

Myo-inositol e chiro-inositol: farmacologia e implicazioni cliniche

Risultati dell'International Consensus Conference sugli inositoli

Alessandra Graziottin

Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica, H. San Raffaele Resnati, Milano

Presidente, Fondazione Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus

www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

L'inositolo (INS) è un poliolo, presente in nove diversi stereoisomeri, due dei quali, myo-inositol e D-chiro-inositol, svolgono la funzione di secondi messaggeri dell'insulina, regolando però processi insulino-dipendenti diversi. Infatti, mentre il **myo-inositol (MI)** è responsabile dell'**uptake del glucosio**, il **D-chiro-inositol (DCI)** è responsabile della **sintesi del glicogeno**.

Analizzando invece i processi insulino-dipendenti a livello ovarico, il MI è responsabile dell'**uptake del glucosio**, mentre il DCI è responsabile della **sintesi di androgeni**. Inoltre, una funzione ascrivibile solo al MI è quella di secondo messaggero dell'FSH.

Sfortunatamente, nonostante le diverse funzioni di queste due molecole, la comunità scientifica spesso le confonde, tanto da inserire all'interno della stessa metanalisi studi effettuati con il MI e con il DCI.

In questo contesto la PREIS (Permanent International and European School in Perinatal Neonatal and Reproductive Medicine) ha promosso e organizzato una International Consensus Conference sul MI e DCI in ostetricia e ginecologia, con il fine di fare chiarezza sull'argomento e porre le basi per ricerche future.

Il primo passo compiuto dalla PREIS è stato quello di identificare le domande su cui il board di partecipanti avrebbe dovuto confrontarsi.

Gli inositoli in Ostetricia e ginecologia

In questo ambito le domande identificate sono state le seguenti:

- 1) può l'inositolo(i) essere considerato un ulteriore approccio alla sindrome metabolica?
- 2) un'alterazione nel metabolismo dell'inositolo(i) può essere causa della PCOS?
- 3) la supplementazione con inositol(i) può correggere gli aspetti metabolici della PCOS?
- 4) la supplementazione con inositol(i) può correggere gli aspetti riproduttivi della PCOS?

- 5) l'inositolo(i) ha un ruolo nelle anomalie congenite?
- 6) esistono evidenze che l'inositolo(i) influenzzi il diabete gestazionale?

I partecipanti alla Consensus hanno analizzato più di settanta articoli al fine di rispondere alle domande sottoposte dalla PREIS.

Domanda 1: Può l'inositolo(i) essere considerato un ulteriore approccio alla sindrome metabolica?

Le conclusioni emerse dalla consensus hanno evidenziato come, grazie alla loro azione insulino sensibilizzante e al loro alto profilo di sicurezza, gli inositoli siano un **approccio efficace per il trattamento della sindrome metabolica (SM)**. In particolare, i dati a disposizione hanno evidenziato come in donne affette da **SM** il trattamento per **1 anno con myo-inositol riduce in maniera significativa i parametri legati all'insulino resistenza e alla dislipidemia** rispetto alla sola dieta. Inoltre, il MI aumenta l'efficienza della dieta nel ridurre il peso e la circonferenza della vita. Degno di nota è il fatto che, **dopo un anno di terapia, il 20% delle donne non rientrava più nei criteri diagnostici della SM** (Giordano et al. 2011; Santamaria et al. 2012).

Domanda 2: Un'alterazione nel metabolismo dell'inositolo(i) può essere causa della PCOS?

Recenti evidenze hanno dimostrato come, a livello ovarico, le **donne PCOS siano caratterizzate da una carenza di MI e da un eccesso di DCI**. Questi dati spiegano ulteriormente due caratteristiche della sindrome. Infatti, le donne con **PCOS soffrono di una ridotta qualità ovocitaria**, prodotta da un ridotto apporto energetico (il MI regola l'uptake del glucosio) e di **un'iperproduzione di androgeni** (il DCI a livello ovarico è responsabile della produzione di androgeni insulino mediata).

In particolare, a livello del FF, il rapporto MI/DCI passa da 99,9%MI e 0,1% DCI a 25%MI e 75%DCI.

Alla luce di questi risultati, analizzando le altre funzioni svolte dal **MI a livello ovarico**, si è messo in evidenza la sua **azione di FSH sensibilizzante**, diventando così un **composto cruciale per la crescita follicolare** e probabilmente per il recruiting del follicolo dominante (Carlomagno et al. 2011, Heimark et al. 2013, Unfer et al. 2014).

Domanda 3: La supplementazione con inositol(i) può correggere gli aspetti metabolici della PCOS?

Le alterazioni metaboliche cui sono soggette le donne con PCOS hanno spesso come causa principale **un'insulino resistenza più o meno pronunciata**. Per questo motivo, grazie al loro effetto insulino sensibilizzante, sia il MI sia il DCI si sono mostrati efficaci nel **migliorare i parametri metabo-**

lici delle donne con PCOS. Dati di letteratura hanno messo in evidenza come il rapporto tra MI e DCI sia cruciale per il corretto funzionamento tissutale; questo è spiegato dal fatto che le due molecole regolano processi insulino dipendenti diversi.

Recentemente è stato dimostrato come la **supplementazione con MI e DCI in un rapporto fisiologico plasmatico (40:1)** ripristini i parametri metabolici di donne con PCOS più rapidamente rispetto al MI da solo, diventando quindi la **terapia più efficace in donne con PCOS sovrappeso o obesse** (Genazzani et al. 2008, Costantino et al. 2009, Nordio and Proietti 2012, Minozzi et al. 2013).

Domanda 4: La supplementazione con inositolo(i) può correggere gli aspetti riproduttivi della PCOS?

Il depauperamento ovarico di MI nelle donne PCOS e la funzione di FSH sensibilizzante svolta dal MI rispetto al DCI spiegano anche alcune evidenze cliniche presenti in letteratura. Il **ciclo mestruale di donne PCOS è regolarizzato solo dal MI**, di contro non ci sono dati sul DCI. Infatti, in uno studio si dimostra che il trattamento con DCI riesce ad indurre una singola ovulazione nell'arco di 8 settimane, ma nessun dato è fornito sulla regolarizzazione del ciclo. Sfortunatamente, gli stessi autori non sono riusciti a riconfermare i dati raddoppiando la dose di DCI somministrata (Nestler et al. 1999, Papaleo et al. 2007, Cheang et al. 2008).

Domanda 5: L'inositolo(i) ha un ruolo nelle anomalie congenite?

Fin dai primi studi degli anni Ottanta, si era evidenziato come il myoinositol svolgesse un ruolo chiave nel migliorare le anomalie congenite in vitro. Questi primi dati sono ulteriormente supportati da evidenze più recenti, in cui si è visto come solo donne aventi livelli di MI superiori a una certa soglia sono capaci di portare a termine una gravidanza. Inoltre, **evidenze preliminari suggeriscono che il MI sia capace di prevenire i difetti del tubo neurale acido folico resistenti** (De Grazia et al. 2012, Chiu & Tam 1992, Cavalli & Copp 2002, Cavalli et al. 2008).

Domanda 6: Esistono evidenze che l'inositolo(i) influenzhi il diabete gestazionale?

Le caratteristiche dell'inositolo(i) lo rendono **un trattamento ideale per il diabete gestazionale (GD)**. I dati presenti in letteratura provengono da studi condotti utilizzando il MI. I trial condotti hanno studiato l'effetto del trattamento con MI in due gruppi specifici di donne, il primo in donne ad alto rischio di GD: in questo caso si è dimostrato come il MI riesca a ridurre significativamente le diagnosi di GD. Il secondo gruppo erano donne con diagnosi di GD. Lo studio ha dimostrato come il **trattamento con MI sia capace di migliorare l'omeostasi del glucosio** (Corrado et al. 2011, D'Anna et al. 2012).

Conclusioni

Gli studi presenti in letteratura dimostrano come, nonostante la semplicità di queste molecole, **il MI ed il DCI svolgano un ruolo cruciale in diversi processi biologici.**

I dati dimostrano come il trattamento con l'inositolo(i) sia capace influire positivamente su diversi aspetti dell'ostetricia.

Inoltre, l'esistenza di rapporti specifici per diversi tessuti (funzioni della molecola, funzioni del tessuto), e il modo in cui questi rapporti sono alterati in condizioni patologiche, ha spinto i ricercatori a sviluppare un **trattamento basato sul rapporto fisiologico plasmatico MI/DCI (40:1)**, e si è visto come questo trattamento sia quello più efficace.

Procreazione Medico Assistita (PMA)

In questo ambito le domande identificate dalla PREIS sono state:

- 1) l'inositolo(i) è cruciale per la maturazione ovocitaria?
- 2) l'inositolo(i) è cruciale per la funzionalità spermatica?
- 3) la supplementazione con inositolo(i) è di aiuto nelle procedure di procreazione medicalmente assistita?
 - a. donne con PCOS
 - b. donne senza PCOS
- 4) esistono differenze di efficacia clinica tra il MI e il DCI?

Domanda 1: L'inositolo(i) è cruciale per la maturazione ovocitaria?

I dati presenti in letteratura si riferiscono principalmente al MI e mettono in evidenza che **solo follicoli aventi alte concentrazioni di MI contengono ovociti maturi e di buona qualità** capaci di dare origine ad embrioni di buona qualità. Studi in-vitro ampliano questo dato dimostrando come il **MI sia cruciale nella maturazione ovocitaria**.

L'importanza dell'inositolo nella maturazione ovocitaria ed embrionale è molto probabilmente legata al suo ruolo centrale nel signaling dell'FSH e alla regolazione del rilascio di calcio.

In condizioni patologiche come la PCOS, in cui sia lo sviluppo follicolare sia la maturazione ovocitaria sono alterati, è stata dimostrata una carenza di MI a livello ovarico (Chiu, Rogers et al. 2002, Chiu, Rogers et al. 2003, Heimark, McAllister et al. 2013).

Domanda 2: L'inositolo(i) è cruciale per la funzionalità spermatica?

I dati presenti in letteratura si riferiscono principalmente al MI. **A livello testicolare, il MI è prodotto principalmente dalle cellule del Sertoli** (cellule responsive all'FSH); inoltre, l'epididimo tende a concentrare il MI in maniera progressiva generando un **gradiente, nel plasma seminale, che**

aumenta dalla testa alla coda dell'epididimo.

Studi in vitro hanno poi dimostrato come il MI riesca ad aumentare il potenziale di membrana mitocondriale, indice diretto della capacità fertilizzante del seme, permettendo poi di ipotizzare un ruolo diretto del MI nel migliorare il rating di fertilizzazione e la qualità embrionale (Hartree 1957, Condorelli et al. 2012, Colone et al. 2010).

Domanda 3: La supplementazione con inositolo(i) è di aiuto nelle procedure di procreazione medicalmente assistita?

a) donne con PCOS

Tra le diverse morbilità che colpiscono le **donne con PCOS** durante un ciclo di fecondazione assistita, c'è un **aumentato rischio di fallimento a causa di una ridotta qualità degli ovociti recuperati e/o degli embrioni prodotti**. A questo si aggiunge poi un aumentato rischio di andare incontro alla sindrome da iperstimolazione ovarica (OHSS).

Il pretrattamento con MI si è dimostrato efficace nel migliorare diversi parametri delle procedure di fecondazione assistita. In particolare, il MI riduce le IU di FSH necessarie per la stimolazione, **riduce il rischio di OHSS e migliora la qualità ovocitaria ed embrionale**.

Al contrario la somministrazione di DCI si è dimostrata deleteria nelle procedure di fecondazione assistita in dosi superiori a 1,2g/die. Questo dato trova ulteriore conferma nell'evidenza biochimica, in cui si dimostra che l'ovaio di donne con PCOS è affetto da una carenza di MI e da una iperproduzione di DCI (Papaleo et al. 2009, Ciotta et al. 2011, Unfer et al. 2011, Isabella & Raffone 2012).

b) donne senza PCOS

Dati di letteratura hanno messo in evidenza come anche **in donne senza PCOS il pretrattamento con MI si sia dimostrato efficace nel migliorare i parametri dell'IVF**. Anche in questo caso il numero di gonadotropine utilizzate si riduceva, mentre aumentava la qualità ovocitaria ed embrionale.

In particolare, uno studio è riuscito a mettere in evidenza **un trend significativo nell'aumento del tasso di impianto nelle donne che erano state trattate con MI** (Lisi et al. 2012).

Domanda 4: Esistono delle differenze di efficacia clinica tra il MI e il DCI?

Per rispondere a questa domanda bisogna far riferimento all'unico trial di confronto MI-DCI. In questo studio è stato messo in evidenza come **solo il MI sia capace di migliorare i diversi outcome di fecondazione assistita**.

In particolare, solo il pretrattamento con MI può **ridurre il numero di giorni di stimolazione, le quantità di FSH e il rischio di OHSS**. Analizzando i dati biologici è possibile constatare un aumento del numero di oociti maturi e di embrioni di I grado, rispetto al singolo trattamento con DCI.

Negli ultimi anni, l'attenzione della comunità scientifica è stata rivolta all'importanza del rapporto tra i due stereoisomeri, MI e DCI, per la cor-

retta funzionalità dei tessuti. Una terapia basata sull'associazione MI e DCI, in rapporto fisiologico 40:1, sembra essere l'approccio più efficace. In uno studio pubblicato recentemente è stato confrontato il trattamento con MI/DCI (40:1) rispetto al trattamento con solo DCI. I risultati ottenuti dimostrano come la terapia combinata nel rapporto fisiologico plasmatico 40:1 garantisca ancora gli effetti benefici tipici del MI e sia comunque più efficace del solo DCI (Unfer et al. 2011, Colazingari et al. 2013).

Conclusioni

In sintesi, sia il trattamento con MI sia il trattamento con MI+DCI in un rapporto fisiologico plasmatico (40:1) risultano efficaci nel ridurre le IU di FSH necessarie per la stimolazione e nel migliorare la qualità degli oociti e degli embrioni, contribuendo così a ottimizzare i parametri dell'IVF sia in donne con PCOS che senza PCOS.

Degno di nota è il fatto che la letteratura abbia dimostrato che gli effetti benefici sopra riportati sono una peculiarità del MI. Di contro la somministrazione di DCI in donne con POCS in dosi superiori a 1,2g/die peggiora la risposta ovarica al processo di stimolazione.

Referenze

- Carlomagno, G., et al. (2011). "The D-chiro-inositol paradox in the ovary." *Fertil Steril* 95(8): 2515-2516.
- Cavalli, P. , A. J. Copp (2002). "Inositol and folate resistant neural tube defects." *J Med Genet* 39(2): E5.
- Cavalli, P., et al. (2008). "Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs." *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 82(7): 540-542.
- Cheang, K. I., et al. (2008). "Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome." *Metabolism* 57(10): 1390-1397.
- Chiu, T. T. and P. P. Tam (1992). "A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum." *J Assist Reprod Genet* 9(6): 524-530.
- Chiu, T. T., et al. (2002). "Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality." *Hum Reprod* 17(6): 1591-1596.
- Chiu, T. T., et al. (2003). "Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes." *Hum Reprod* 18(2): 408-416.
- Ciotta, L., et al. (2011). "Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(5): 509-514.
- Colazingari, S., et al. (2013). "The combined therapy myo-inositol plus D-chiro-inositol, rather than D-chiro-inositol, is able to improve IVF outcomes: results from a randomized controlled trial." *Arch Gynecol Obstet* 288(6): 1405-1411.
- Colone, M., et al. (2010). "Inositol activity in oligoasthenoteratospermia--an in vitro study." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 14(10): 891-896.
- Condorelli, R. A., et al. (2012). "Myoinositol: does it improve sperm mitochondrial function

and sperm motility?" *Urology* 79(6): 1290-1295.

Corrado, F., et al. (2011). "The effect of myoinositol supplementation on insulin resistance in patients with gestational diabetes." *Diabet Med* 28(8): 972-975.

Costantino, D., et al. (2009). "Metabolic and hormonal effects of myo-inositol in women with polycystic ovary syndrome: a double-blind trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 13(2): 105-110.

D'Anna, R., et al. (2012). "Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women." *Gynecol Endocrinol* 28(6): 440-442.

De Grazia, S., et al. (2012) "Myo-inositol soft gel capsules may prevent the risk of coffee-induced neural tube defects." *Expert Opin Drug Deliv* 9(9): 1033-1039.

Genazzani, A. D., et al. (2008). "Myo-inositol administration positively affects hyperinsulinemia and hormonal parameters in overweight patients with polycystic ovary syndrome" *Gynecol Endocrinol* 24(3): 139-144.

Giordano, D., et al. (2011). "Effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome: a perspective, randomized, placebo-controlled study." *Menopause* 18(1): 102-104.

Hartree, E. F. (1957). "Inositol in seminal plasma." *Biochem J* 66(1): 131-137.

Heimark, D., et al. (2013). "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." *Endocr J*.

Isabella, R. and E. Raffone (2012). "Does ovary need D-chiro-inositol?" *J Ovarian Res* 5(1): 14.

Lisi, F., et al. (2012). "Pretreatment with myo-inositol in non polycystic ovary syndrome patients undergoing multiple follicular stimulation for IVF: a pilot study." *Reprod Biol Endocrinol* 10: 52.

Minozzi, M., et al. (2013). "The Combined therapy myo-inositol plus D-Chiro-inositol, in a physiological ratio, reduces the cardiovascular risk by improving the lipid profile in PCOS patients." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 17(4): 537-540.

Nestler, J. E., et al. (1999). "Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome." *N Engl J Med* 340(17): 1314-1320.

Nordio, M. and E. Proietti (2012). "The combined therapy with myo-inositol and D-chiro-inositol reduces the risk of metabolic disease in PCOS overweight patients compared to myo-inositol supplementation alone." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16(5): 575-581.

Papaleo, E., et al. (2007). "Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction." *Gynecol Endocrinol* 23(12): 700-703.

Papaleo, E., et al. (2009). "Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." *Fertil Steril* 91(5): 1750-1754.

Santamaria, A., et al. (2012). "One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome." *Climacteric* 15(5): 490-495.

Unfer, V., et al. (2014). "Hyperinsulinemia Alters Myoinositol to D-chiroinositol Ratio in the Follicular Fluid of Patients with PCOS." *Reprod Sci*.

Unfer, V., et al. (2011). "Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial." *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 15(4): 452-457.

Alessandra Graziottin

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA IN GINECOLOGIA-OSTETRICIA E SESSUOLOGIA MEDICA



Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org
Milano, Giugno 2014

INDICE

Acido folico e procreazione: il punto	pag. 03
Ferro (NaFe³⁺-EDTA), Lattoferrina, Vitamina C e Vitamina B12: sinergie farmacologiche	pag. 11
Myo-inositole e chiro-inositole: farmacologia e implicazioni cliniche	pag. 21
DHA ed L-Carnitina in gravidanza e post-partum	pag. 29
Ruolo dell'integrazione con DHA in gravidanza nelle donne vegetariane	pag. 39
D-mannosio: profilo farmacologico e indicazioni d'uso	pag. 45
Ruolo dei lattobacilli nella prevenzione e cura della patologia infettiva genitale	pag. 53
Il compartimento microbiologico urogenitale femminile con focus sul Lactobacillus paracasei subsp. paracasei F19	pag. 57
La fitoterapia nell'igiene intima femminile: farmacologia e clinica, con focus su gravidanza e puerperio	pag. 69
Il ruolo dell'abbigliamento intimo in fibroina di seta medicata nelle patologie vulvare	pag. 77
Quando lui ha un problema sessuale in gravidanza e/o puerperio. Il ruolo dei farmaci per l'ejaculazione precoce e il deficit di erezione	pag. 83
Dapoxetina: farmacologia e clinica nella terapia dell'eiaculazione precoce	pag. 87
Avanafil: profilo farmacologico e clinico	pag. 95
Vardenafil orodispersibile 10 mg: profilo farmacologico e clinico	pag. 101