Bollettino di Ginecologia Endocrinologica
Vol 15:9-12, 2021

Inositoli: è tempo di capire per sapere poi come fare

Alessandro D Genazzani
Centro di Ginecologia Endocrinologica, Clinica Ostetrica Ginecologica, Università di Modena e Reggio Emilia

ABSTRACT

{ITA} La evoluzione della ricerca degli ultimi 15 anni ha assolutamente portato ad una migliore comprensione e gestione del complesso quadro della sindrome dell'ovaio policistico (PCOS). E' però necessario chiarire che le strategie da scegliere devono essere mirate a ridurre od eliminare I disturbi dismetabolici ed endocrini della PCOS. Molti fattori sono eredo costituzionali, legati alla presenza di familiarità al diabete come all'essere nati SGA o IUGR. L'integrazione con inositoli oggi è molto prescritta, con assoluti vantaggi clinici, ma è importante chiarire come sceglierli per un migliore effetto terapeutico dato che la prima azione terapeutica è migliorare il metabolismo che in seconda battuta riassesterà anche le funzioni endocrine della riproduzione.

-

{ENG} During the last 15 years research permitted a better understanding of the physiopathology of polycystic ovary syndrome (PCOS). However, it is necessary to make clear that most of the treatments chosen have to eliminate the metabolic and endocrine impairments that PCOS has. Most of PCOS impairments are triggered by familiar predisposition to diabetes as well as by the fact of being born SGA or IUGR. Integrative use of inositols is very common, with absolute clinical advantages, however it is relevant to make clear how to choose the most appropriate to use so that to improve metabolic impairments and have a better reproductive function.

Non c'è niente di più complicato delle cose semplici. Di fatto le cose semplici sono chiare ma a quanto pare molta letteratura recente rende le cose più complicate e ancor più nebulose. Allora è il momento di spiegare e chiarire.

Per anni ho lavorato usando gli ipoglicemizzanti orali, la classica e ben famosa metformina, una grande molecola che si è dimostrata e tuttora si dimostra di grande utilità. Sapete bene come sia il vero trattamento in caso di diabete di tipo II e di come sia ormai riconosciuto come un potente farmaco induttore di un grande controllo dei fattori di crescita endogeni, come la IGF1 e la stessa insulina, coinvolti in modo diretto nella crescita tumorale. Vi ricordo infatti che già nell'editoriale n. 2/2011 di questo Bollettino avevo riportato l'estrema importanza del trattamento con metformina come riduttore del rischio oncologico. Ma oggi alcune cose sono cambiate per certi versi evolute, migliorate, per altri decisamente peggiorate.

Il problema della nostra società, della società moderna, è di avere troppo di tutto. In primis il cibo, quello definito "confort food", quello gratificante, ricco di carboidrati, di zuccheri, di glucosio. Si mangia sempre di più in fretta, male, e senza logica per la salute. In pratica si mangia senza sapere cosa c'è nel cibo che mangiamo e cosa questo cibo ci comporta per la salute.

La specie umana non è fatta per il confort food, siamo evoluti mangiando proteina, qualche frutto, se la stagione li offriva, e praticamente poco altro.

Il mangiare male, con troppo cibo ricco di amidi e carboidrati o glucosio, ha favorito la prograssiva ed esagerata deposizione di grasso corporeo e quindi ha portato a sovrappeso e obesità sia nei maschi che nelle femmine della nostra specie. Da questo il danno biologico sia del rischio di diabete sia della ridotta capacità riproduttiva. E nel lungo termine anche un rischio oncologico.

Dobbiamo mangiare meglio, questo è il messaggio che ne traiamo da queste banali osservazioni. Ma in tutto questo, direte voi ma che c'entrano gli inositoli?

C'entrano, eccome se c'entrano.

In presenza di gravi quadri di sovrappeso o obesità è consuetutidine dare la metformina come trattamento, ma più è l'eccesso di peso, più sono alte le dosi di metformina necessarie. E più le dosi superano I 1000 mg fino anche a 3000 mg, più sono frequenti i quadri di effetti collaterali gastro intestinali, come nausea, diarrea, fino alla steatorrea. E così spesso i pazienti sospendono il trattamento. Resta il fatto che la metformina è un trattamento utilissimo.

Proprio grazie alla evoluzione della medicina, negli ultimi 15 anni sono entrati nel nostro uso terapeutico gli inositoli che molto hanno permesso di superare il problema degli effetti collaterali della metformina, pur senza toglierle il suo indiscusso ruolo terapeutico ma a più basso dosaggio.

I due classici inositoli di uso terapeutico sono: Myo-inositolo (MYO) e d-Chiro-inositolo (DCI). Ambedue appartenenti alla medesima famiglia di 9 stereo-isomeri, si è dimostrato che solo loro due sono alla base di una serie di eventi biologici straordinari ed essenziali. Gli inositoli si introducono

col cibo, in parte con la carne, e molto con le verdure, ma in parte sono prodotti dai nostri tessuti per trasformazione del D-6-glucosio-fosfato in L-myo-inositolo-1-fosfato ad opera di una ciclasi, e poi questo è trasformato in myo-inositolo grazie ad una defosforilasi [1]. Ottenuto il MYO, questo può ulteriormente passare per azione di una epimerasi in DCI. È la contemporanea presenza di questi due isomeri che mantiene la buona gestione del metabolismo e delle funzioni endocrine del nostro organismo, compresa quella riproduttiva, nella donna ma anche nel maschio. Il punto nodale di questi inositoli è che hanno funzioni distinte ma integrate. Il MYO è integrato nella via del segnale post recettoriale di vari ormoni proteici tra cui l'insulina ma anche l'FSH (sulle cellule della granulosa) e del TSH. Buoni livelli di MYO permettono quindi di avere l'ottima segnalazione dell'azione insulinica per l'uptake cellulare del glucosio, ma anche dello stimolo dell'FSH sulle cellule della granulosa del folllicolo ovarico come pure del TSH per ottimizzare le funzione di sintesi e rilascio degli ormoni tiroidei.
Il DCI ha azioni diverse invece. Prodotto dalla azione epimerasica sul MYO, il DCI modula specifiche azioni endocellulari che a livello mitocondriale permettono l'uso ossidativo del glucosio producendo energia e contemporaneamente induce l'accumulo endocellulare (nel fegato in special modo) del glucosio trasformandolo in glicogeno (1,2). Questo evento coadiuva l'azione del MYO che determina l'uptake del glucosio dall'ambiente extra cellulare in quanto eliminando il glucosio endocellulare per ossidazione o trasformazione in glicogeno crea un gradiente di concentrazione che permette un migliore uptake di glucosio.
Quindi è tutto chiaro. Il MYO modula il messaggio biologico dell'FSH, del TSH e induce l'uptake del glucosio. Il DCI induce azioni ossidative e di trasformazione del glucosio. L'azione combinata è quindi finallizzata ad un ottimale controllo del metabolismo e dei livelli di insulina, oltre che della riproduzione. Ma è chiave il controllo della insulina.
Ad ogni eccesso dei livelli di glucosio (se sale la glicemia) si attiva una immediata azione insulinemica che deve ridurre la glicemia. Se questa azione o per esagerata/anomala azione alimentare e/o per difetto della capacità di eliminazione del glucosio non è in grado di ridurre I livelli di glucosio circolante si crea un vizio per cui la insulina tende a salire sempre più. Se l'organismo è divenuto sordo al segnale, l'insulina deve farsi sentire di più e quindi aumenta le sue concentrazioni.
Ma perchè l'organismo diviene sordo alla insulina e quindi iperinsulinemico??? a chi succede? succede a chi è in sovrappeso, a chi è obeso ma ancor più se si è con familiarità diabetica, in specie di 1° o 2° grado, se si hanno cioè genitori e/o nonni diabetici, indipendentemente dal tipo di diabete I o II [2]. Guarda caso, la probabilità che questa familiarità sia presente nelle pazienti con PCOS è altissima, superiore al 60-65% (1,2) ma in modo assai minore si osserva anche in PCOS normopeso [3]. Ma a cosa è dovuto questo?
Già molti anni fa Larner (4, 5) aveva dimostrato che qualcosa non andava nel meccanismo di controllo degli inositoli in chi aveva familiarità al diabete, tanto che le quote urinarie di MYO escreto erano assai più alte e più basse quelle di DCI nelle pazienti con familiari diabetici rispetto a chi non ne aveva. Queste osservazioni sostenevamo l'ipotesi che la epimerasi non funzionasse o non fosse normalmente espressa/prodotta in queste situazioni familiari, inducendo un meccanismo più lento e quindi inadeguato alla gestione insulinica della glicemia, portando poi alla iperinsulinemia compensatoria. Dati recenti, anche del nostro gruppo, hanno verificato e dimostrato che l'uso integrativo del DCI riduceva la iperinsulinemia compensatoria nelle PCOS con familiarità diabetica ma anche a chi non aveva tale familiarità [6]. In aggiunta studi successivi hanno dimostrato che in chi ha la familiarità al diabete ed ha sovrappeso/obesità, il controllo della sensibilità insulinica (che è l'opposto della resistenza insulinica) non è ripristinato dall'uso del solo MYO [7] e che solo l'abbinamento del MYO con l'acido lipoico (ALA) supera questo problema (7, 8).
È essenziale ricordare che la predisposizione familiare al diabete riduce non solo la funzione/espressione della epimerasi ma anche quella dell LIASY (Lypoic Acid Syntasy), l'enzima mitocondriale che fa sintetizzare l'acido lipoico che è induttore assoluto del solo fenomeno dell'uptake del glucosio. Sapere questo ultimo dettaglio è quindi assai rilevante. Avere la predisposizione al diabete comporta quindi non solo un difetto dell'equilibrio MYO-DCI ma anche una ridotta quantità di ALA. Questo ALA, badate bene, non è un dettaglio minimo, anzi.
L'ALA è in grado di gestire la sensibilità insulinica e la insulino resistenza in modo egregio prorpio il nostro gruppo ha dimostrato che le pazienti PCOS con familiarità al diabete hanno un assoluto guadagno di funzione biologica e di ripristino della normale insulino sensibilità quando trattate con ALA [9] con un dettaglio: il trattamento con solo ALA non induce cambiamenti sul versante ormonale riproduttivo ma solo metabolico. È questo un dato importante. Significa che ALA agisce solo sul metabolismo, mentre gli inositoli giocano in modo determiante la partita sia sul metabolismo che sul controllo riproduttivo.
Badate bene che non è facile districarsi tra tanti dati scientifici e tanti pareri sulla questione degli inositoli, ma il dato principe è che se non si controlla l'azione della insulina sui meccanismi non solo del controllo glicemico ma anche ormonale, non si risolve il problema dell'iperandrogenismo e dell'anovulazione nelle PCOS (Fig. 1). Da quanto detto fino ad adesso è ben chiaro il messaggio che se il metabolismo ed il mondo ormonale che lo regola sono disastrati, e se non c'è un ottimale

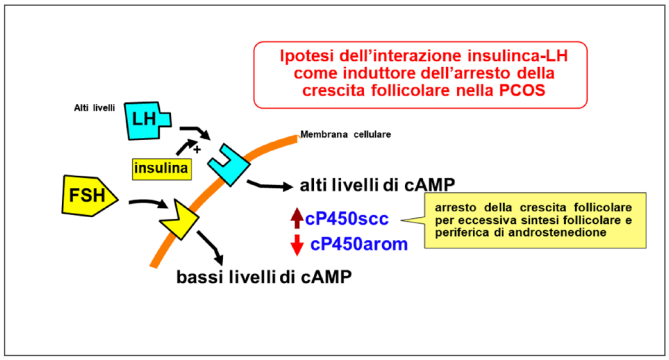

Fig. 1 - Gli alti livelli di LH, la cui azione biologica è amplificata dalla iperinsulinemia, assieme all'ambiente iperandrogenico tipico della PCOS contribuiscono ad aumentare i livelli di cAMP all'interno delle cellule della granulosa aumentando l'attività del citocromo cP450scc che è alla base della sintesi di androstenedione e quindi del tono androgenico

controlo e ripristino della sensibilità insulinica abbattendo la insulino resistenza, la riproduzione è certamente mal gestita e disfunzionante.

Ma ci sono ulteriori dettagli da chiarire. Recentemente molti sostengono che sia primario il ruolo degli inositoli, in specie del MYO sulla funzione riproduttiva [10]. È certamente vero, ma ciò che questi pareri dimenticano è che la riproduzione è fattore biologico secondario dopo il metabolismo. La evidenza di questo è nel fatto che lo stress da troppa magrezza, ristrettezza alimentare, sport o obesità severa comportano in percentuali altissime fino a oltro il 85% dei casi amenorrea o oligomenorrea con il classico quadro di anovulazione.

Già da queste pagine del Bollettino abbiamo più volte discusso di come la riproduzione si fondi su un metabolismo ottimale per realizzarsi.

Il metabolismo è quindi prioritario, è quindi necessario un buon controllo metabolico ed insulinemico per avere una buona normale funzione ormonale ai fini riproduttivi. Vi faccio un esempio: la paziente con amenorrea da stress sportivo ha LH sotto 3 mIU/ml o più basso con insulina spesso < 3 uU/ml mentre la signora PCOS sovrappeso/obesa ha LH 10-12 mU/ml e insulina > 12 uU/ml.

Va per altro chiarito un aspetto che viene citato in modo fuorviante. Se è vero che il MYO ha effetto utile per l'azione dell'FSH sulle cellule della granulosa, non è per niente vero che il DCI è causa di azione iperandrogenica inducendo un effetto di ridotta espressione/attività della aromatasi.

Questa asserzione si basa su una mal interpretazione di uno studio molto intelligente condotto dal gruppo dl Prof. La Marca che ha dimostrato il ruolo di modulazione esercitato dal DCI sulle funzioni delle cellule della granulosa di pazienti sane e non PCOS che si sottoponevano a cicli FIVET [11]. Lo studio documentava come l'aggiunta dell'insulina al terreno di cultura delle cellule della granulosa aumentasse in modo notevole sia lo stimolo funzionale sulle funzione aromatasica sia su quella iperandrogenica, rappresentata dal cyt P450. L'aggiunta di DCI nel terreno di cultura determinava un contenimento di questi effetti. Per altro l'azione del solo DCI su queste cellule in vitro determinava una consistente riduzione dell'espressione dei recettori per le IGF1 (IGF-1R). Vi ricordo che la IGF assieme alla insulina sono I più potenti fattori di crescita e di stimolo metabolico glicemico nel nostro organismo. Il lavoro concludeva infatti in modo ineccepibile che il DCI conteneva gli effetti indotti da troppa insulina sulle cellule della granulosa modulandone anche I recettori per la IGF-1 e prospettava che prorpio il DCI fosse l'elemento chiave ed Il link tra controllo metabolico e riproduzione e che fosse l'elemento integrativo più utile in caso di PCOS [11].

Quanto sperimentalmente predetto dal gruppo di La Marca è stato puntulamente dimostrato negli studi successivi dove l'integrazione con DCI e ALA determinava un considerevole miglioramento clinico metabolico e riproduttivo in termini di parametri ormonali. Infatti se da un lato ALA migliorava l'aspetto metabolico, dall'altro il DCI rinforzava tale effetto, riducendo l'iperinsulinemia di base e sotto carico orale di glucosio [12]. Questo studio mette anche in chiara evidenza come la integrazione con DCI riduca I livelli di androstenedione in modo significativo non solo nelle pazienti PCOS con familiarità diabetica ma anche in quelle che non ce l'hanno [12]. Inoltre I livelli di estradiolo, dosato in fase follicolare precoce, non sono modificati. Questi due eventi sono chiari indicatori di una ottimale azione del DCI sia sulla attivita del cytP450 (parzialmente inibito) e di un "non effetto" negativo sulla attività aromatisica, dato che I livelli di estradiolo sono rimasti invariati in tutte le pazienti [12]. Che questi siano stati effetti dovuti al DCI è certo dato che l'azione di ALA è, come da studi precedenti [9], soltanto efficace sul controllo del metabolismo e della insulinemia.

In aggiunta, uno studio assai recente di Montt-Guevara et al [13] ha dimostrato che l'effetto dl DCI nelle cellule adipose modula, in presenza di estradiolo ed insulina, specifiche attività metaboliche influendo sui meccanismi di stoccaggio del glucosio e dei lipidi nelle cellule di tessuto adiposo. Se questi eventi sono in modo così evidente modulati dal DCI in cellule normali, certamente nella PCOS, e ancor più in quella con familiarità al diabete, la ridotta sintesi di DCI renderà il tessuto adiposo meno abile di una sua buona funzione, giustificando il progredire della insulino resistenza.

Siamo quasi in fondo a questo viaggio tra gli inositoli. Mancano le considerazioni finali: che inositolo dare quindi e a chi darlo?

Certamente gli inositoli sono elementi chiave del metabolismo e della riproduzione. Se il metabolismo non è ottimale, non lo è neanche la riproduzione. È quindi chiave ripristinare il giusto metabolismo con la corretta integrazione di inositoli che nelle PCOS senza diabete familiare potrà essere certamente il MYO, meglio in abbinamento con ALA (8, 9) per dare un rinforzo all'azione metabolica e riproduttiva del MYO. Al contrario, se col quadro di PCOS sussiste anche la presenza di diabete familiare, è certamente deficitaria la adeguata conversione MYO-DCI e di sintesi di ALA. È ben chiaro che l'abbinamento DCI con ALA è certamente più adatto per ripristinare il più adeguato ripristino metabolico [12]. Devo per altro far notare che in questo caso non è certo da ignorare la possibilità di usare la combinazione MYO con ALA dato che il MYO certamente potrà lavorare comunque sul versante riproduttivo/ormonale mentre ALA rinforzerà esclusivamente il versante metabolico della deficitaria insulino sensibilità [8].

Last but not least. Quando fare assumere gli inositoli e quanto? una bella domanda ma vi invito ad una riflessione. Se la paziente PCOS è una "classica PCOS", sarà a dir poco sovrappeso, forse anche obesa. Dovrà stare quindi attenta alla alimentazione che deve certamente essere con un apporto ridotto di carboidrati, in specie al pasto serale, quando, a mio parere, non ne dovrebbero essere assunti. Vanno evitate, a cena, le famose "P" ….. pane, pasta, pizza, patate, pomodori, pandoro, panettone, paciughi e porcherie …. consentitemi questo toscanismo. L'assunzione degli inositoli, con ALA o meno, deve essere a metà mattina, lontano da colazione e da pranzo, diciamo tra le 10 e le 11, in modo che non ci siano competizioni di assorbimento intestinale degli inositoli con qualsivoglia cosa mangiata a colazione che, una volta digerita, liberi glucosio. Eh si, a questo si deve stare attenti: gli inositoli hanno la medesima struttura chimica del glucosio e a livello degli enterociti sono assorbiti dai medesimi canali. Ma c'è di più.

Come recentemente dimostrato (14-16) anche la combinazione del MYO col DCI crea a livello intestinale una specifica competizione di assorbimento proprio per la loro similitudi-

ne col glucosio. Questo farà si che se al MYO sono abbinate dosi basse di DCI, queste saranno meno assimilate rispetto al MYO. Quindi, se la paziente è una PCOS con diabete familiare, pur avendo un benificio dalla quota di MYO assunta ne avrà ben poco dalla bassa dose di DCI assorbita a livello intestinale. Ci vogliono livelli più alti di DCI in combinazione col MYO, oppure semplicemente avendo il MYO combinato con ALA, evitando così ogni competizione tra gli inositoli.
L'obbiettivo quindi è la buona salute, e se c'è la buona salute c'è anche la salute riproduttiva. Lo abbiamo già detto, gli estremismi nel peso, eccessi di magrezza o di obesità portano alla anovulazione e all'arresto funzionale dell'asse riproduttivo.
I medici della donna siamo noi ginecologi, siamo noi che dobbiamo curare la salute delle donne suggerendo le strategie migliori per superare gli ostacoli ed I disturbi, dando corrette indicazioni alimentari per le PCOS sia in termini nutrizionali (la regola delle P) sia in termini di integrazione, se l'inositolo è una nostra proposta, scegliamo il migliore per il tipo di PCOS che abbiamo seduta davanti a noi, nel nostro ambulatorio come nel nostro studio.

{BIBLIOGRAFIA}

1. Genazzani AD. 2020. Expert's opinion: integrative treatment with inositols and lipoic acid for insulin resistance of PCOS. Gynecol Reprod Endocrinol Metab 1: 146-157
2. Genazzani AD. 2016. Inositol as putative integrative treatment for PCOS. Reproductive BioMedicine Online, 33:770-780 doi: 10.1016/j.rbmo.2016.08.024
3. Unfer, V., Proietti, S., Gullo, G., Porcare, G., Carlomagno, G., Bizzarri, M., 2014. Polycystic ovary syndrome: features, diagnostic criteria and treatments. Endocrinol. Metab. Synd. 3, 2.
4. Larner, J., Craig, J., 1996. Urinary myo-inositol-tochiro-inositol ratios and insulin resistance. Diabetes Care 19, 76–78.
5. Larner, J., Brautigan, D.L., Thorner, M.O., 2010. D-chiro-inositol glycans in insulin signaling and insulin resistance. Mol. Med. 16, 543–552.
6. Genazzani AD, Santagni S, Rattighieri E, Chierchia E, Despini G, Marini G, Prati A,Simoncini T. 2014. Modulatory role of D-chiro-inositol (DCI) on LH and insulin secretion in obese PCOS patients. Gynecol Endocrinol 30(6): 438–443
7. Genazzani AD, Prati A, Marchini F, Petrillo T, Napolitano A, Simoncini T. 2019. Differential insulin response to oral glucose tolerance test (OGTT) in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients undergoing to myo-inositol (MYO),alpha lipoic acid (ALA), or combination of both. Gynecol Endocrinol 35: 1088-1093
8. Alessandro D Genazzani, Giulia Despini, Susanna Santagni, Alessia Prati, Erica Rattighieri, Elisa Chierchia, Tommaso Simoncini. Effects of a Combination of Alpha Lipoic Acid and Myo-Inositol on Insulin Dynamics in Overweight/Obese Patients with PCOS. Endocrinol Metab Synd 2014, 3:3 http://dx.doi.org/10.4172/2161-1017.1000140
9. Genazzani AD, K. Shefer, D. Della Casa, A. Prati, A. Napolitano, A. Manzo, G. Despini, T. Simoncini. 2018. Modulatory effects of alpha-lipoic acid (ALA) administration on insulin sensitivity in obese PCOS patients. J Endocrinol Invest. 2018;41:583-590
10. Monastra G, Vucenik I, Harrath AH, Alwasel SH, Kamenov ZA, Laganà AS, Monti N, Fedeli V and Bizzarri M (2021) PCOS and Inositols: Controversial Results and Necessary clarifications. Basic Differences Between D-Chiro and Myo-Inositol. Front. Endocrinol. 12:660381. doi: 10.3389/fendo.2021.660381
11. Sandro Sacchi, Federica Marinaro, Debora Tondelli, Jessica Lui, Susanna Xella, Tiziana Marsella, Daniela Tagliasacchi, Cindy Argento, Alessandra Tirelli, Simone Giulini, Antonio La Marca. Modulation of gonadotrophin induced steroidogenic enzymes in granulosa cells by d-chiroinositol. Reproductive Biology and Endocrinology (2016) 14:52 DOI 10.1186/s12958-016-0189-2
12. GenazzaniAD, Prati A, Simoncini T, Napolitano A. Modulatory role of D-chiro-inositol and alpha lipoic acid combination on hormonal and metabolic parameters of overweight/obese PCOS patients. European Gynecology and Obstetrics. 2019; 1(1):29-33
13. Montt-Guevara MM, Finiguerra M, Marzi I, Fidecicchi T, Ferrari A, Genazzani AD, Simoncini T (2021) D-Chiro-Inositol Regulates Insulin Signaling in Human Adipocytes. Front. Endocrinol. 12:660815. doi: 10.3389/fendo.2021.660815
14. Roseff S, Montenegro M. Inositol treatment for PCOS should be science-based and not arbitrary. Int J Endocrinol. 2020;2020:6461254.eCollection 2020.
15. Garzon S, Lagana AS, Monastra G. Risk of reduced intestinal absorption of myo-inositol caused by D-chiroinositol or by glucose transporter inhibitors. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2019;15(9): 697–703.
16. Genazzani AD. 2020. Editorial: Inositols: reflections on how to choose the appropriate one for PCOS. Gynecol Endocrinol 36: 1045-1046