

2009

**IL MYO-INOSITOLO
NELLA PRATICA CLINICA
OSTETRICA-GINECOLOGICA**

Baillargeon J.P. - Chiu T.Y.T. - Papaleo E. - Unfer V.

Verduci Editore

Tutti i diritti riservati. Nessuna parte di questa pubblicazione può essere riprodotta o trasmessa in alcuna forma o con alcun mezzo, compresa la registrazione o le fotocopie, senza il permesso scritto dell'Editore.

Copyright © 2009 Verduci Editore - Roma
Via Gregorio VII, 186 - Tel. 06.393.752.24 (r.a.) - Fax 06.63.85.672
E-mail: info@verduci.it - <http://www.verduci.it>

Stampato da Litografia Gallia, Roma

ISBN 88-7620-815-1
ISBN 978-88-7620-815-7

Nota: la medicina è una scienza in continua evoluzione. La ricerca e l'esperienza clinica allargano continuamente gli orizzonti della nostra conoscenza. Questo libro fa riferimento in modo necessariamente succinto a dosaggi e modalità di somministrazione di farmaci, in stretto accordo con le conoscenze correnti al momento della produzione del libro. Nonostante ciò, a chi ne faccia uso è richiesto di controllare attentamente le schede tecniche che accompagnano i singoli farmaci per stabilire, sotto la propria responsabilità, gli schemi posologici e valutarne le controindicazioni. Tale confronto è particolarmente importante per farmaci usati raramente o da poco immessi sul mercato.

Pur garantendo la massima cura nell'aggiornamento e nella correzione delle bozze, l'autore e l'editore declinano ogni responsabilità per errori od omissioni nonché per l'esito di trattamenti.

PREFAZIONE

È sempre motivo di soddisfazione leggere in anteprima una monografia scientifica per poi presentarla all'attenzione della comunità scientifica. È una soddisfazione ancora maggiore se a redigerla sono quattro illustri esperti sull'argomento: Enrico Papaleo e Vittorio Unfer, con i quali ho stretti rapporti di amicizia e stima, e Jean-Patrice Baillargeon e Chiu Tak Yu, eminenti studiosi dell'argomento che lavorano rispettivamente all'Università di Sherbrooke e di Hong Kong.

Il mio-inositolo è una molecola che sta sotto i riflettori di ricercatori di varie specialità da almeno due decenni ma, certamente, nel settore della embriogenesi, della riproduzione e della medicina fetale sta conquistando una collocazione e un ruolo estremamente importante da un punto di vista fisiopatologico non scevro da importanti ricadute terapeutiche.

L'interesse mio, e dell'allora mio collaboratore Maurizio Anceschi per questo "zucchero", venne a partire dai nostri originali studi sullo sviluppo del polmone fetale effettuati agli inizi degli anni '80 presso la South Western Medical School di Dallas nel Texas e proseguiti presso i laboratori di ricerca che il compianto Prof. Ermelando Cosmi aveva allestito a Perugia e che accoglievano ricercatori da tutto il mondo per lo sviluppo di ricerche nel settore materno fetale. Fu proprio sotto la guida del pediatra finlandese Mikko Hallman che studiammo, sul modello animale del coniglio, il ruolo che l'inositolato rivestiva sullo sviluppo del surfattante polmonare, aprendo le premesse per un suo utilizzo terapeutico accanto ai corticosteroidi per accelerare la maturazione del polmone in utero. Il proseguimento degli studi sull'inositolato negli anni '90 presso i laboratori della Sapienza a Roma ha certamente coinvolto Vittorio Unfer che, con notevoli capacità intuitive ha studiato poi con ottimi risultati, assieme a Papaleo, il ruolo che questo zucchero riveste nella riproduzione umana e, in particolare, nella sindrome dell'ovaio policistico. La contemporanea, più recente associazione tra l'inositolato e i difetti del tubo neurale acido folico-indipendenti, ha ulteriormente allargato le potenziali azioni di questa molecola sull'embriogenesi e sulla medicina fetale.

Applaudo quindi a questa monografia sull'argomento che presenta lo stato dell'arte su questa interessantissima sostanza che comincia a trovare un posto di rilievo anche nel nostro armamentario terapeutico.

Mi congratulo con gli autori per essere riusciti, anche da provenienze diverse, a elaborare una stesura omogenea di facile lettura ma, allo stesso tempo, di grande impatto scientifico.

GIAN CARLO DI RENZO
*Direttore della Clinica Ostetrica e Ginecologica
Università di Perugia*

INDICE

Introduzione	1
Cenni storici	2
Inositolo e sue forme biologiche	3
Assorbimento e metabolismo dell'inositolo e dei suoi derivati	9
– Digestione e assorbimento	9
– Assorbimento nei tessuti	10
– Biosintesi	11
– Catabolismo	12
– L'inositolo nei fosfolipidi	12
Funzioni biochimiche e fisiologiche dell'inositolo	17
– Funzione dell'inositolo libero	17
– Funzione dei fosfati di inositolo	17
– Funzione del fosfatidilinositolo	18
– Funzioni dei polifosfoinositidi	21
Effetti dell'inositolo dietetico	22
– Effetto del nutriente nelle diete carenti di Inositolo	22
Importanza nutrizionale e metabolismo dell'inositolo negli stati morbosi	26
– Inositolo e diabete	26
– Inositolo e sindrome dell'ovaio policistico	27
L'importanza dell'inositolo nella riproduzione umana	32
– Gli organi riproduttivi maschili	32
– Gli organi riproduttivi femminili	32
– Fertilità e riproduzione medicalmente assistita	33
– Inositolo e difetti del tubo neurale	34
– Interazione tra inositolo e glucosio in gravidanza	37
– Inositolo e sviluppo fetale: sindrome da distress respiratorio in neonati prematuri	38
Tabelle riassuntive	40
Appendice	41
Bibliografia	51



Jean-Patrice Baillargeon

Jean-Patrice Baillargeon è dal 2007 professore associato del Dipartimento di Medicina presso l'Università di Sherbrooke, Canada, direttore della Clinica Riproduttiva Endocrinologia del centro ospedaliero universitario di Sherbrooke, direttore del programma di Endocrinologia e metabolismo presso l'Università di Sherbrooke.

Dal 2004 ha costantemente affiancato l'attività svolta nel settore universitario con numerose ricerche scientifiche apportando risultati molto validi nel campo della ginecologia, tra i quali si ricordano in particolare i temi legati alla sindrome della polichisti ovarica, all'obesità, all'iperandrogenismo femminile, alla sindrome metabolica, alla riproduzione umana, all'endocrinologia al miglioramento del sistema sanitario e alla biostatistica.

Nel corso della sua attività ha ricevuto numerosi onorifici, ed è autore di più di 100 articoli. La sua attività è consultabile in alcune pubblicazioni internazionali specializzate e nelle biografie di studiosi e di intellettuali che si sono distinti nella propria professione.

Ha pubblicato recentemente i seguenti articoli:

- Villeneuve MC, Ostlund RE Jr, Baillargeon JP. Hyperinsulinemia is closely related to low urinary clearance of D-chiro-inositol in men with a wide range of insulin sensitivity. *Metabolism*. 2009 Jan;58(1):62-68.
- Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE Jr, Apridonize T, Islam L, Nestler JE. Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*. 2008 Oct;57(10):1390-1397.
- Brassard M, AïmMelk Y, Baillargeon JP. Basic infertility including polycystic ovary syndrome. *Med Clin North Am*. 2008 Sep;92(5):1163-1192. xi.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1750-1754.
- Baillargeon JP, Nestler JE, Ostlund RE, Apridonize T, Diamanti-Kandarakis E. Greek hyperinsulinemic women, with or without polycystic ovary syndrome, display altered inositols metabolism. *Hum Reprod*. 2008 Jun;23(6):1439-1446.



Chiu Tak Yu Tony

Chiu Tak Yu Tony. Dal 1994 è responsabile scientifico nel reparto di ostetricia e ginecologia dell'Università di Hong Kong, e dal 2004 è assistente professore aggiunto del dipartimento di ostetricia e ginecologia dell'Università di Hong Kong.

Nel corso della sua carriera ha effettuato numerosi studi scientifici, trattando in particolare i temi della medicina preventiva e sociale, della diagnosi e terapia dell'iperandrogenismo femminile della sterilità di coppia, della fisiopatologia della riproduzione umana, della pratica ambulatoria ostetrica e ginecologica, della senologia e della ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza.

Ha ricevuto incarichi di carattere sociale, quale la nomina dal Consiglio sulla tecnologia e produttività umana del governo di Hong Kong come scienziato di controllo del gruppo di ispezione.

La sua attività è documentabile in numerose pubblicazioni internazionali di grande spesso scientifico.

È autore e co-autore di più di 100 articoli scientifici.

Ha inoltre ottenuto importanti risultati scientifici lavorando presso l'Ospedale Principe Galle.

Ha pubblicato recentemente i seguenti articoli:

- Cheung LP, Lam PM, Lok IH, Chiu TT, Yeung SY, Tjier CC, Haines CJ. GnRH antagonist versus long GnRH agonist protocol in poor responders undergoing IVF: a randomized controlled trial. *Hum Reprod*. 2005 Mar;20(3):616-21. Epub 2004 Dec 17.
- Chiu TT, Rogers MS, Britton-Jones C, Haines C. Effects of myo-inositol on the in-vitro maturation and subsequent development of mouse oocytes. *Hum Reprod*. 2004 Feb;18(2):408-16.
- Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Britton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod*. 2002 Jun;17(6):1591-6.
- Chiu TT, Tam PP. A correlation of the outcome of clinical in vitro fertilization with inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J Assist Reprod Gen*. 1992 Dec;9(6):524-30.
- Yim SF, Lok IH, Cheung LP, Britton-Jones CM, Chiu TT, Haines CJ. Dose-finding study for the use of long-acting gonadotrophin-releasing hormone analogues prior to ovarian stimulation for IVF. *Hum Reprod*. 2001 Mar;16(3):492-4.



Vittorio Unfer

Vittorio Unfer professore a contratto presso l'Università degli Studi di Perugia, è presidente della Società Italiana di Fitoterapia ed Integratori in Ostetricia e Ginecologia (SIFIOG); è membro della Federazione Italiana di Ostetricia ed Ginecologia (FIOG) e della Società Italiana della Riproduzione (SIR).

Dal 1983 ha costantemente affiancato l'attività svolta nel settore universitario con corsi di aggiornamento, tra cui in particolare ricordiamo i temi della medicina preventiva e sociale, della diagnosi e terapia dell'iperandrogenismo femminile, della sterilità di coppia, della fisiopatologia della riproduzione umana, della pratica ambulatoriale ostetrica e ginecologica, della senologia e della ginecologia dell'infanzia e dell'adolescenza.

Nel corso degli anni, i suoi obiettivi di ricerca si sono focalizzati sulla sindrome dell'ovaio policistico, nonché sull'endocrinologia ostetrico-ginecologica. La sua attività è consultabile in alcune pubblicazioni internazionali specializzate nelle biografie di studiosi e di intellettuali che si sono distinti nella propria professione: "The Lifetime of Achievement One Hundred – Year 2003", International Biographical Centre, Cambridge; "Who's who in Science and Engineering 2003", Marquis, Philadelphia.

È autore di oltre 150 articoli scientifici su riviste nazionali e internazionali.

Nel corso della sua attività professionale ha ricevuto numerose onorificenze, tra cui: la nomina a "Deputy Director General of the International Biographical Centre" della International Biographical Centre di Cambridge; la nomina a "Deputy Governor of the American Biographical Institute Research Association" di Raleigh, North Carolina; l'inserimento fra gli "International Scientists of the Year" dalla International Biographical Centre di Cambridge, la "Commemorative Medal" per "Man of the year" rilasciata dalla American Biographical Institute di Raleigh, North Carolina.

Ha pubblicato recentemente i seguenti articoli:

- Treatment of hirsutism with myo-inositol: a prospective clinical study. Minozzi M, D'Andrea G, Unfer V. *Reprod Biomed Online*. 2008 Oct;17(4):579-82.
- Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. *Fertil Steril*. 2009 May;91(5):1750-1754.

operatoria gi-
Procreazione

ie dell'ovaio
consultabile
SHRE.

assistente c/o
bor.

y landscape,
ntative con-
f Mol Graph

androgenism
linical study]

itol may im-
tive, control-

fety of a sin-
ven-dose re-
sur Rev Med

flexibility in
on of protein
:1008-1018.

Introduzione

Il myo-inositolo è un isomero dello zucchero alcolico C6 che appartiene alle vitamine del gruppo B. Numerosi studi hanno suggerito che il myo-inositolo giochi un ruolo importante nella morfogenesi e citogenesi cellulare, nella sintesi dei lipidi, nella struttura delle membrane cellulari e nella crescita cellulare. In particolare, è stato dimostrato che il myo-inositolo è il precursore della sintesi dei fosfoinosidi. Costituisce cioè il sistema di trasduzione del segnale del fosfatidilinositolo conosciuto per essere coinvolto nella regolazione di diverse funzioni cellulari inclusa la proliferazione cellulare.

L'importanza dell'attivazione del ciclo del fosfatidilinositolo nella trasduzione di diversi tipi di informazione attraverso la membrana plasmatica è diventata via via più importante negli ultimi anni. È attivata in risposta a stimoli ormonali o di altri tipi e coinvolge un'idrolisi recettore-dipendente di un precursore lipidico dell'inositolo al fine di generare l'1,4,5-trifosfato inositolo. Questo è un secondo messaggero che regola diversi tipi di processi cellulari modulando il rilascio intracellulare del Ca^{2+} in molteplici sistemi cellulari. Sebbene molti di questi dati derivino da studi condotti su cellule somatiche, si sta formando un'evidenza clinica crescente che tali eventi cruciali siano correlati anche allo sviluppo dei gameti, inclusa la maturazione ovocitaria e spermatica, la fertilizzazione e il primo sviluppo embrionale.

La presenza del myo-inositolo nei nostri fluidi corporei, il suo ruolo quale precursore dei fosfolipidi di inositolo responsabili di importanti segnali intracellulari essenziali per lo sviluppo degli ovociti e il suo effetto nel migliorare la maturazione in vitro degli ovociti ha suggerito che possa esistere una relazione tra la concentrazione del myo-inositolo nel fluido follicolare e la qualità degli ovociti che ne derivano.

L'obiettivo di questa monografia è quello di evidenziare quali siano i recenti progressi nei molteplici campi applicativi.

2. Inositolo e sue forme biologiche

L'inositolo si trova comunemente in natura nella sua forma libera, legato a fosfolipidi (fosfolipidi di inositolo) e come acido fitico (inositolo esafosfato).

L'**inositolo** fa parte dei *ciclitoli* (polidrossi-cicloalcani), dei quali è il più noto ed importante (Fig. 1); esso è un alcol ciclico (esaiddrossi-cicloesano), molto diffuso negli organismi animali (va a formare diversi fosfolipidi), e in quelli vegetali dove si trova sotto forma di *acido fitico*, esterificato con 6 molecole di acido fosforico.

L'inositolo (esaiddrossi-cicloesano) è presente in natura sottoforma di nove possibili isomeri (Fig. 2), tra i quali il myo-inositolo è quello presente in quantità notevolmente preponderante nei sistemi biologici e rappresenta la forma di primario interesse metabolico e funzionale.

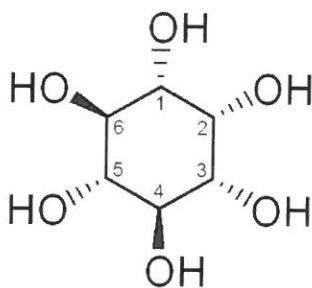


Fig. 1. Struttura chimica dell'inositolo

La nomenclatura dei *ciclitoli* è stata per lungo tempo molto imprecisa tanto che solamente dal 1977 la commissione internazionale IUPAC-IUB sulla nomenclatura ha attribuito nomi ufficiali per i fosfolipidi contenenti inositolo. Comunque, nomi errati di questi fosfolipidi appaiono ancora spesso su libri di testo e riviste.

L'inositolo sottoforma di *fitato* (Fig. 3) è un componente comunemente presente in molte piante di uso alimentare, la cui conformazione chimica è inositolo esakis-(diidrogenofosfato). Tale forma dell'inositolo è molto diffusa nel regno vegetale e può rappresentare fino al 75% del fosforo totale presente nei semi dei cereali.

Sono disponibili numerosi dati riguardo al contenuto di fitati in diversi prodotti di origine vegetale quali i cereali, la frutta e i vegetali (Tab. 1).

Nei prodotti di origine animale l'inositolo esiste nella sua forma libera e come parte polare del gruppo del **fosfatidilinositolo** e, in quantità minore, come **polifosfoinositidi**.

Tab. 1. Fonti alimentari di acido Fitico

Alimento	% minima a secco	% massima a secco
Tofu	1,46	2,90
Semi di lino	2,15	2,78
Farina di avena	0,89	2,40
Farina di soia	1,24	2,25
Semi di soia	1,00	2,22
Mais	0,75	2,22
Noccioline	1,05	1,76
Fagioli	0,89	1,57
Segale	0,54	1,46
Crusca di avena	0,60	1,42
Farina di frumento	0,25	1,37
Grano	0,39	1,35
Orzo	0,38	1,16
Pane integrale	0,43	1,05
Riso brillato	0,14	0,60

I livelli di inositolo nei prodotti di origine animale, nei tessuti dei mammiferi, nelle singole cellule e nei liquidi organici sono stati misurati con metodi cromatografici, gas-cromatografici, titrimetrici, microbiologici ed enzimatici ed anche con il metodo molto selettivo del monitoraggio ionico con la gas-cromatografia, spettrometria di massa e tecniche di istochimica quantitativa. Sono disponibili dati relativi al contenuto di inositolo in prodotti di origine animale come carne, pollame, pesce e latticini.

In soggetti umani normali a digiuno, la concentrazione plasmatica si è riscontrata tra le 10 e le 50 micromoli. È stato, inoltre, calcolato che il latte umano contenga circa 0,6 millimoli di inositolo al 3-7 mese di lattazione. È stato calcolato che un bambino di 6 mesi che pesa 7,5 kg che viene allattato al seno assume quasi 130 mg di inositolo al giorno.

Già a partire dagli anni '60 si era a conoscenza del fatto che gli organi dell'apparato riproduttivo maschile presentano quantitativi elevati di inositolo libero. Infatti, alte concentrazioni sono state misurate nei testicoli e nei fluidi prostatici dell'epididimo e vescicolari. Il liquido seminale dei mammiferi infatti è una delle fonti più ricche di inositolo libero, con una concentrazione nel liquido seminale molto maggiore che nel sangue.

I livelli di inositolo libero misurati nel cervello, nel liquido cerebrospinale e nel plesso corioideo sono anch'essi maggiori rispetto al plasma.

tolo-monofosfati [PI-3-P, PI-4-P (PIP), PI-5-P]; fosfatidilinositolo-bifosfati [PI-3,4-P₂, PI-4,5-P₂ (PIP₂), PI-3,5-P₂]; fosfatidilinositolo-trifosfato [PI-3,4,5-P₃ (PIP₃)]; PIP e PIP₂ sono i più abbondanti, dal momento che costituiscono circa il 60% del totale dei fosfatidilinositolo-fosfati. PI-4,5-P₂ ha una notevole importanza perché da un lato da esso deriva l'inositol-1,4,5-trifosfato (IP₃), un secondo messaggero solubile prodotto dalle fosfolipasi C (PLC), dall'altro interagisce, nelle membrane, con numerose proteine, modulandone la funzione.

I polifosfoinositidi, il fosfatidilinositolo 4-fosfato (difosfoinositide) e il fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato (trifosfoinositide) sono presenti in tracce in numerosi tessuti, sebbene le loro concentrazioni tendano ad essere più elevate nel sistema nervoso.

Di considerevole interesse è il fatto che lo stearato e l'arachidonato rappresentino i più importanti acidi grassi derivati dal fosfatidilinositolo isolato dal fegato e da altri tessuti dei mammiferi e sono quasi esclusivamente situati nelle posizioni 1 e 2, del sn-glicero-3-fosforilinositolo presente nel liquido cerebrospinale (Fig. 5).

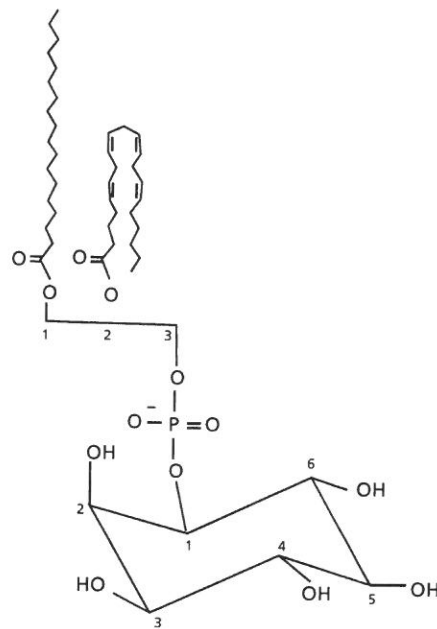


Fig. 5. Struttura chimica dell'sn-1-stearoil-2-arachidonil-fosfatidilinositolo.

3. Assorbimento e metabolismo dell'inositolo e dei suoi derivati

Digestione e assorbimento

L'inositolo, presente nei prodotti alimentari di origine vegetale come fitato, viene idrolizzato nell'intestino degli animali monogastrici dall'enzima fitasi. Questo enzima, presente nel materiale vegetale e nella mucosa intestinale di numerosi animali, catalizza la rottura del legame fosforico dando origine all'inositolo libero e ortofosfato e ai prodotti intermedi che includono gli esteri di inositolo mono-, di-, tri-, tetra- e penta-fosfato.

Non è stato ancora stabilito quale sia la quantità di fitati che assunti con la dieta possano essere assorbiti direttamente, oppure se siano i polifosfati dell'inositolo, prodotti dall'attività dell'enzima fitasi e presenti a livello intestinale ad entrare nel circolo plasmatico.

L'assorbimento dell'inositolo libero a livello intestinale dipende da un trasporto attivo. La captazione e l'accumulo avvengono secondo un gradiente di concentrazione negativo e sono dipendenti dall'energia e dalla concentrazione di Na^+ e mostrano saturazione cinetica con un apparente trasporto a concentrazione pari a 0,14 millimoli.

Sebbene molti tessuti animali ed alimenti siano arricchiti con fosfolipidi contenenti inositolo le modalità di digestione e assorbimento del fosfatidilinositolo restano ancora da scoprire. Si potrebbe pensare, comunque che questo possa essere in parte mediato da un meccanismo analogo a quello proposto per la fosfatidilcolina.

L'esistenza di un sistema specifico di trasporto è stato dimostrato in un modello sperimentale di membrana plasmatica ottenuta dal rene di topo contenente membrane dal bordo a spazzola.

L'assorbimento di inositolo da parte della membrana è risultato dipendente dalla temperatura, sensibile al pH, su base stereospecifica ed inibito dalla florizina.

La florizina interagisce competitivamente con l'inositolo il quale si lega con un'affinità di 10-100 volte inferiore rispetto al comune legame con il sito del glucosio, suggerendo che il percorso attraverso il quale l'inositolo attraversa il bordo a spazzola della membrana cellulare non è esattamente lo stesso del percorso del D-glucosio. I risultati hanno anche dimostrato che l'assorbimento di inositolo è dovuto dall'entrata negli spazi intravescicolari piuttosto che dal legame con la membrana. Lavori successivi hanno evidenziato che sia il legame sia il trasporto di inositolo attraverso il bordo a spazzola delle membrane del rene di topo era dipendente dalla concentrazione di sodio [Na^+].

Isolate porzioni di cervello contengono anche un sistema di assorbimento per l'inositolo saturabile che è stato considerato un sistema di trasporto attivo, in grado di motivare la grande differenza di concentrazione di inositolo nel cervello e nel fluido cerebrospinale.

Al contrario, l'assorbimento di inositolo dai sinaptosomi del cervello, è stato dimostrato avvenire attraverso processi insaturi che non forniscono un gradiente di concentrazione indicativo di trasporto attivo. Il sistema di assorbimento osservato nelle diverse parti del cervello può riflettere una specifica differenza di assorbimento nelle diverse parti oltre che nei neuroni.

Biosintesi

L'inositolo viene attivamente sintetizzato all'interno dell'organismo umano. Infatti, la quantità di inositolo libero presente è di molto superiore a quella ingerita con l'alimentazione. È stato anche calcolato che una dieta mista nord-americana può fornire all'adulto circa 1 grammo di inositolo al giorno.

Non sono stati ancora condotti studi in vivo sul contributo relativo dei vari organi alla quantità totale dell'inositolo endogeno sintetizzato nell'organismo, ma la potenziale importanza del rene e del fegato a questo riguardo è stata suggerita da un lavoro che ha analizzato la presenza di glucosio marcato nell'inositolo libero presente in questi organi. Una misurazione in vivo ha stimato in quasi 2 grammi al giorno la quantità di inositolo sintetizzato nel rene umano, quindi globalmente i **due reni nell'uomo sintetizzano 4 grammi al giorno di inositolo**, che è considerevolmente superiore a quello ingerito quotidianamente.

Ulteriori esperimenti hanno suggerito che anche i tessuti extrarenali contribuiscono alla produzione endogena di inositolo.

Ad esempio anche alcune parti del cervello e del fegato possiedono una certa capacità di sintesi dell'inositolo. In particolare poi, si è scoperto che nel testicolo esiste un sistema di sintesi dell'inositolo molto attivo che parte dal glucosio e che è stato evidenziato utilizzando il glucosio [C14].

È molto interessante osservare che si ha una scarsa concentrazione di inositolo nei testicoli dove esiste una grande capacità di sintesi, mentre negli organi con una insignificante capacità di sintesi si tende ad avere maggiori concentrazioni di inositolo. **La capacità di sintesi dell'inositolo da parte dell'apparato riproduttivo maschile, ad esempio è espressa in ordine decrescente a partire dai testicoli, epididimo, vescicole seminali, mentre i livelli di inositolo nei tessuti seguono una sequenza contraria e una carenza minima di proteine non altera la biosintesi in questi comparti.**

La biosintesi enzimatica di inositolo, come studiato approfonditamente nei testicoli del topo, coinvolge la conversione del glucosio 6-fosfato a inositolo 1-

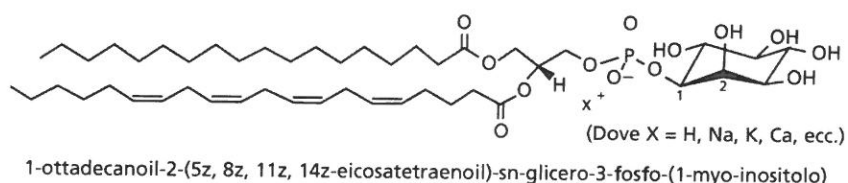


Fig. 6.

è collegato tramite il gruppo fosfato l'inositolo. Nella maggior parte dei microrganismi, la forma isomerica dell'inositolo è il myo-inositolo-D (con un idrossile assiale in posizione 2 e il resto in posizione equatoriale), anche se le altre forme (scillo-, chiro-) sono state trovate occasionalmente in alcune piante.

Viene sopra illustrato l'**1-stearoil,2-arachidonoil-fosfatidilinositolo**, che è di notevole importanza biologica (Fig. 6).

Studi condotti in vivo hanno rivelato che l'inositolo marcato viene prontamente incorporato nei lipidi in tutti gli organi animali studiati, dando origine appunto ai composti a base di fosfatidilinositolo.

Tra i composti derivati dal fosfatidilinositolo importanza notevole ricopre il **fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato** (Fig. 7) che viene sintetizzato a partire dal fosfato inorganico, e che è stato studiato mediante la tracciatura del fosfato [P32].

I due meccanismi biochimici conosciuti attraverso i quali l'inositolo può legarsi ai lipidi formando il fosfatidilinositolo tissutale sono i seguenti:

- L'inositolo libero può entrare nella biosintesi "ex novo" del fosfatidilinositolo per reazione con il liponucleotide, CDP-diacilglicerolo, in presenza dell'enzima CDP-diacilglicerolinositol fosfatidiltransferasi.

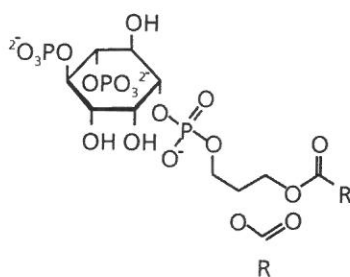


Fig. 7. Fosfatidilinositolo 4,5-bifosfato

Il Myo-Inositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica

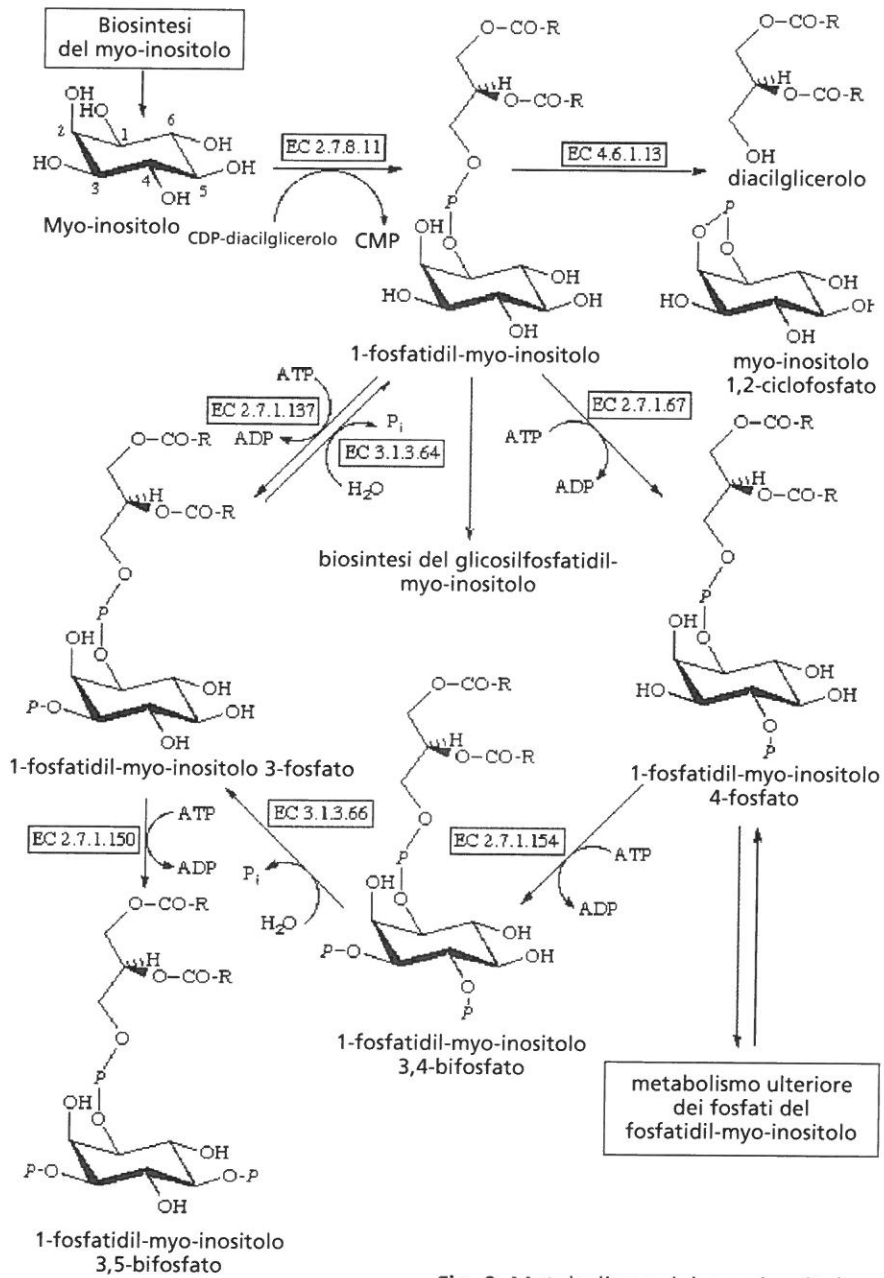


Fig. 9. Metabolismo del myo-inositolo.

4. Funzioni biochimiche e fisiologiche dell'inositolo

Funzione dell'inositolo libero

Negli ultimi anni, si è sviluppato un considerevole interesse sulle possibili funzioni cellulari dell'inositolo libero, dato che esso in molti tessuti si trova in concentrazione prevalente rispetto all'inositolo legato ai fosfolipidi. Ad esempio, ci sono numerosi lavori che studiano l'importanza dell'inositolo libero nella riproduzione umana.

Poiché l'epididimo contiene una concentrazione di inositolo superiore dei testicoli, si è ipotizzato che esso potesse giocare un ruolo importante nella maturazione degli spermatozoi e nella loro migrazione dall'epididimo. In alcuni esperimenti condotti *in vivo*, dopo somministrazione di trietilenmelamina, che blocca farmacologicamente la spermatogenesi, oppure dopo criptorchidismo chirurgico, si è osservata una **diminuita sintesi dell'inositolo, in concomitanza con la scomparsa di spermatidi e spermatozoi, dimostrando perciò il coinvolgimento dell'inositolo nella spermatogenesi.**

Si è inoltre ipotizzato che l'inositolo sia uno dei composti sintetizzati dalle cellule di Sertoli, che sono importanti per lo sviluppo della cellula germinale nel tubulo seminifero.

I livelli intracellulari relativamente alti di inositolo libero riscontrati nei tessuti nervoso e secretorio, che sono ricchi di microtubuli, possono evidenziare un ruolo per questa sostanza nel controllo degli stati funzionali dei microtubuli.

È stato osservato un legame preferenziale dell'inositolo per la stabilizzazione di oligomeri formanti la tubulina ed una funzione protettiva dei microtubuli da parte dell'inositolo contro la depolimerizzazione indotta dal freddo e dal caldo.

L'inositolo, perciò serve a stabilizzare sia i microtubuli che le specie oligomeriche intermedie di tubulina, con le quali si trova in equilibrio dinamico.

Funzione dei fosfati di inositolo

Sebbene i derivati fosforilati di inositolo rappresentino forme minori di questo ciclitolo nei tessuti, esiste una evidenza sperimentale che indica come alcuni di questi composti possano avere funzioni importanti a livello cellulare.

È ora ampiamente riconosciuto, che la forma ricorrente in natura dell'inositolo polifosfato negli eritrociti di molte specie adulte di animali è l'**inositolo pentafosfato**, che sembra possa giocare un ruolo nella regolazione dell'affinità dell'emoglobina per l'ossigeno (Fig. 11).

Questo fosfolipide esercita la sua funzione primariamente a livello della membrana cellulare, poiché è intimamente associato ad essa.

È possibile che alcune delle funzioni che sono state attribuite al fosfatidilinositolo possano essere dovute alla sua particolare composizione molecolare, vale a dire, una prevalenza di specie 1-stearica 2-arachidonica.

A questo riguardo, esistono evidenze sperimentali che propongono che la porzione del fosfatidilinositolo triene/tetraene può mostrare cambiamenti più radicali nel tessuto, se confrontato con altri fosfolipidi, in condizioni di carenza di acidi grassi essenziali.

È stato dimostrato con evidenze sperimentali che il fosfatidilinositolo può avere una funzione particolare nella risposta di varie cellule a stimoli esterni come quelli ormonali e dei neurotrasmettitori. Stimoli, i cui maggiori effetti siano quelli di produrre risposte fisiologiche rapide (muscarinica, colinergica, α -adrenergica, ecc.), oppure quelli che determinano stimolazione a più lungo termine di cellule proliferative (fitoemoagglutinina ed altri mitogeni, ecc.) danno origine ad un metabolismo accelerato del fosfatidilinositolo in determinati tessuti bersaglio.

Questo "effetto del fosfatidilinositolo" sembra essere causa di una iniziale degradazione della membrana che può aumentare la permeabilità della superficie di membrana al Ca^{2+} che dà origine ad un aumento della concentrazione del Ca^{2+} intracellulare.

È stata descritta la relazione fra metabolismo accelerato del fosfatidilinositolo e l'attivazione della glicogeno fosforilasi negli epatociti esposti a vasopressina e relativi peptidi.

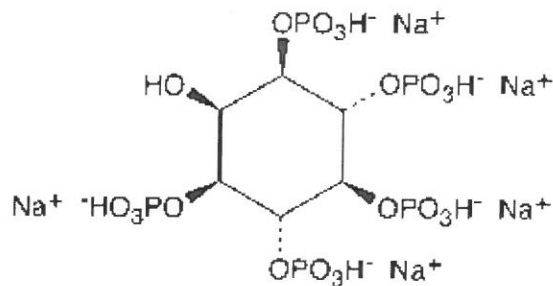


Fig. 11. Inositolo pentafosfato.

sinogeno A e fosfatidilinositolo, che potrebbe influenzare il movimento della proteina globulare saturata attraverso le regioni apolari delle membrane cellulari.

L'acetil-CoA carbossilasi del fegato è un complesso proteina-fosfatidilinositolo. Il fosfatidilinositolo potrebbe fornire un'attivazione rapida e reversibile dell'enzima ed una inattivazione irreversibile dell'enzima più lenta.

Funzioni dei polifosfoinositidi

I polifosfoinositidi, fosfatidilinositolo 4-fosfato e fosfatidilinositolo 4,5-bisfosfato, sembrano avere ruoli molto importanti nella funzione di membrana nonostante siano presenti in quantità minore nei tessuti.

Poiché i gruppi 4- e 5-fosfato sull'anello dell'inositolo sono suscettibili, in alcune condizioni, di un turnover nei tessuti nervosi, è stato implicato un coinvolgimento dei polifosfoinositidi nell'eccitabilità, permeabilità e conduzione nervosa nella membrana.

Un aumento della concentrazione di Ca^{2+} che si verifica nelle fibre nervose durante il passaggio del potenziale d'azione può attivare il catabolismo e il turnover dei polifosfoinositidi.

È stato osservato un metabolismo accelerato dei polifosfoinositidi nei leucociti polimorfocleati durante la fagocitosi.

La forte natura ionica dei polifosfoinositidi ha condotto alla convinzione che potessero essere direttamente coinvolti nel trasporto attivo dei cationi.

Questi fosfolipidi sono stati implicati nella regolazione del Ca^{2+} che si lega alla membrana dell'eritrocita e, entrano quindi nella regolazione dei livelli di Ca^{2+} intracellulare.

I livelli dei fosfolipidi epatici erano di poco inferiori in tutti i casi in cui veniva somministrata una dieta carente di inositolo.

È stato dimostrato, recentemente, che una carenza di inositolo poteva produrre un accumulo epatico di lipidi, con alimentazione ricca di olio cocco oppure olio di cartamo.

La maggiore sensibilità all'inositolo alimentare dei soggetti più giovani può essere sintomo di una maggiore richiesta nutrizionale oppure di una minore capacità di biosintesi endogena e/o una maggiore attitudine al catabolismo dei ciclitoli. Gli organi dei soggetti più giovani sembrano avere maggiore capacità a convertire il glucosio in inositolo, rispetto a quelli dei soggetti adulti.

È stato dimostrato che l'inositolo e la colina hanno una equivalente valenza lipotropica se paragonati ai livelli alimentari della colina richiesti dai fabbisogni NRC.

Si sono studiati gli effetti del livello di inositolo sui tessuti, negli individui neonati e adulti alimentati con una dieta privata dell'inositolo oppure integrata con lo stesso nutriente: la carenza di inositolo nella dieta ha provocato un significativo abbassamento dei livelli di inositolo libero in tutti i tessuti studiati (testicoli, fegato, plasma, polmone, cuore, cristallino, rene e piccolo intestino), ad eccezione del cervello.

Il fegato è stato l'unico organo studiato nei cui tessuti l'inositolo legato con i lipidi era diminuito al diminuire dei livelli di inositolo libero. È stato inoltre dimostrato che una dieta carente di inositolo fa diminuire i livelli di inositolo libero nell'urina.

Sono stati valutati gli effetti che poteva causare una carenza di inositolo durante la gravidanza e in allattamento, sul metabolismo dell'inositolo nella progenie fetale e postnatale. È stata osservata una stretta correlazione fra l'inositolo libero contenuto nella dieta e quello contenuto nel latte. All'ottavo giorno di allattamento, le concentrazioni dell'inositolo libero nella ghiandola mammaria e nel latte, e del 6- β -galattinolo nel latte per i soggetti che avevano ricevuto l'alimentazione integrata con inositolo era di gran lunga maggiore rispetto a quelli alimentati con una dieta carente. Una integrazione con inositolo ha incrementato in modo significativo i livelli di inositolo libero nel plasma, fegato, reni e intestino nei cuccioli esaminati di tutte le età. Durante l'allattamento, la madre che è stata privata di inositolo ha sviluppato pericolosi livelli di lipidi epatici che sono migliorati con una integrazione di inositolo alimentare, oppure terminando l'allattamento. Dopo 14 giorni di allattamento, i livelli degli esteri del colesterolo e dei trigliceridi erano molto elevati nella madre trattata con dieta carente di inositolo, inoltre il colesterolo epatico libero e i livelli dei fosfolipidi, particolarmente il fosfatidilinositolo, erano significativamente diminuiti.

Il meccanismo biochimico responsabile dell'accumulo di trigliceridi epatici in condizioni di carenza di inositolo è stato oggetto di numerosi studi. Esiste un supporto scientifico considerevole al concetto che il trasporto delle lipoproteine dal fe-

Il Myo-Inositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica

sibili. Il livello di epinefrina plasmatica, un attivatore potenziale, infatti, era più alto nei soggetti con carenza di inositolo, con un concomitante incremento della pressione del sangue.

La lipolisi sembrava essere causata dall'eccitazione di una terminazione nervosa del sistema nervoso simpatico che controlla il tessuto adiposo e non da un aumento dell'epinefrina nel plasma, rilasciata dalle ghiandole surrenali. A seguito di adrenalectomia si è dimostrato che non si aveva influenza sull'accumulo di lipidi epatici causati da carenza di inositolo.

L'aumento dei livelli di acidi grassi liberi e di trigliceridi epatici nel caso di carenza di inositolo, infatti risulta ostacolato dal trattamento con inibitori adrenergici, come esametonio e bupranololo.

È stata osservata una diminuzione della quantità di [3H]inositolo presente nel fosfatidilinositolo in segmenti nervosi intatti dei soggetti diabetici ma non in soggetti sani. Questo ha suggerito che il diabete può provocare una diminuzione del trasporto dell'inositolo.

L'attività dell'inositolo-ossigenasi renale che catabolizza l'inositolo è marcatamente diminuita nei soggetti diabetici, e può essere l'espressione dell'elevata concentrazione di inositolo nel rene diabetico e quindi l'aumentata clearance dell'inositolo.

È stato osservato che l'inositoluria, presente in caso di diabete umano, può aumentare principalmente per l'effetto inibitorio del glucosio sul riassorbimento tubulare renale dell'inositolo. Perciò la quantità dell'inositolo escreta con le urine, può influire significativamente sulla quantità di inositolo assunto con l'alimentazione nel diabetico non trattato.

L'escrezione urinaria diminuisce avvicinandosi ai livelli normali se si riceve un trattamento con insulina.

Inositolo e sindrome dell'ovaio policistico

La sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) è una malattia eterogenea, con un ampio spettro di potenziali eziologie e con varie manifestazioni cliniche. Sebbene la patogenesi della PCOS non è ancora chiara, sembrano essere coinvolti svariati fattori; la PCO può quindi essere vista come una malattia multifattoriale, dove molti geni e l'ambiente interagiscono tra loro nello sviluppo della sindrome.

L'incidenza della PCO si aggira intorno a 8-10% della popolazione femminile in età riproduttiva.

Nel 2003, la Rotterdam ESHRE/ASRM PCOS Consensus Workshop Group ha cercato di delineare, dopo numerosi tentativi, semplici criteri per una classificazione della PCOS:

- oligo-anovularietà
- segni clinici e biochimici di iperandrogenismo
- riscontro ecografico di almeno un ovaio policistico

La presenza di almeno 2 di questi criteri permette di fare diagnosi di PCOS.

Importante è escludere la presenza di altre malattie quali la sindrome di Cushing, neoplasie androgeno-secerenti e disfunzioni tiroidee, che possono portare ad alterazioni ovulatorie-mestruali e/o quadri di iperandrogenismo.

Le alterazioni mestruali presenti nelle pazienti PCO comprendono oligomenorrea o amenorrea, conseguenti ad assenza o alterata attività ovulatoria e conseguentemente ridotta fertilità.

Questa alterata funzione ovarica comporta inoltre nelle pazienti affette da PCOS una cronica stimolazione estrogenica non bilanciata dal progesterone,

La pillola estro-progestinica (E/P) è considerata la terapia più utilizzata per la regolazione dei cicli mestruali e per il bilanciamento dell'eccessiva produzione di estrogeni. Nelle pazienti che presentano controindicazioni all'assunzione dell'E/P si opta per l'utilizzo del solo progesterone (medrossiprogesterone acetato).

L'irsutismo da iperandrogenismo viene trattato come prima scelta con l'E/P, in seconda battuta vengono utilizzati i farmaci anti-androgeni; i più utilizzati sono il ciproterone acetato e lo spironolattone, da solo o in associazione all'E/P. L'E/P e i farmaci anti-androgeni riducono anche l'acne, ma spesso la terapia deve prevedere la somministrazione di antibiotici o di terapie dermatologiche.

La Metformina e i Tiazolidinedioni sono i farmaci utilizzati per migliorare l'insulino-resistenza nelle pazienti PCO. Molti studi hanno indagato i loro effetti a breve e lungo termine. Gli effetti a breve termine includono il ripristino dell'ovulazione e quindi la terapia della sterilità, il miglioramento degli effetti dell'iperandrogenismo, l'irsutismo e l'acne. Gli effetti a lungo termine invece includono la prevenzione del diabete di tipo II, la riduzione del rischio cardiovascolare e dell'incidenza di infarti miocardici.

La riduzione dei livelli di trigliceridi è invece associata a diminuzione della pressione sanguigna.

In passato la terapia di scelta per indurre l'ovulazione nelle donne affette da PCO era l'asportazione laparotomica di un cuneo di tessuto ovarico. Negli anni '80 si passò ad altri tipi di interventi chirurgici come la resezione della corticale ovarica, la coagulazione multipla della capsula ovarica (drilling ovarico), la vaporizzazione della capsula ovarica con laser e la crioterapia.

Studi sulla riduzione di peso nelle pazienti PCO dimostrarono che la riduzione del BMI in queste pazienti determinava il ripristino della funzionalità ovarica e quindi della fertilità.

Oltre alla riduzione del peso corporeo altre terapie sono state studiate per indurre l'ovulazione nelle pazienti con PCO. Il farmaco di prima scelta è tutt'oggi il clomifene citrato. Il suo utilizzo deve tener conto del BMI, dell'età della paziente e della presenza di altre cause di infertilità. Circa il 60-70% delle pazienti trattate riprende la normale funzione ovarica, mentre il tasso di gravidanza si aggira attorno al 22%.

Numerosi studi hanno dimostrato che i farmaci che aumentano la sensibilità dell'insulina come la Metformina e i Tiazolidinedioni da soli o in associazione al clomifene inducono l'ovulazione e aumentano i tassi di gravidanza nelle pazienti PCO rispetto alla somministrazione di placebo. Il clomifene però presenta maggiori effetti nell'induzione dell'ovulazione e un maggior tasso di gravidanze rispetto alla metformina. Gli effetti collaterali dei due farmaci, acidosi lattica per la metformina e tossicità epatica per i tiazolidinedioni ne limitano la somministrazione.

Il Myo-Inositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica

follicolare ed è stato osservato un maggior contenuto di myo-inositolo negli ovociti maturi, rispetto agli ovociti immaturi.

Anche in uno studio condotto su pazienti magre affette da PCOS che venivano trattate con D-chiro-inositolo o placebo, ha dimostrato una riduzione dell'insulina circolante e degli androgeni circolanti, e un miglioramento dei parametri metabolici tipici della sindrome X (pressione arteriosa e trigliceridemia).

In un nostro studio abbiamo osservato che pazienti affette da PCOS trattate con myo-inositolo riacquistavano una spontanea funzionalità ovarica e quindi la fertilità rispetto a pazienti PCOS trattate con placebo. In queste pazienti si è osservato inoltre una riduzione di livelli di estradiolo e della durata di stimolazione con gonadotropine senza ridurre il numero di ovociti utilizzati per ICSI.

Tramite questi studi sembra chiaro il ruolo dell'inositolo nel determinare l'insulino-resistenza e di conseguenza le alterazioni ormonali e metaboliche delle pazienti affette da PCOS. È inoltre evidente un possibile ruolo dell'inositolo nella maturazione ovocitaria nelle donne infertili.

dell'inositolo negli organi riproduttivi femminili è maggiore che nel plasma, dimostrando perciò la loro capacità di concentrare l'inositolo prelevandolo dal torrente ematico.

L'alta concentrazione di inositolo negli organi riproduttivi maschili e femminili suggerisce che esso possa influenzare la fertilità.

Fertilità e riproduzione medicalmente assistita

La fecondazione in vitro (IVF) viene impiegata come procedura di riproduzione assistita in alcune coppie con problemi legati all'infertilità. Il siero materno viene aggiunto al mezzo di cultura per IVF perché esso contiene nutrienti, macromolecole e fattori di crescita che promuovono la crescita dell'embrione umano. La qualità del siero varia a seconda della paziente e sembra essere correlata alla riuscita della procedura di fecondazione.

Si è studiata la correlazione tra la concentrazione dell'inositolo nel siero delle pazienti che si sottoponevano a IVF e il risultato in termini di tasso di gravidanze; i risultati hanno dimostrato che i livelli di inositolo sono aumentati significativamente durante i cicli di IVF se paragonati con quelli di cicli naturali.

La funzione dell'inositolo nell'embriogenesi è stata dimostrata essere quella di inibire gli effetti deleteri dell'alto contenuto di cloruro di sodio nei mezzi di cultura. Questo potrebbe dipendere dal fatto che l'inositolo si comporta come un osmolita che influenza il potenziale di membrana e la permeabilità di membrana durante lo sviluppo embrionale.

L'inositolo sembra inoltre essere necessario per lo sviluppo di numerose parti del cervello.

È stato dimostrato che i livelli di inositolo prima del trattamento di IVF erano significativamente inferiori nel gruppo di donne che avevano riportato aborti spontanei se confrontate con quelle che avevano avuto gravidanze singole o multiple. Questo suggerisce che i livelli di inositolo possano essere associati al tasso di gravidanza.

Gli studi hanno dimostrato che la concentrazione di inositolo nel sangue non differisce molto tra donne non gravide e gravide al primo, secondo e terzo trimestre di gravidanza. Questo però non vuol dire che il metabolismo materno dell'inositolo non venga influenzato durante la gravidanza. È possibile che ci sia un incremento nella biosintesi dell'inositolo, una diminuzione nella clearance renale, o entrambi. Studiando la concentrazione dell'inositolo fetale, si è trovato che a metà della gestazione la concentrazione dell'inositolo nel sangue ombelicale era cinque volte superiore di quella del sangue materno. A termine gravidanza, la concentrazione di inositolo nel sangue dei neonati è drastica-

rappresenta un incremento di circa 50 volte rispetto alla popolazione normale ed è quindi correlabile con condizioni di tipo genetico.

Tuttavia esistono condizioni differenti, in cui il DTN può essere associato ad altre anomalie congenite, definiti DTN sindromici. Ad esempio, alcune anomalie cromosomiche, sia di tipo aneuploide che strutturali, possono essere associate a DTN e ad altri difetti congeniti.

Talvolta, la storia familiare della coppia rileva altri casi di DTN, con modalità di trasmissione di tipo autosomico dominante, recessivo o X-linked.

Anche l'esposizione materna a teratogeni (assunzione di farmaci anticonvulsivanti, diabete, ipertermia, deficit o ridotto assorbimento di folati, infezioni) possono essere associati a DTN.

Per tutti questi motivi, la vecchia classificazione dei DTN in sindromici e non sindromici deve venire considerata obsoleta, in quanto non è in grado di aiutare il medico né a stabilire un corretto rischio di ricorrenza, né di suggerire interventi terapeutici in ambito preventivo.

Anche se la somministrazione periconcezionale di acido folico è in grado di prevenire la maggior parte dei DTN, si stima che circa il 30% di tali malformazioni sia indipendente dall'apporto di folati. La segnalazione di ricorrenza di NTD nonostante una corretta assunzione periconcezionale di acido folico rafforza ulteriormente l'ipotesi di una eterogeneità eziologica di tali condizioni e suggerisce la presenza di differenti sottotipi di NTD, la maggior parte dei quali ritenuta folato-sensibile, mentre altri vanno ritenuti folato-resistenti. Nei casi folato-resistenti non è al momento disponibile alcuna terapia preventiva. Lo studio di modelli murino sperimentali ha consentito di individuare meglio la presenza di sottotipi di DTN. Mentre nel topo Pax3 e *cited2* la ricorrenza di DTN può venire controllata dalla somministrazione di acido folico, il tipo curly tail appare resistente a tale tipo di intervento. Il topo curly tail costituisce quindi, ad oggi, il modello murino per lo studio dei DTN folato-resistenti.

La risposta alla supplementazione periconcezionale di acido folico costituisce un elemento fondamentale per una corretta classificazione dei DTN. Per questi motivi i DTN vengono oggi distinti non più in sindromici e non sindromici, bensì in sensibili o resistenti all'acido folico.

Tuttavia, in base allo studio dei differenti meccanismi patogenetici alla base dei DTN, viene suggerita una classificazione più articolata, in grado anche di suggerire un corretto intervento farmacologico preventivo (Tab. 2).

Infatti, se la risposta alla somministrazione di acido folico riguarda circa il 70% dei DTN multifattoriali, lo studio dei modelli murini ha portato ad utilizzare la supplementazione in ambito umano dell'associazione inositolo e acido folico.

L'inositolo è una vitamina necessaria per la chiusura del tubo neurale nel topo, in cui l'effetto è mediato dalla proteina-chinasi C (PKC). Sia la somministrazione di myo-inositolo che di D-chiro-inositolo prevengono DTN nel topo

L'inositolo è stato utilizzato per il trattamento dell'autismo e per la sindrome da distress respiratorio. I dosaggi sono stati nell'adulto sino a 18 g/die e nel bambino 200 mg/kg/die.

L'inositolo è una vitamina diffusa in molti alimenti. È oltremodo improbabile perciò che il suo utilizzo possa costituire un rischio per la madre od il feto.

In uno studio condotto su 12 gravidanze di 10 donne con precedenti gravidanze affette da DTN resistente all'acido folico, perché avevano avuto due gravidanze affette da DTN ed almeno una preceduta dalla corretta somministrazione di acido folico, sono state trattate con myo-inositolo e si sono ottenuti risultati preliminari assai favorevoli. Non è stato rilevato alcun effetto collaterale legato all'inositolo e tutte le gravidanze si sono concluse senza episodi di DTN.

I dosaggi utilizzati sono stati i seguenti:

- acido folico 5 mg/die
- myo-inositolo 1000 mg/die

a partire da almeno 1 mese prima del concepimento sino a due mesi dal concepimento.

Di seguito il protocollo di arruolamento utilizzato:

- accurata (ri)valutazione ecografica della gravidanza per la definizione di malformazioni associate
- consulenza genetica alla coppia con anamnesi familiare e storia clinica
- ricostruzione del pedigree su almeno tre generazioni
- mappa cromosomica (coppia)/citogenetica molecolare
- glicemia/curva da carico di glucosio (madre)
- genotipizzazione MTHFR, MTRR, CBS, MTHFD1, RFC1 (coppia)

In conclusione, i dati preliminari suggeriscono che la terapia periconcezionale con inositolo associato ad acido folico sia da considerare priva di effetti collaterali ed efficace nella riduzione del rischio di ricorrenza dei DTN. Il suo impiego potrebbe quindi venire consigliato a tutte le donne con una precedente gravidanza affetta da DTN di tipo multifattoriale.

Interazione tra inositolo e glucosio in gravidanza

I bambini di madri diabetiche hanno un aumentato rischio di malformazioni congenite, specialmente del sistema nervoso centrale e del cuore. Il meccanismo secondo il quale l'iperglicemia induca l'embriopatia non è ancora ben compreso, sebbene abbia probabilmente un'etiologia multifattoriale. Essa si presenta prima della settima settimana gestazionale.

Esperimenti in-vitro hanno dimostrato che alte concentrazioni di glucosio diminuiscono il contenuto di inositolo e aumentano quello di sorbitolo a livello embrionale. Questo suggerisce che alti contenuti di glucosio portino a un'au-

Il Myo-Inositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica

La misurazione della concentrazione di inositolo nel latte umano ha dimostrato che le maggiori concentrazioni di tale sostanza si sono registrate nel colostro delle madri con bambini nati pretermine, seguite da quelle registrate nel colostro di madri di bambini nati a termine, quindi quelle del latte maturo dei prematuri e infine del latte maturo dei bambini nati a termine. La concentrazione plasmatica di inositolo è risultata maggiore nei bambini allattati al seno piuttosto di quelli che ricevevano latte di formula.

In uno studio si sono misurate le concentrazioni di inositolo presente nel sangue delle madri e dei bambini. I risultati hanno dimostrato che la concentrazione di inositolo nel cordone ombelicale di bambini prematuri è superiore di quella misurata nei bambini nati a termine, che comunque è superiore di quella misurata nel sangue materno.

In conclusione, si può affermare che l'apporto supplementare di inositolo porta a riduzioni statisticamente significative e clinicamente importanti di rilevanti esiti neonatali sfavorevoli a breve termine, poiché esso aiuta lo sviluppo polmonare nei neonati prematuri. Questa probabilmente è la ragione per la quale il latte materno contiene alte concentrazioni di inositolo.

Appendice

Trattamento delle pazienti
PCOS resistenti al clomifene
con clomifene citrato più myo-
inositolo per l'induzione
dell'ovulazione.

E. Papaleo¹, L. De Santis¹, J.P. Baillargeon², A. Serafini¹,
F.M. Fusi¹, C. Brigante¹, A. Ferrari¹.

¹ Ospedale S. Raffaele, Unità IVF, Milano, Italia.

² Université de Sherbrooke, Department of Medicine,
Sherbrooke, Canada.

Introduzione

- **La sindrome dell'ovaio policistico (PCO'S) è spesso caratterizzata da una cronica oligo-ovulazione o anovulazione, da iperandrogenismo e da un aspetto ecografico tipico dell'ovaio.**

The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004;19:41-7.

- **Le pazienti PCO'S sono subfertili e spesso necessitano dell'assunzione di farmaci per l'induzione dell'ovulazione, come ad esempio il clomifene citrato (CC)**

Thessaloniki ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Consensus on infertility treatment related to polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2008;89:505-22.

Materiali e metodi

- Abbiamo pretrattato queste donne con 4 g di mio-inositolo più 400 µg di acido folico (Inofolic®, LO.LI Pharma) al giorno, per via orale per un periodo di almeno 30 giorni.
- Alla comparsa del flusso mestruale tutte le pazienti hanno iniziato nuovamente il trattamento con CC (Clomid®, Bruno Farmaceutici), 50 mg al giorno, per 5 giorni.
- Sono stati somministrati quindi 5000 UI di hCG alle pazienti che non presentavano all'indagine ecografica più di due follicoli con diametro > 18 mm.

- L'*outcome* primario è il tasso complessivo di ovulazione.
- Gli *outcome* secondari sono i tassi di mono-ovulazione e di gravidanza.

Risultati

N° di pazienti trattate	12
N° di pazienti trattate con MYO + 50 mg CC che hanno ovulato (% pazienti)	8 (66.6%)
N° di pazienti trattate con MYO + 50 mg CC resistenti (% pazienti)	4 (33.3%)
N° gravidanze	3
N ° gravidanze /n° pazienti trattate (%)	25%
Gravidanze multiple	1

Conclusioni

- Nel trattamento della PCOS, la combinazione di MYO con 50 mg di CC può rappresentare l'approccio standard, non solo per le pazienti CC-resistenti, ma per tutte le pazienti PCOS, dato che ci sono i presupposti per ridurre sia il numero di responsi negativi sia la crescita di follicoli multipli, e di conseguenza il rischio di gravidanze multiple.

Effetti del D-chiro-inositolo in donne magre affette da sindrome dell'ovaio policistico.

Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G, Nestler JE.

Endocr Pract. 2002 Nov-Dec;8(6):417-23

La somministrazione del D-chiro-inositolo in pazienti PCO normopeso riduce l'insulina circolante e la quota di androgeni e di testosterone circolanti, ripristinando un'ovulazione spontanea.

Chiu T., et al. 2002.

Concentrazione di myo-inositolo nel fluido follicolare e nel siero di pazienti sottoposte a IVF: correlazione con la qualità ovocitaria.

Human Reprod; 17(6): 1591-1596

Più alte concentrazioni di myo-inositolo nel fluido follicolare umano sono state descritte come marker di buona qualità ovocitaria.

Chiu T., et al. 2003.

Effetti del myo-inositolo sulla maturazione in-vitro e sul successivo sviluppo degli ovociti nel topo.

Human Reprod; 18 (2): 408-416.

La supplementazione con myo-inositolo è positivamente correlata alla maturità ovocitaria nel topo, alla progressione meiotica e all'aumentata oscillazione del Ca²⁺ intracellulare.

	Gruppo A	Gruppo B	P
<i>Risultati dell'induzione dell'ovulazione</i>			
r-FSH (UI tot.)	1915 ± 835	2600 ± 670	P=0.025 ¹
Giorni di stimolazione	11,3 ± 1,1	12,5±1,5	P=0.008 ¹
Estradiolo alla somministrazione di hCG (pg/ml)	2203 ± 591	2726 ± 688	P=0.022 ¹
Cicli OHSS (Estradiolo> 4500 pg/ml)	0	1	
<i>Risultati del Pick-up</i>			
N° ovociti prelevati	8,55 ± 4,9	9,7 ± 3,7	NS ²
Ovociti di Metafase II	7,0 ± 4,1	7,2 ± 3,5	NS ²
Ovociti di Metafase I	0,5 ± 0,7	0,6 ± 0,8	NS ²
Vescicole germinali / Ovociti degenerati	1,1 ± 0,9	1,9 ± 0,9	P= 0.005 ²
<i>Risultati della ICSI</i>			
Ovociti iniettati (legge 40/2004)	3	3	
N° Embrioni trasferiti	2,2 ± 0,8	1,9 ± 0,9	NS ²
Qualità totale dell'embrione	0,9± 0,9	0,8 ± 0,9	NS ²
Gravidanze	8	7	NS ³
Analisi statistica			
	1 T-student		
	2 test di Wilcoxon		
	3 Chi-square		

Bibliografia

- Agranoff BW, Murthy PPN, Sequin EB. Thrombin-induced phosphodiesteratic cleavage of phosphatidylinositol bisphosphate in human platelets. *J Biol Chem* 1983; 258: 2076-2078.
- Agranoff BW. Textbook errors: Cyclitol confusion. *Trends Biochem Sci* 1978; 3: N283-N285.
- Baillargeon JP, Diamanti-Kandarakis E, Ostlund RE Jr, et al. Altered d-chiro-inositol urinary clearance in women with polycystic ovary syndrome. *Diabetes Care* 2006; 29: 300-305.
- Ballou CE, Pizer LI. The absolute configuration of the myo-inositol I-phosphates and a confirmation of the bornesitol configuration. *J Am Chem Soc* 1960; 82: 3333-3335.
- Barrientos LG, Murthy PPN. Conformational studies of myo-inositol phosphates. *Carbohydr Res* 1996; 296: 39-54.
- Bauman AT, Chateaneuf GM, Boyd BR, Brown RE, Murthy PPN. Conformational inversion processes in phytic acid: NMR spectroscopic and molecular modeling studies. *Tetrahedron Lett* 1990; 40: 4489-4492.
- Benjamin J, Levine J, Fux M, Aviv A, Levy D, Belmaker RH. Double-blind, placebo-controlled, crossover trial of inositol treatment for panic disorder. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 1084-1086.
- Bernfield M, Götte M, Park PW, Reizes O, Fitzgerald ML, Lincecum J, Zako M. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 729-777.
- Berridge MJ Inositol triphosphate and calcium signalling. *Nature* 1993; 361: 315-325.
- Blank GE, Pletcher J, Sax M. The structure of myo-inositol hexaphosphate dodecasodium salt octatriacontahydrate: a single crystal x-ray analysis. *Biochem Biophys Res Commun* 1971; 44(2): 319-325.
- Carey FA, Sundberg RJ. *Advanced Organic Chemistry, Part A, Structure and Mechanism*. 4th ed. Kluwer Academic/Plenum Publishers, New York, 2000, pp. 123-185.
- Cavalli P, Copp AJ. Inositol and folate resistant neural tube defects. *J Med Genet* 2002; 39(2): E5.
- Cavalli P, Tedoldi S, Riboli B. Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2008; 82(7): 540-542.
- Chiu T, et al. Follicular fluid and serum concentration of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocytes quality. *Human Reprod* 2002; 17(6): 1591-1596.
- Cogram P, Hynes A, Dunlevy LP, Greene ND, Copp AJ. Specific isoforms of protein C kinase are essential for prevention of folate-resistant neural tube defects. *Hum Mol Genet* 2004; 13(1): 7-114.
- Cogram P, Tesh S, Tesh J, Wade A, Allan G, Greene NDE, Copp AJ. D-chiro-inositol is more effective than myo-inositol in preventing folate-resistant mouse neural tube defects. *Hum Reprod* 2002; 17: 2451-2458.
- Colodny L, Hoffman RL. Inositol-clinical applications for exogenous use. *Altern Med Rev* 1998; 3: 432-447.
- Dahlgren E, Janson PO, Johansson S, et al. Polycystic ovary syndrome and risk for myocardial infarction-evaluated from a risk factor model based on a prospective study of women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992; 71: 599-604.
- Deitz MP, Albersheim P. The enzymic phosphorylation of myo-inositol. *Biochem Biophys Res Commun* 1965; 19: 598-602.
- Eijkemans MJ, Imani B, Mulders AG, et al. High singleton live birth rate following classical ovulation induction in normogonadotrophic anovulatory infertility (WHO 2). *Hum Reprod* 2003; 18: 2357-2362.
- Folch J, Woolley DW. Inositol, a constituent of a brain phosphatide. *J Biol Chem* 1942; 142: 963-964.

Il Myo-Inositolo nella pratica clinica ostetrica-ginecologica

- Martin KA, Chang RJ, Ehrmann DA, et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1105.
- Mato JM, Kelly KL, Abler A, Jarett L. Identification of a novel insulin-sensitive glycopospholipid from H35 hepatoma cells. *J Biol Chem* 1987; 262: 2131-2137.
- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors. *JAMA* 2003; 289: 76-79.
- Murthy PPN. Metabolism of inositol phosphates in plants. In: Biswas BB, Biswas S (eds.), *Inositol Phosphates, Phosphoinositides, and Signal Transduction, Subcellular Biochemistry Series*, Vol. 26, Plenum Press, New York, 1996, pp. 227-255.
- Narasimhan B, Pliska-Matyshak G, Kinnard R, Carstensen S, Ritter MA, von Weymarn L, Murthy PPN. Novel phosphoinositides in barley aleurone cells, additional evidence for the presence of phosphatidyl-scylo-inositol. *Plant Physiol* 1997; 113: 1385-1393.
- Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovulatory and metabolic effects of D-Chiro-Inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999; 340: 1314-20.
- Pak Y, Larner J. Identification and characterization of chiroinositol-containing phospholipids from bovine liver. *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 184: 1042-1047.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, De Santis L, Fusi F, Brigante C, Marelli G, Cino I, Redaelli A, Ferrari A. Myo-inositol in patients with polycystic ovary syndrome: a novel method for ovulation induction. *Gynecol Endocrinol* 2007; 23(12): 700-703.
- Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009; 91(5): 1750-1754.
- Parthasarathy R, Eisenberg F, Jr. Biochemistry, stereochemistry, and nomenclature of the inositol phosphates. In: Reitz AB (ed.), *Inositol Phosphates and Derivatives: Synthesis, Biochemistry, and Therapeutic Potential*. ACS Symposium Series 463. American Chemical Society, Washington, DC, 1990, pp. 1-19.
- Parthasarathy R, Eisenberg F, Jr. The inositol phospholipids: a stereochemical view of biological activity. *Biochem J* 1986; 235: 313-322.
- Pesty A, Lefevre B, Kubiak J, et al. Mouse oocyte maturation is affected by lithium via the polyphosphoinositide metabolism and the microtubule network. *Mol Reprod Dev* 1994; 38: 187-199.
- Phaneuf S, Europe-Finner GN, Carrasco MP, Hamilton CH, Lopez Bernal A. Oxytocin signalling in human myometrium. *Adv Exp Med Biol* 1995; 395: 453-467.
- Posternak T. *The Cyclitols*. Holden-Day, Inc., Publishers, San Francisco, CA, 1965, pp. 7-48.
- Reece EA, Khandelwal M, Wu YK, Borenstein M. Dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring of diabetic rats. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 536-539.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81: 19-25.
- Saltiel A R. 1996. Structural and functional roles of glycosylphosphoinositides. In: Biswas BB, Biswas S. (eds.), *Inositol phosphates, phosphoinositides, and signal transduction, subcellular*. *Biochemistry Series*, Vol. 26. Plenum Press, New York, pp. 165-185.
- Saunders CM, Larman MG, Parrington LJ, et al. Lai PLC-teta: a sperm-specific trigger of Ca²⁺ oscillations in eggs and embryo development *Development* 2002; 129: 3533-3544.
- Seller MJ. Recurrence risks for neural tube defects in a genetic counselling clinic population. *J Med Genet* 1981; 18: 245-248.
- Shaw GM, Carmichael SL, Yang W, Schaffer DM. Periconceptional dietary intake of myo-inositol and neural tube defects in offspring. *Birth Defects Research Part A* 2005; 73(3): 184-187.