

INOSITOLO-RESISTENZA E PCOS

Il mio-inositolo (MI) da solo o unitamente al suo stereoisomero D-chiro-inositolo (DCI), nel rapporto ottimale di 40:1 (identico a quello rilevato nel plasma umano), ha permesso di ottenere significativi risultati sui parametri ormonali e metabolici e sulla funzione ovarica nelle pazienti affette da PCOS. Il DCI si è rivelato utile a dosi ben definite, nettamente inferiori a quelle del MI, ma dannoso in certi contesti a dosi più elevate.

Una metanalisi (1) su un totale di 247 pazienti trattate con MI vs 249 controlli ha dimostrato che il trattamento con MI diminuisce significativamente i livelli di insulina, HOMA-index e androgeni e aumenta quelli di *sex hormone-binding globulin* (SHBG). Una metanalisi precedente (2) evidenziava come l'inositolo migliorasse significativamente anche il tasso di ovulazione e la regolarità dei cicli mestruali. Tuttavia, diversi studi hanno rilevato un **30-40% di pazienti resistenti all'effetto dell'inositolo** (3-5). L'inositolo-resistenza è un aspetto del più vasto problema dell'inositolo-deficienza, che comprende inositolo-deplezione e inositolo-inibizione.

L'**inositolo-deplezione** è provocata dalla riduzione dei livelli sistemici di inositolo, causata dal trattamento prolungato con farmaci per le psicosi maniaco-depressive come litio e acido valproico, in grado di ridurre l'attività del trasportatore dell'inositolo SMIT-1 (6) e il litio anche di inibire l'enzima inositolo mono-fosfatasi (7). La supplementazione con MI risolve la carenza, senza influire sugli effetti della terapia psichiatrica.

L'**inositolo-inibizione** è definita dal ridotto assorbimento di MI per competizione con il DCI o interferenza di altre molecole (es. glucosio) a livello del meccanismo di passaggio attivo: in presenza di substrati diversi che competono per lo stesso trasportatore, il substrato con affinità maggiore o presente in quantità più elevate spiazzia il MI dal trasportatore, impedendone il passaggio oltre la barriera intestinale o dentro la cellula. I trasportatori del MI sono divisi in due gruppi, con differente distribuzione tissutale: SMIT1 e SMIT2 (questo è l'unico presente nel duodeno e digiuno), accoppiati a ioni sodio, e HMIT accoppiato a protoni (8). Poiché la costante di affinità del DCI è minore di quella del MI, a parità di concentrazione prevale il trasporto di DCI. Risulta, quindi, fondamentale la corretta concentrazione di MI e DCI da somministrare alle pazienti (rapporto ottimale 40:1), per evitare un ridotto assorbimento intestinale del MI in favore del DCI, considerando anche il potenziale effetto dannoso di quest'ultimo a livello ovarico (9). MI e DCI si sono dimostrati, rispettivamente, marcatori di "alta qualità" e "bassa qualità" per gli ovociti e le blastocisti: è stato riscontrato che la qualità delle blastocisti decresce progressivamente con la diminuzione del rapporto MI/DCI nel liquido follicolare, che può essere pertanto usato come indicatore funzionale. Un rapporto MI/DCI nel liquido follicolare di almeno 70:1 sembra correlato a una migliore qualità delle blastocisti, anche per una fecondazione in vitro.

L'**inositolo-resistenza** deriva dal ridotto o mancato assorbimento dell'inositolo dovuto a diverse condizioni (obesità, malattie croniche intestinali, disbiosi). Per aumentarne l'assorbimento, il MI è stato somministrato insieme ad alfa-lattoalbumina (α -LA), che risulta un ottimo trasportatore per Ca^{++} , Fe^{++} e vitamina D. Uno studio su 18 volontari sani (10) ha evidenziato un aumento del 30% circa della C_{max} e dell'AUC del MI plasmatico aggiungendo 150 mg di α -LA all'assunzione di 6 g di MI. Lo stesso studio ha confermato tali dati anche in vitro, testando il passaggio del MI attraverso un mono-strato di cellule Caco-2, che riproducono la barriera dell'epitelio intestinale. Il maggiore passaggio di MI era abbinato a un abbassamento della resistenza elettrica trans-epiteliale delle Caco-2, legato a un aumento del passaggio "passivo" per l'apertura delle giunzioni strette inter-cellulari. Questa apertura risultava transitoria e reversibile, quindi fisiologica e non di tipo tossico. Possono essere ipotizzati anche altri meccanismi che migliorano l'assorbimento del MI, specie se il trattamento con α -LA si protrae per settimane. Infatti, l' α -LA potrebbe funzionare come vettore che lega il MI, anche in piccole quantità, e ne aumenta nel tempo il passaggio attraverso la barriera intestinale. È noto come l' α -LA sia in grado di promuovere la secrezione da parte delle cellule L (digiuno, colon) del *Glucagon Like Peptide 2* (GLP-2), che espande la superficie dell'epitelio della mucosa intestinale, aumentando il trasporto delle molecole negli enterociti e migliorando l'assorbimento. Uno studio su pazienti PCOS con anovulazione (11) ha evidenziato come la somministrazione di MI + α -LA aumenta il tasso di ovulazione dal 62% al 95%. Visto il numero limitato di studi clinici, sono necessarie ulteriori ricerche con casistiche più ampie per confermare l'efficacia della combinazione MI + α -LA per superare l'inositolo-resistenza.



Bibliografia

1. Unfer V, Facchinetti F, Orrù B, et al. Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocr Connect* [2017, 6: 647-58](#).
2. Pundir J, Psaroudakis D, Savnur P, et al. Inositol treatment of anovulation in women with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis of randomised trials. *BJOG* [2018, 125: 299-308](#).
3. Kamenov Z, Kolarov G, Gateva A, et al. Ovulation induction with myo-inositol alone and in combination with clomiphene citrate in polycystic ovarian syndrome patients with insulin resistance. *Gynecol Endocrinol* [2015, 31: 131-5](#).
4. Raffone E, Rizzo P, Benedetto V. Insulin sensitiser agents alone and in co-treatment with r-FSH for ovulation induction in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* [2010, 26: 275-80](#).
5. Gerli S, Papaleo E, Ferrari A, Di Renzo GC. Randomized, double blind placebo-controlled trial: effects of myo-inositol on ovarian function and metabolic factors in women with PCOS. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [2007, 11: 347-54](#).
6. Willmroth F, Drieling T, Lamla U, et al. Sodium-myo-inositol co-transporter (SMIT-1) mRNA is increased in neutrophils of patients with bipolar 1 disorder and down-regulated under treatment with mood stabilizers. *Int J Neuropsychopharmacol* [2007, 10: 63-71](#).
7. Vadnal R, Parthasarathy R. Myo-inositol monophosphatase: diverse effects of lithium, carbamazepine, and valproate. *Neuropsychopharmacology* [1995, 12: 277-85](#).
8. Schneider S. Inositol transport proteins. *FEBS Lett* [2015, 589: 1049-58](#).
9. Ravanos K, Monastra G, Pavlidou T, et al. Can high levels of D-chiro-inositol in follicular fluid exert detrimental effects on blastocyst quality? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* [2017, 21: 5491-8](#).
10. Monastra G, Sambuy Y, Ferruzza S, et al. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. *Curr Drug Deliv* [2018, 15: 1305-11](#).
11. Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. *J Ovarian Res* [2018, 11: 38](#).