proteins and Milk Oligosaccharides

Nelle **donne con PCOS** alcuni parametri endocrino-metabolici come **iperandrogenismo, irsutismo e alti livelli di testosterone** sono **strettamente correlati** ad **alterazioni del microbiota** intestinale.
Gli interventi sul microbiota intestinale influiscono positivamente sulle caratteristiche della PCOS

L'α-LA, agendo come prebiotico favorisce l'equilibrio della flora intestinale delle donne con PCOS, in cui Lattobacilli e Bifidobatteri sono significativamente ridotti

I batteri benefici producono acidi grassi a catena corta che incrementano la produzione di muco del colon e la funzionalità delle giunzioni strette, riducendo il passaggio di LPS immunostimolante dal lume del colon nella circolazione.



La **riduzione del passaggio di LPS** attraverso la mucosa intestinale riduce l'infiammazione e **migliora la sensibilità all'insulina**, riducendone i livelli sierici.

L'aumentata **produzione di GLP-1** dalla mucosa intestinale sana **riduce** l'apporto di cibo e quindi il **grasso corporeo.**

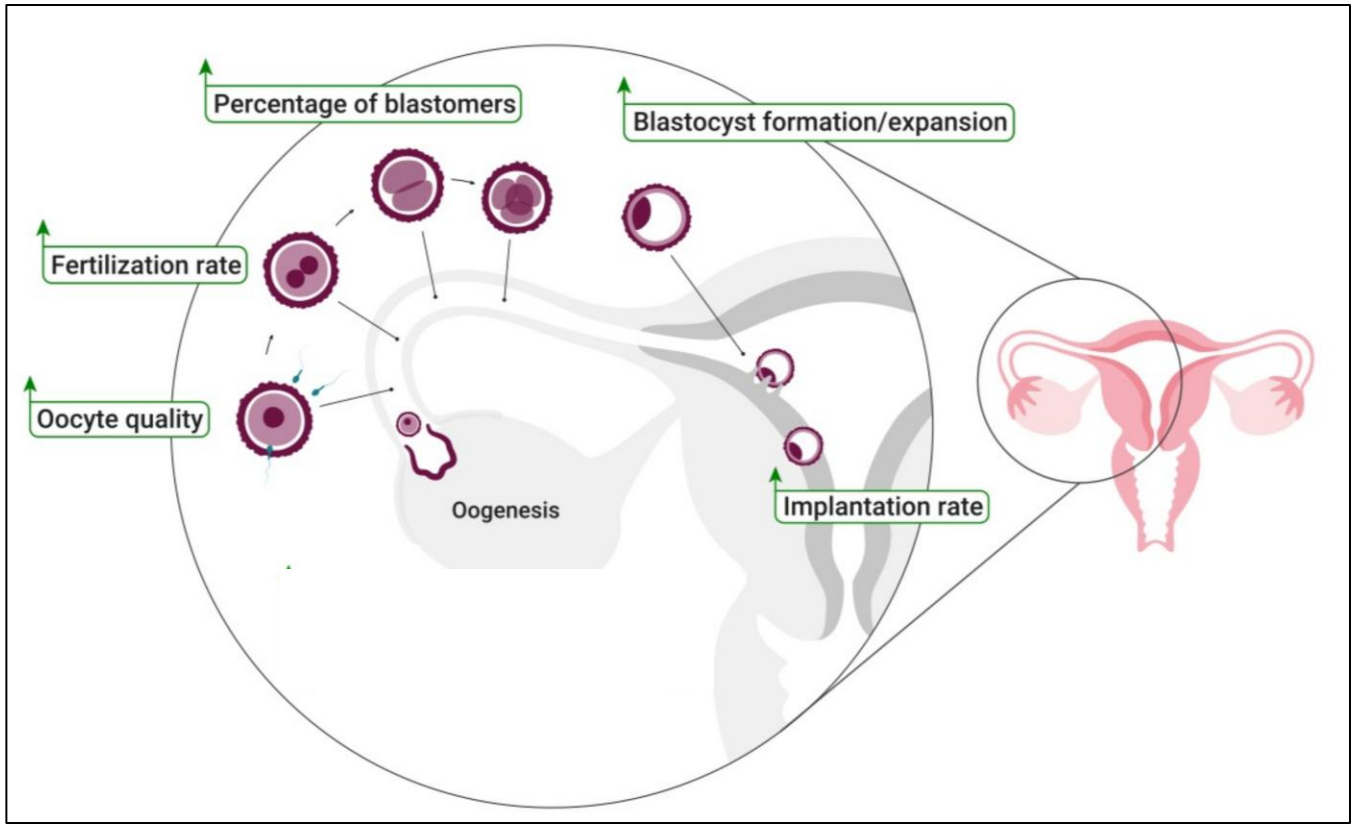
RIPRISTINO DELLA NORMALE FUNZIONE OVARICA

Patients or Animal Models	Treatment	Effects on Gut Microbiota	Health Effects	Type of Study
Obese and dysmetabolic patients.	Oral supplementation of a combination of inositols, α-lactalbumin, and *Gymnema sylvestre*.	Recovers gut dysbiosis.	Positive impact on insulin, glucose, lipid metabolism.	Clinical trial

Azioni del Myoinositolo nella fertilità

- Promuove la progressione meiotica di ovociti competenti alla fertilizzazione: la deplezione delle riserve intracellulari di Mio-inositolo all'interno dell'ovaio altera questo processo
- Regolazione del citoscheletro, necessario per il trasporto lungo le salpingi degli ovociti
- Regolazione del livello di produzione dell'AMH indotto dell'FSH nelle cellule della granulosa (L'AMH attraverso la diminuzione della sensibilità dell'ovocita all'FSH, partecipa alla regolazione della maturazione follicolare

In PMA: riduzione del rischio di iperstimolazione Diminuzione delle unità di gonadotropine necessarie per promuovere la maturazione follicolare



Russo M et al In t J Mol Sci 2021

diabete gestazionale

i livelli urinari di mio inositolo sono maggiori nelle gravide con GDM rispetto alle gestanti sane per L'attività della myo-ossigenasi, l'enzima che interviene nelle prime fasi del catabolismo dell'inositolo ed è principale responsabile dei livelli circolanti d myoinositolo è aumentata nelle donne con GDM rispetto ai soggetti normali

Il contenuto di inositolo placentare è il **17% più basso nelle donne con GDM** rispetto a quelle senza GDM

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2021, Vol. 106, No. 2, e875–e890
doi:10.1210/clinem/dgaa814
Clinical Research Article

Clinical Research Article

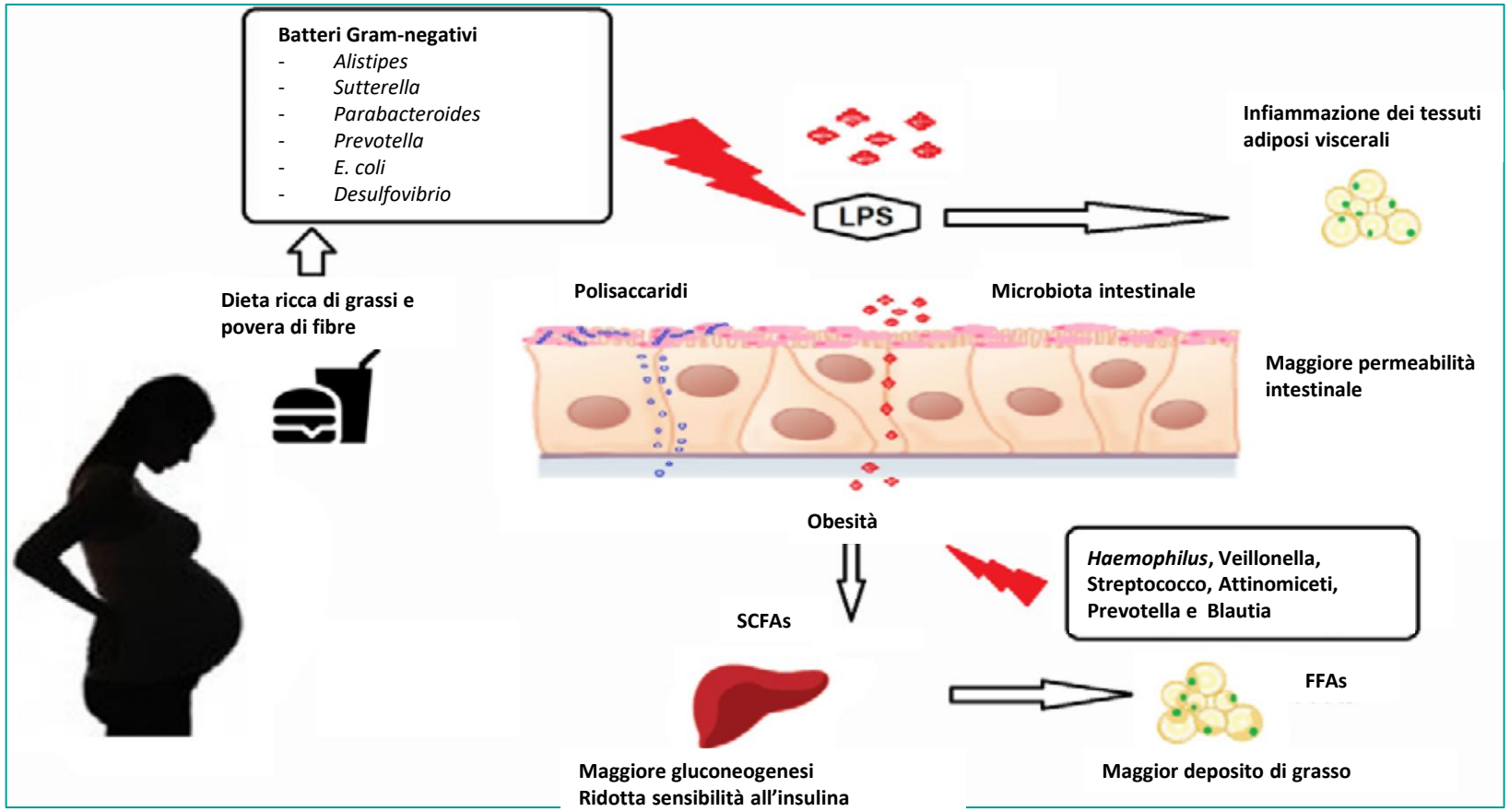
Placental Inositol Reduced in Gestational Diabetes as Glucose Alters Inositol Transporters and IMPA1 Enzyme Expression

è stata inoltre riscontrata una correlazione significativa tra diminuzione dell'attività dell'enzima IMPA1, che sintetizza myo-inositolo, e dei trasportatori della membrana plasmatica dell'inositolo SLC5A11 e SLC2A13 ed incremento della glicemia materna a digiuno

3 .Kisa B et al Arch Fisiol Biochem 2020

Microbiota e GDM

Alcuni microorganismi influenzano l'esordio e la progressione del GDM: in questa condizione, si riscontra la presenza di Bacteroides, Proteobatteri, Firmicutes e Attinobatteri. Sono invece assenti Bifidobatteri e batteri fecali, che producono butirrato.



La presenza dei patobionti Gram-negativi potrebbe aumentare i livelli di biosintesi dei LPS. L'aumento della permeabilità intestinale permette ai patobionti, LPS e SCFAs di raggiungere i tessuti periferici.

L'eccesso di SCFAs potrebbe aumentare la gluconeogenesi, i livelli di glucosio plasmatici e la lipogenesi. I LPS provocano una risposta infiammatoria e adiposità.

Tutti questi meccanismi conducono all'intolleranza al glucosio nelle donne con GDM.

L'alfa-lattoalbumina ed alcuni suoi peptidi bioattivi svolgono un ruolo nella modulazione del microbiota intestinale, agendo come prebiotici.

Kunasegaran T et al Biology **2021**, 10, 1027

Le conferme sull'utilità del myoinositolo delle meta-analisi più recenti

Mashayekh-Amiri *et al.*
Diabetology & Metabolic Syndrome (2022) 14:93
https://doi.org/10.1186/s13098-022-00862-5

Diabetology & Metabolic Syndrome

REVIEW Open Access

Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes mellitus in overweight and obese pregnant women: a systematic review and meta-analysis

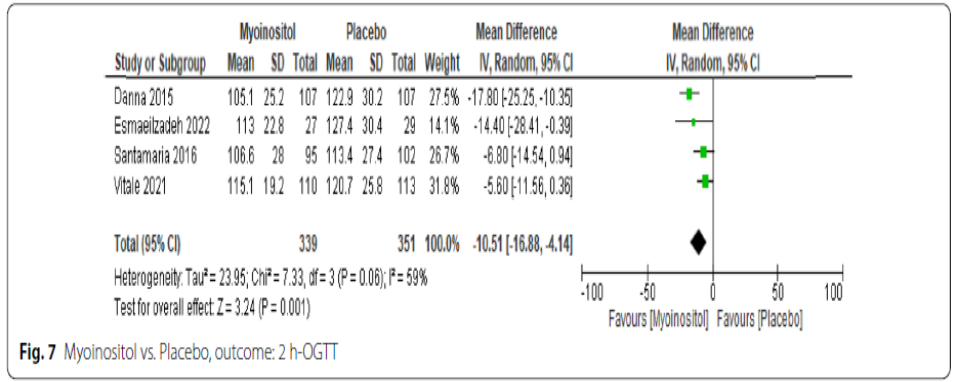


Fig. 7 Myoinositol vs. Placebo, outcome: 2 h-OGTT

Cochrane Library

Dicembre 2022

L'assunzione di myoinositolo tra la 9 e la 24 settimane riduce il rischio di diabete gestazionale del 47%

Quotah *et al.*
Diabetology & Metabolic Syndrome (2024) 16:8
https://doi.org/10.1186/s13098-023-01217-4

Interventions in preconception and pregnant women at risk of gestational diabetes; a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials

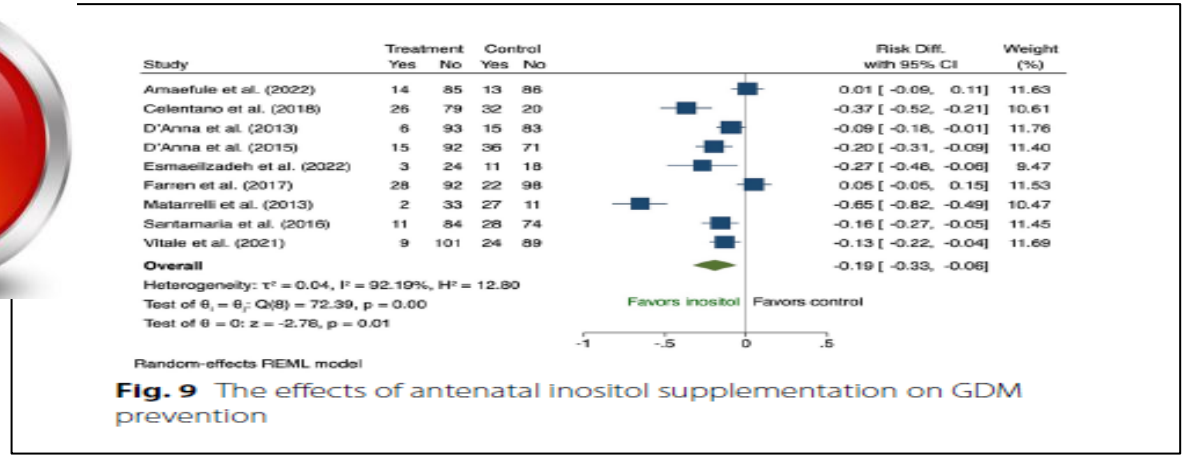


Fig. 9 The effects of antenatal inositol supplementation on GDM prevention

Non esiste nessuno studio o metanalisi che affermi l'efficacia del D-chiro-inositolo mel prevenire il GDM

SID-AMD indicano il myo inositolo come efficace misura preventiva

Sebbene siano necessari ulteriori studi per confermarne efficacia e sicurezza, allo stato attuale il MI, alla posologia giornaliera di 4000 mg può essere considerato nella prevenzione del GDM in donne caucasiche (Livello I, Forza B).

Il MI alla dose di 4000 mg die può essere utilizzato in donne caucasiche nel trattamento del GDM in ausilio alla Terapia Medica Nutrizionale e agli interventi sullo stile di vita (Livello II, Forza B).

Un solo studio ha mostrato l'efficacia nel trattamento del GDM del DCI alla dose di 500 mg-bid. Sono necessari ulteriori studi che includano donne di diversa etnia, per individuare quale stereoisomero dell'inositolo (MI oppure DCI oppure MI+DCI), quale "fenotipo", con quale posologia ed in che periodo della gravidanza possa produrre effetti benefici per la prevenzione ed il trattamento dell'iperglicemia in gravidanza.

17/10/2018 - POSITION STATEMENT AMD - SID
"Integratori vitaminici, inositolo e probiotici nelle donne con iperglicemia in gravidanza"

SIE 2024 conferma il myoinositolo come efficace misura preventiva del GDM e della macrosomia fetale

o.	Statement	Rating
	Myo supplementation at a daily dose of 2 or 4 g can be used in the primary prevention of GDM in women with or without PCOS	2/++0
	Myo at the dose of 4 g daily can be used during pregnancy to reduce the risk of macrosomia and neonatal hypoglycemia in mothers at risk of GDM	2/++0

Inositols and female reproduction disorders: a consensus statement from the working group of the Club of the Italian Society of Endocrinology (SIE)—Women's Endocrinology

Conclusioni

l'utilizzo dell'inositolo nelle pazienti PCOS è un trattamento efficace e privo di effetti collaterali per la correzione del dismetabolismo(efficacia analoga alla metformina), dell'iperandrogenismo, dell'anovulazione,delle irregolarità del ciclo e dell'infertilità ma deve essere effettuato secondo precisi criteri

Il D-chiroinositolo, metabolita del Myo-inositolo, ha esclusivamente un ruolo periferico, nei tessuti di riserva, mentre a livello ovarico la sua somministrazione esclusiva non ripristina la funzionalità ovarica ma la peggiora nel tempo in modo dose dipendente

- **Myoinositolo e non D chiro nella paziente normopeso senza insulino-resistenza**

- **Dose appropriata (4 grammi/ die) con frequenza di somministrazione bis in die**

- **Associazione Myo/Dchiro nella paziente PCOS con insulino-resistenza con rapporto equilibrato tra i due isomeri(40:1)**
- **Nelle pazienti con fattori di rischio per GDM il myoinositolo alla dose di 4 grammi /die è efficace per ridurre la probabilità di sviluppo del GDM**