

INOSITOLO-RESISTENZA NELLE PAZIENTI PCOS

2° Corso di aggiornamento in
GINECOLOGIA E OSTETRICIA
Bologna 21 Settembre 2018
Dr. V. Unfer, Dr. G. Monastra

INOSITOLI IN PCOS:



Myo-inositolo (MI) da solo, o unitamente al D-chiro-inositolo (DCI) nel rapporto ottimale di 40:1, ha permesso di ottenere significativi risultati sui parametri ormonali e metabolici, così come sulla funzione ovarica, in pazienti affette dal PCOS;



Il DCI si rivela utile a dosi ben definite, nettamente inferiori a quelle del MI;



In base ai risultati clinici, il DCI a dosi più alte esplica effetti negativi a livello ovarico.

MI IN PCOS: *METANALISI* - 2017

Myo-inositol effects in women with PCOS: a meta-analysis of randomized controlled trials

Vittorio Unfer¹, Fabio Facchinetti², Beatrice Orrù³, Barbara Giordani³ and John Nestler⁴



247 pazienti
trattate con myo-inositolo

vs

249 pazienti
controlli

RISULTATI:

Insulina ↓ - HOMA-index ↓ - androgeni ↓
sex hormone binding globulin (SHBG) ↑

INOSITOLO-DEFICIENZA

«Condizione in cui si riducono drasticamente i livelli fisiologici o terapeutici di inositolo»

**INOSITOLO-
RESISTENZA**

INOSITOLO-DEFICIENZA: CAUSE

1. INOSITOLO-DEPLEZIONE:

perdita di inositolo a livello sistemico dovuta al trattamento con farmaci (es.litio);

2. INOSITOLO-INIBIZIONE:

ridotto assorbimento di MI dovuto a competizione con il DCI o interferenza di altre molecole (es. glucosio);

3. INOSITOLO-RESISTENZA: ridotto assorbimento intestinale di inositolo causato da minore efficienza del sistema di trasporto (attivo e passivo).

INOSITOLO-DEPLEZIONE:

POSSIBILI MECCANISMI D'AZIONE

- **Inibizione dell'enzima inositolo monofosfatasi (↓ livelli di MI) per effetti della terapia con il litio**

Vadnal R et al.. Neuropsychopharmacology. 1995;12:277-85

- **Inibizione dell'ingresso di MI nelle cellule riducendo l'attività del trasportatore SMIT-1 da parte del litio, acido valproico, e la carbamazepina**

Willmroth F, et al.. Int J Neuropsychopharmacol. 2007;10:63-71

N.B: Il litio riduce drasticamente le concentrazioni di MI non solo nell'encefalo ma anche in tutti gli altri distretti dell'organismo, provocando l'insorgere o l'esacerbazione di **psoriasi, acne, alopecia**.

EFFETTI DELL'INOSITOLO: PSORIASI

British Journal of Dermatology 2004; 150: 966-969.

DOI: 10.1111/j.1365-2133.2004.05822.x

Therapeutics

The effect of inositol supplements on the psoriasis of patients taking lithium: a randomized, placebo-controlled trial

S.J.R. ALLAN, G.M.KAVANAGH,* R.M.HERD† AND J.A.SAVIN*

Department of Dermatology, Victoria Hospital, Kirkcaldy, Fife KY2 5AH, U.K.

*Department of Dermatology, The Royal Infirmary, Edinburgh EH3 9YW, U.K.

†Department of Dermatology, Western Infirmary, Glasgow G11 6NT, U.K.

VALUTAZIONE EFFETTI INOSITOLO CON PASI SCORE

Patient group	Treatment	Median (range) PASI score pretreatment	Median (range) PASI score post-treatment
Patients on lithium (n = 15)	Inositol	4.9 (0.5-12.9)	3.2 (0-8.3)
	Placebo	3.0 (0.4-7.1)	4.9 (0-16.4)
Patients not on lithium (n = 8)	Inositol	4.3 (1.7-6.6)	5.0 (1.0-8.8)
	Placebo	4.35 (1.0-7.2)	3.6 (0.4-7.0)

Group	Treatment	Improved	Worsened	Unchanged	Did not complete trial
Patients on lithium (n = 15)	Inositol	13	2	0	0
	Placebo	7	7	1	0
Patients not on lithium (n = 11)	Inositol	5	3	0	3
	Placebo	5	3	0	3

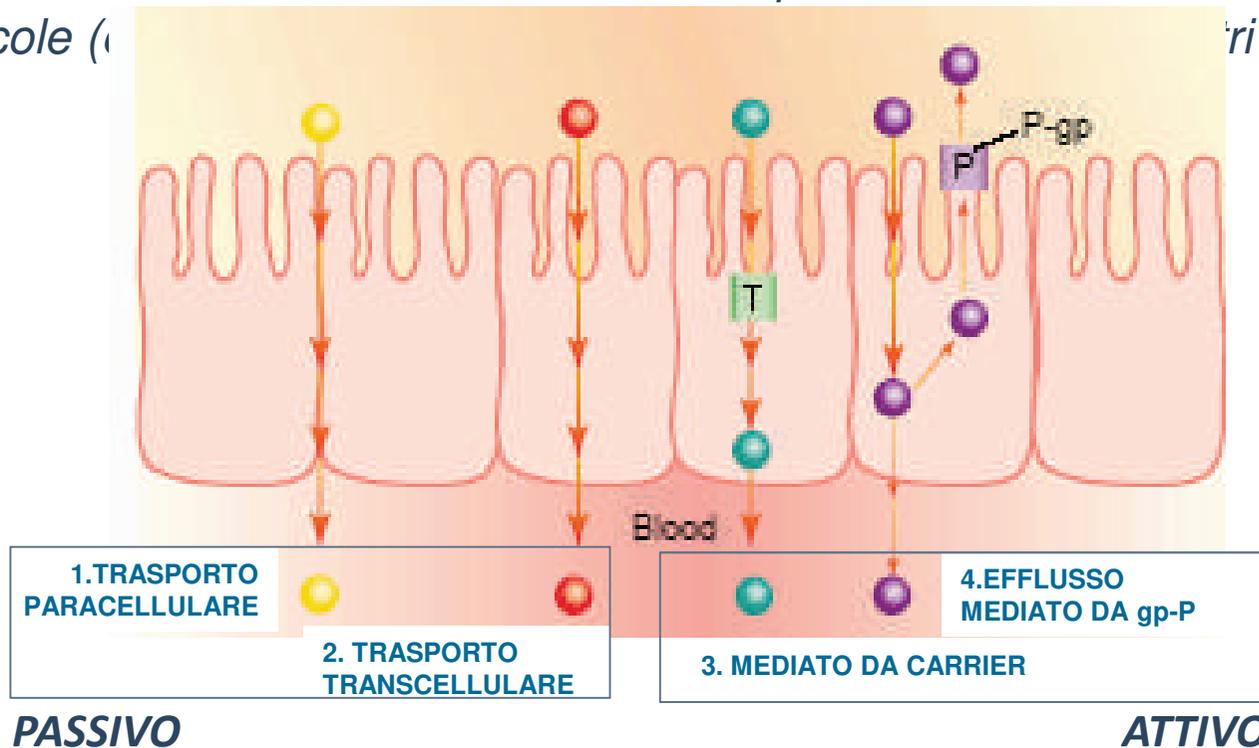
LA TERAPIA CON INOSITOLO

- ✓ NON DIMINUISCE L'EFFICACIA DEL LITIO
- ✓ MIGLIORA LA PSORIASI

2. INOSITOLO-INIBIZIONE:

4 meccanismi di trasporto a livello intestinale

Ridotto assorbimento del MI dovuto a competizione con il DCI o interferenza di altre molecole (in altri distretti)



TRASPORTO **ATTIVO** DELL'INOSITOLO (MI e DCI)

2 gruppi di trasportatori con differente distribuzione tissutale

- SMIT1 e SMIT2, accoppiato a ioni sodio
- HMIT (a protoni)

N.B: Questi trasportatori hanno un'affinità maggiore o minore per vari substrati, che non sono solo MI e DCI, ma anche vari zuccheri

SMIT2 è il trasportatore di MI e DCI nell'intestino. Si trova nel duodeno e nel digiuno

INOSITOLO: AFFINITÀ PER I TRASPORTATORI



FEBS
Letters
journal homepage: www.FEBSLetters.org

ELSEVIER

Review
Inositol transport proteins
Sabine Schneider*

Molekulare Pflanzenphysiologie, FAU Erlangen-Nürnberg, Staudtstraße 5, 91058 Erlangen, Germany



Table 1
Substrate analysis of sodium ion coupled inositol transporters in heterologous systems.

Transporter	Origin of gene	Analysed substances	Physiological substrate	K_m values	Additionally transported	K_m values	Heterologous expression system
SMIT1	<i>C. familiaris</i>	<i>myo</i> -inositol, <i>scyllo</i> -inositol, α -methyl-D-glucopyranoside, D-glucose, L-glucose, D-galactose, D-fucose, L-fucose, D-xylose, L-xylose, 3-O-methyl-glucose, 2-deoxyglucose, mannitol, uridine	<i>myo</i> -inositol, <i>scyllo</i> -inositol	55 μ M n.a.	L-fucose > L-xylose > L-glucose, D-glucose, α -methyl-D-glucopyranoside	~50 mM ~50 mM >50 mM >50 mM >50 mM	<i>Xenopus</i> oocytes
SMIT1	<i>C. familiaris</i>	<i>myo</i> -inositol, L-fucose	<i>myo</i> -inositol	n.a.	L-fucose	n.a.	<i>Xenopus</i> oocytes
SMIT2	<i>O. cuniculus</i>	<i>myo</i> -inositol, D- <i>chiro</i> -inositol, L- <i>chiro</i> -inositol, α -methyl-glucose, D-glucose, L-glucose, D-galactose, D-fucose, L-fucose, D-xylose, L-xylose, 3-O-methyl-glucose, 2-deoxyglucose, phlorizin	<i>myo</i> -inositol	120 μ M	D- <i>chiro</i> -inositol > D-glucose > D-xylose	130 μ M ~30 mM n.a.	<i>Xenopus</i> oocytes
SMIT2	<i>O. cuniculus</i>	<i>myo</i> -inositol, L-fucose	<i>myo</i> -inositol	120 μ M	-	-	<i>Xenopus</i> oocytes
SMIT2	<i>O. cuniculus</i>	<i>myo</i> -inositol, L-fucose	<i>myo</i> -inositol	334 μ M	-	-	MDCK cells
SMIT2	<i>R. norvegicus</i>	<i>myo</i> -inositol, D- <i>chiro</i> -inositol, D-glucose, phlorizin	D- <i>chiro</i> -inositol, <i>myo</i> -inositol	270 μ M 310 μ M	phlorizin > D-glucose	16 μ M 36 mM	<i>Xenopus</i> oocytes
SMIT2	<i>H. sapiens</i>	<i>myo</i> -inositol, D- <i>chiro</i> -inositol, pinitol, D-glucose, 3-O-methyl-glucose, 2-deoxyglucose	D- <i>chiro</i> -inositol, <i>myo</i> -inositol	110 μ M 158 μ M	-	-	L6 myoblasts

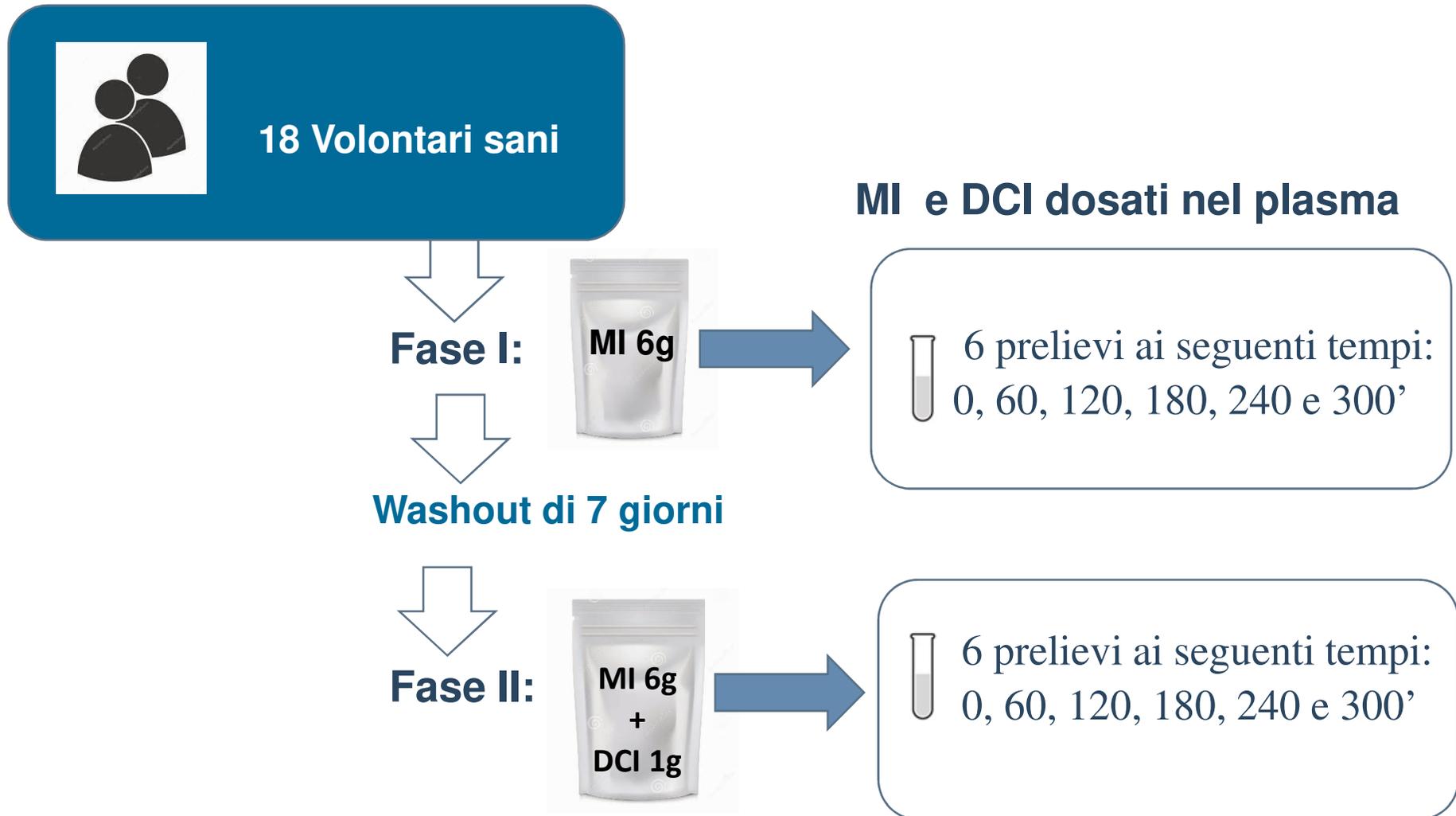
- ✓ Km del **DCI** è sempre minore di quello del **MI** (270 μ M vs 310 μ M e 110 μ M vs 158 μ M), quindi tra le due molecole il **DCI tende a prevalere nel trasporto**.
- ✓ Rispetto al glucosio, **MI e DCI** hanno una affinità molto maggiore (più di 100 volte: 270 μ M vs 310 μ M vs 36 mM).

Il MI ha affinità minore per il suo trasportatore di quella del DCI, ma molto maggiore di quella di altre molecole simili, come il glucosio

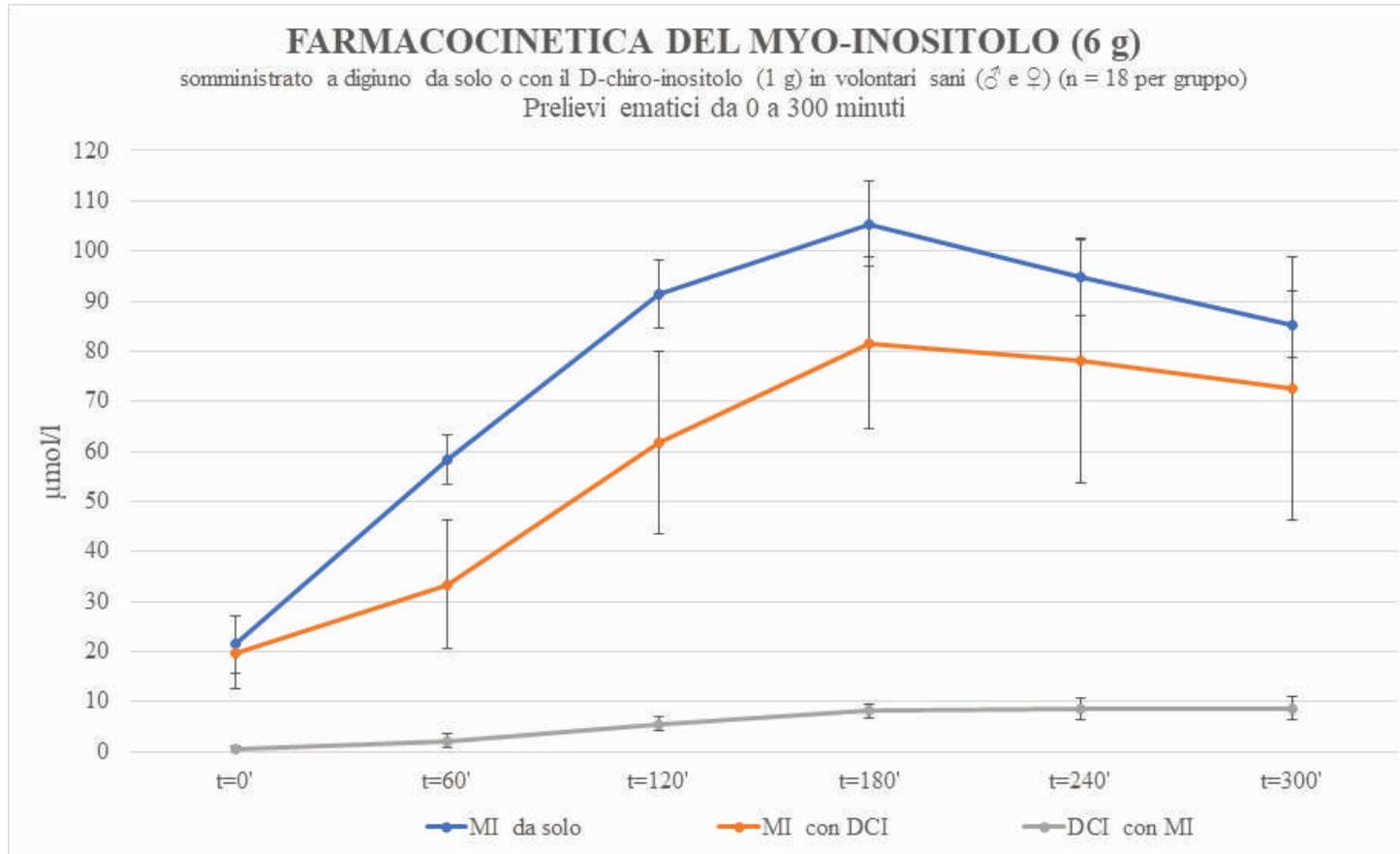
MI E DCI: AFFINITÀ PER I TRASPORTATORI

STUDIO IN PROGRESS:

MATERIALI E METODI



MI E DCI: AFFINITÀ PER I TRASPORTATORI

STUDIO IN PROGRESS: RISULTATI

✓ Nell'uomo il **DCI**, a un rapporto elevato rispetto al MI (6:1), **riduce l'assorbimento di MI** se i due stereoisomeri sono somministrati insieme

INOSITOLO-DEFICIENZA: CAUSE

1. INOSITOLO-DEPLEZIONE:

perdita di inositolo a livello sistemico dovuta al trattamento con farmaci (es.litio);

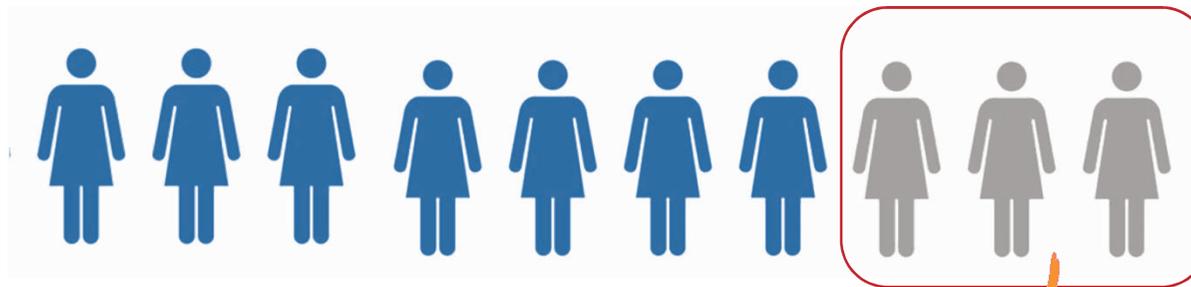
2. INOSITOLO-INIBIZIONE:

ridotto assorbimento di MI dovuto a competizione con il DCI o interferenza di altre molecole (es. glucosio);

3. INOSITOLO-RESISTENZA: ridotto assorbimento intestinale di inositolo causato da minore efficienza del sistema di trasporto (attivo e passivo).

INOSITOLO IN PCOS:

- ✓ **Recupero della regolarità mestruale**
- ✓ **Miglioramento dei parametri ormonali e metabolici**



INOSITOLO-RESISTENZA

Circa un 30-40% di donne PCOS che non rispondono alla terapia con l'inositolo

INOSITOLI-RESISTENZA

Studio	Pazienti	Trattamento	EFFETTO
<i>Kamenov et al.</i> <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2015	50 pz PCOS con anovulazione e IR	Myo-inositolo (2g due volte die) per 3 mesi	38.3% resistenti
<i>Raffone et al.</i> <i>Gynecol Endocrinol.</i> 2010	60 pz PCOS con irregolarità mestruale	Myo-inositolo (2g due volte die) per 6 mesi	28.3% resistenti
<i>Gerli et al.</i> <i>Eur Rev Med</i> <i>Pharmacol Sci.</i> 2007	45 pz PCOS con oligomenorrea	Myo-inositolo (2g due volte die) per 14 sett.	30% resistenti
<i>Iuorno et al.</i> <i>Endocr Pract.</i> 2002	10 pz PCOS magre	D-chiro-inositolo (600 mg) per 6-8 sett.	40% resistenti

Circa il 30-40% delle donne PCOS non risponde alla terapia con gli inositoli



INOSITOLO-RESISTENZA

E' il risultante del ridotto o mancato assorbimento dell'inositolo dovuto a condizioni non ancora chiare né prevedibili

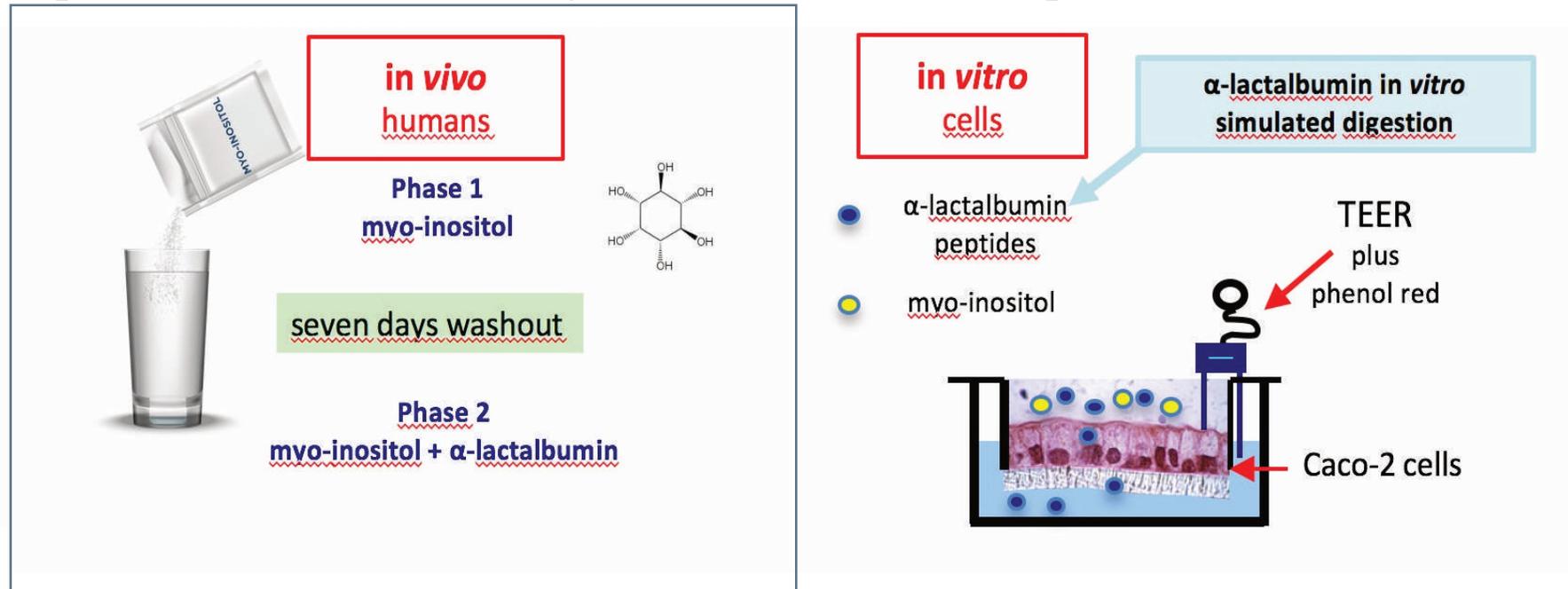
Le cause di questa RESISTENZA agli inositoli?



- Obesità
- Malattie croniche intestinali
- Disbiosi

NOVITÀ NELLA TERAPIA CON INOSITOLO PER VINCERE L'INOSITOLO-RESISTENZA

Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro



Monastra G, Ferruzza S, Sambuy Y, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. Curr Drug Deliv. 2018 [Epub ahead of print]

NOVITÀ NELLA TERAPIA CON INOSITOLO:

MI + Alfa-lattoalbumina (α -LA)

Risultati in vivo

La concentrazione di MI plasmatico dopo somministrazione di 6 g MI+150 mg α -LA sono risultati significativamente più alti (+27.5%) rispetto alla somministrazione di soli 6 g di MI.

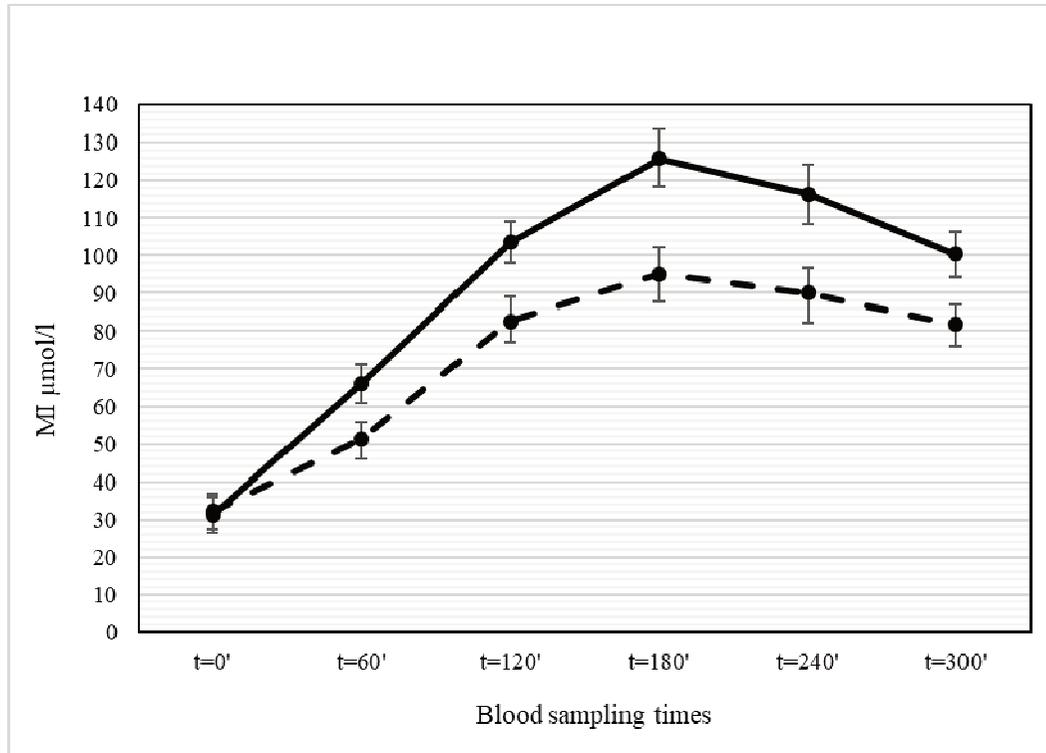
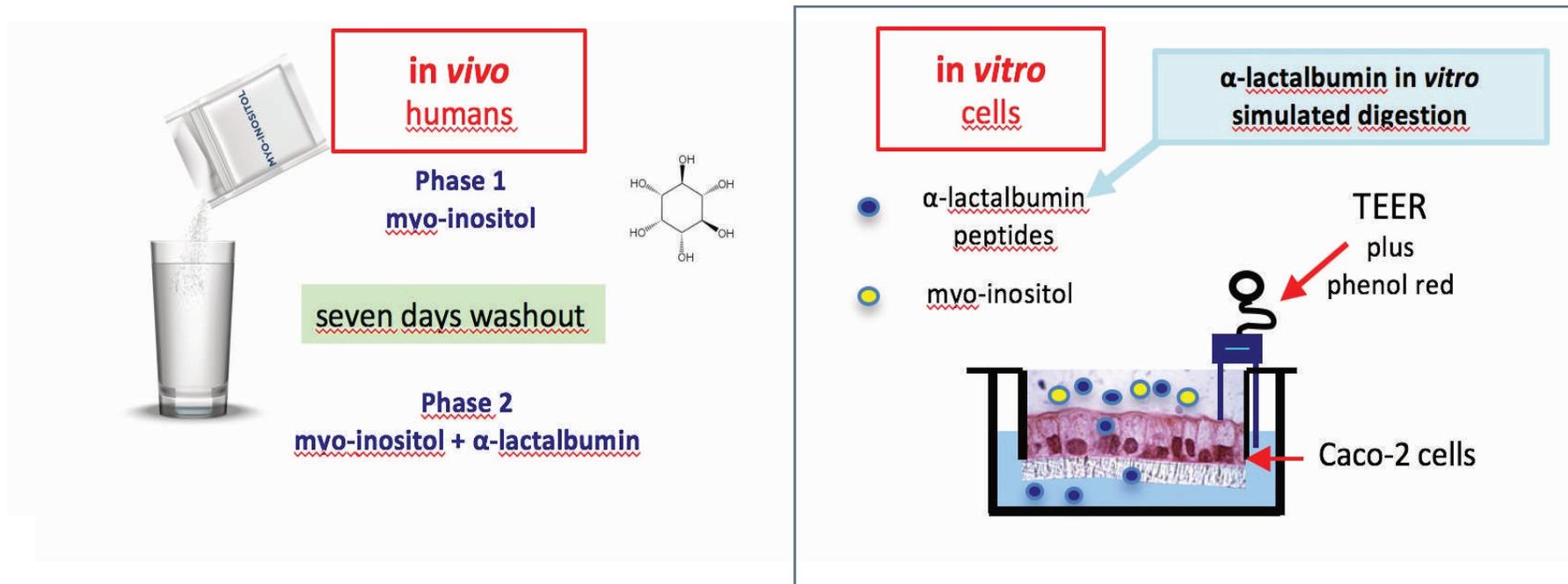


Figure 1. Comparison of MI concentration ($\mu\text{mol/l}$) in plasma of 18 healthy volunteers at different time points after MI administration alone (dotted line), or with α -LA (solid line). For each point: mean \pm SD.

Parameter	Mean \pm SD			
	MI 6 g admin.	MI 6 g + α -LA 150 mg admin.	Δ %	p-value
Cmax ($\mu\text{mol/l}$)	95.1 \pm 7.8	125.9 \pm 8.1	32.4%	p < 0.0001
Tmax (min)	180.0 \pm 8	180.0 \pm 5	0%	Not significant
AUC (0-300)	22676.7 \pm 1549.7	28918.3 \pm 1577.3	27.5%	p < 0.0001

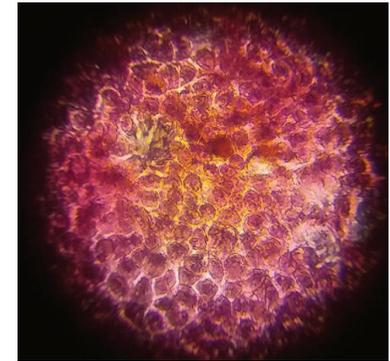
NOVITÀ NELLA TERAPIA CON INOSITOLO PER VINCERE L'INOSITOLO-RESISTENZA

Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro



Monastra G, Ferruzza S, Sambuy Y, Ferrari D, Ranaldi G. Alpha-lactalbumin effect on myo-inositol intestinal absorption: in vivo and in vitro. Curr Drug Deliv. 2018 [Epub ahead of print]

Modello delle cellule Caco-2 SCHEDA

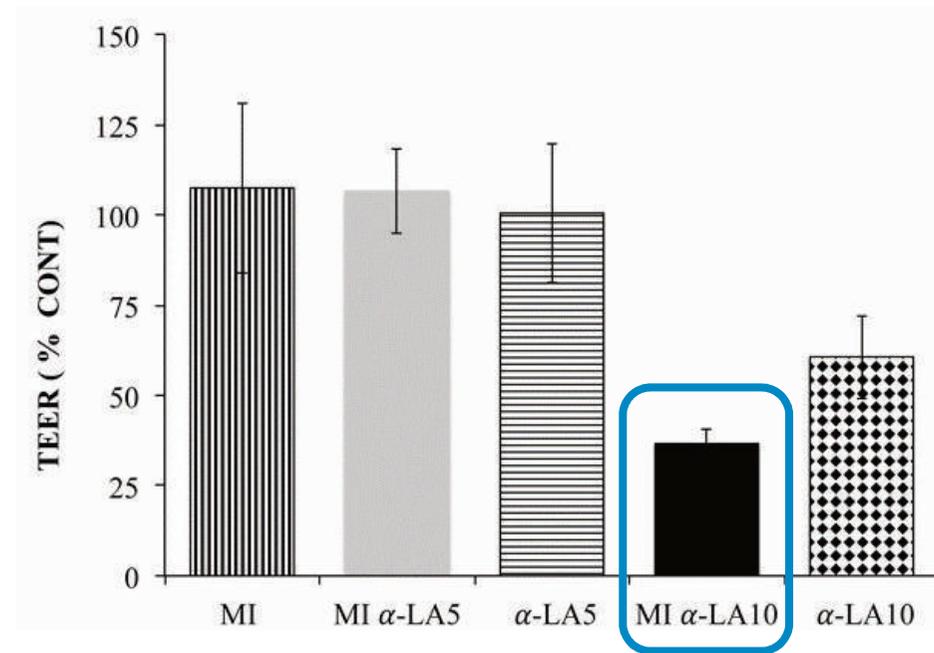
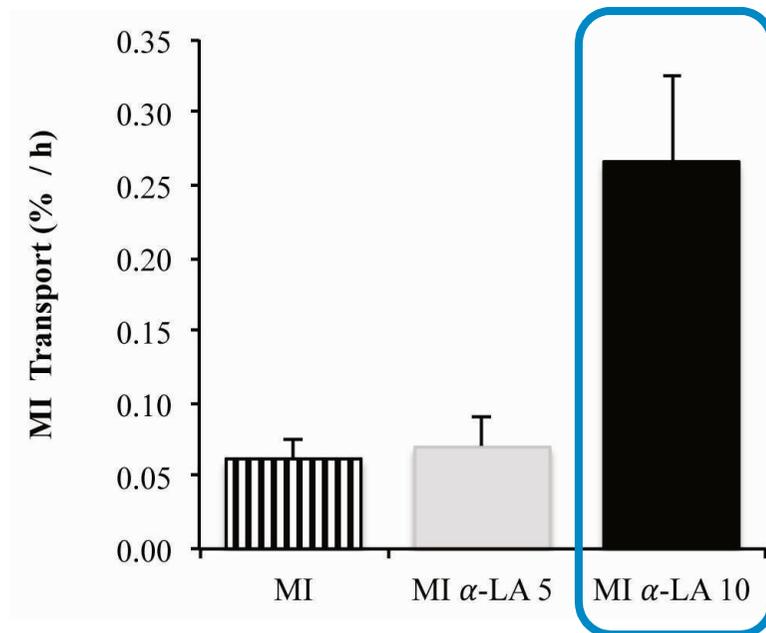


Origine	Adenocarcinoma coloretale umano cellule epiteliali in monostrato
Crescita	cellule epiteliali in monostrato
Differenziamento	14-21 dopo la confluenza
morfologia	Cellule polarizzate, con giunzioni serrate e orletto a spazzola apicale
Parametri elettrici	Resistenza elettrica elevata
Enzimi digestivi	Peptidasi e disaccaridasi specifiche dell'intestino tenue
Trasporto attivo	Aminoacidi, zuccheri, vitamine, ormoni....
Trasporto ionico di membrana	Na ⁺ ,K ⁺ ATPasi, H ⁺ ,K ⁺ ATPasi, scambiatore Na ⁺ ,H ⁺ , cotrasportatore Na ⁺ ,K ⁺ , Cl ⁻ , canali apicali per Cl ⁻
Trasportatori non ionici di membrana	P-glicoproteina, MRPs, LRP

NOVITÀ NELLA TERAPIA CON INOSITOLO:

MI (5 mM) + peptidi di α -LA (5 e 10 mg/ml)

Risultati in vitro sulle cellule CACO-2



AUMENTO DEL PASSAGGIO
TRANSEPITELIALE DEL **MI** IN PRESENZA DI α -LA

DIMINUZIONE DELLA RESISTENZA
EPITELIALE CON AUMENTO DEL
TRASPORTO DI **MI** IN PRESENZA DI α -LA

Conclusioni studio in vitro: Effetti dell' α -LA sull'assorbimento del MI

Possibili meccanismi d'azione

- ✓ Nel modello in vitro una causa dell'incremento del passaggio di MI è stata identificata nell'aumento fisiologico della permeabilità delle giunzioni strette (tight junctions) → **trasporto passivo**

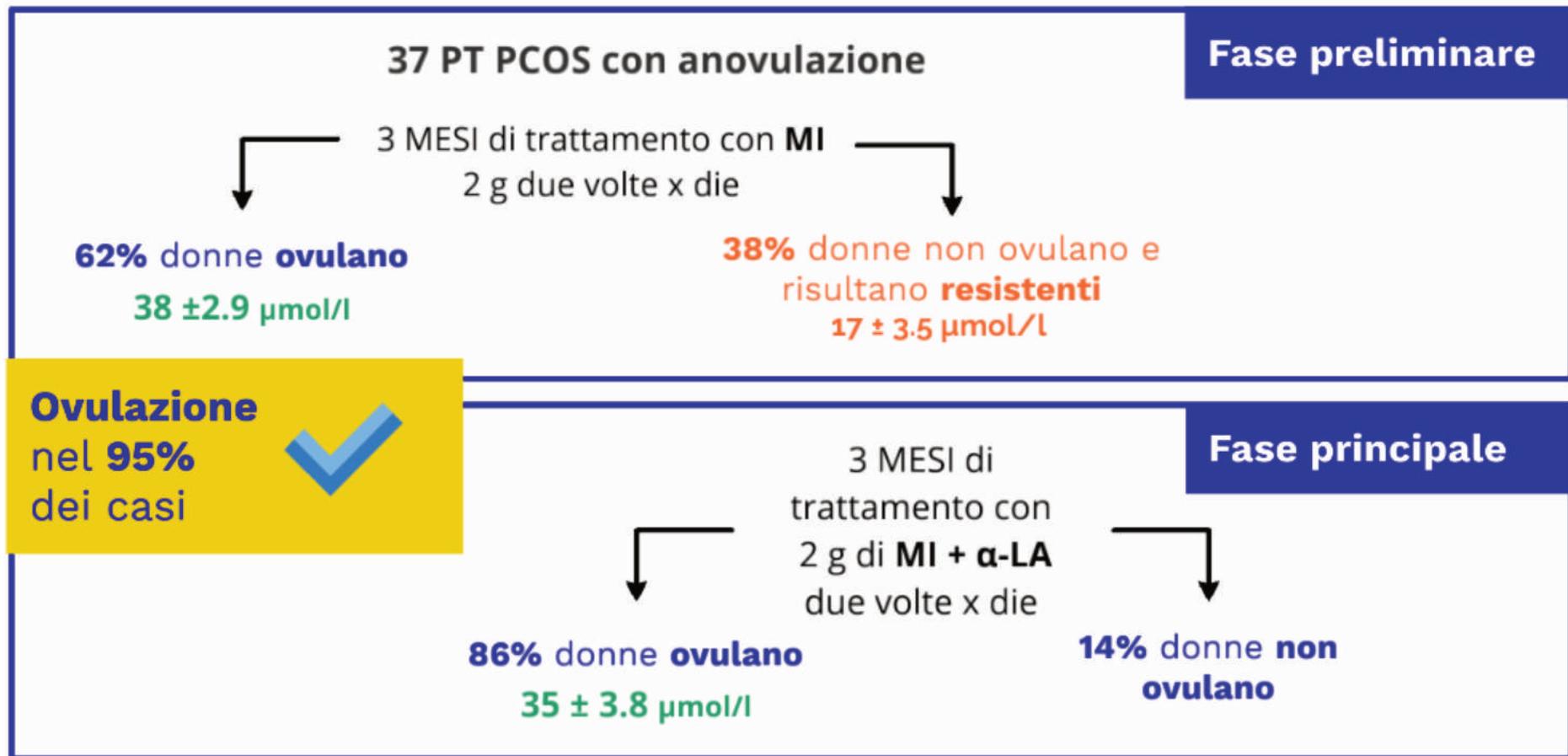
Altri possibili meccanismi, specie se il trattamento con alfa-lattoalbumina si protrae per settimane:

- ✓ l'alfa-lattoalbumina potrebbe funzionare come vettore in grado di aumentare il passaggio di molecole attraverso la barriera intestinale, come si è visto con la Vitamina D e con il ferro aggregato in complessi.
- ✓ l'alfa-lattoalbumina è in grado di promuovere la secrezione del peptide-2 (GLP-2) da parte delle cellule endocrine dell'intestino.

MI + α -LA in PCOS

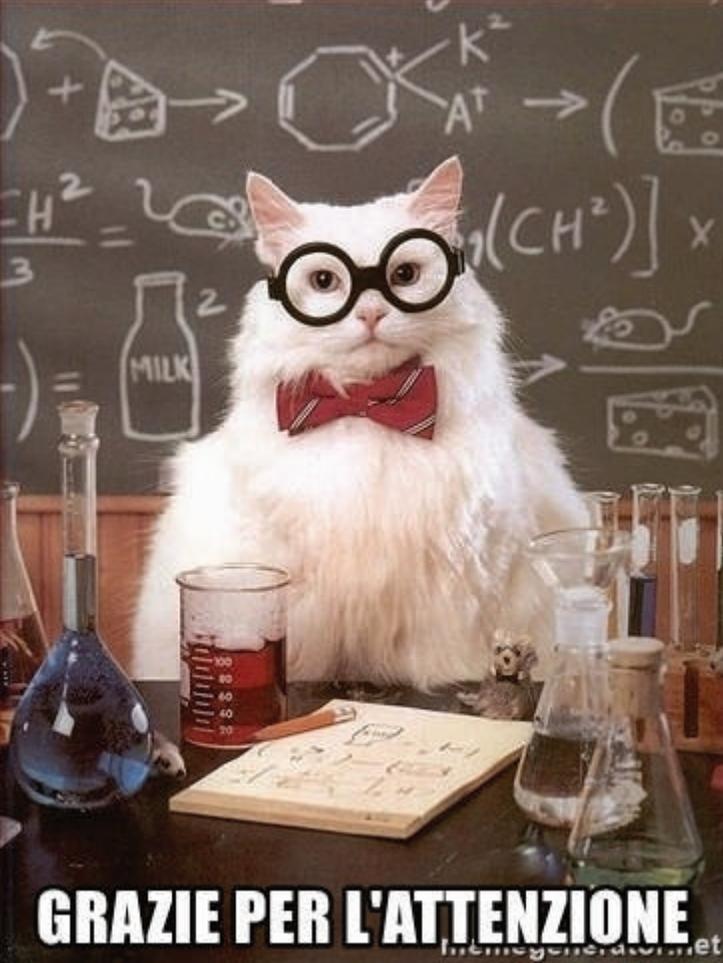
Montanino Oliva M, Buonomo G, Calcagno M, Unfer V. Effects of myo-inositol plus alpha-lactalbumin in myo-inositol-resistant PCOS women. J Ovarian Res. 2018;11:38.

STUDIO CLINICO



CONCLUSIONI SULLE NOVITÀ TERAPEUTICHE PER VINCERE L'INOSITOLO-RESISTENZA:

- ✓ La terapia con il **myo-inositolo** è in grado di **migliorare** sia i **parametri metabolici** che **ormonali** delle donne con **PCOS**.
- ✓ Nel **30-40% delle donne PCOS** si instaura una **INOSITOLI-RESISTENZA** (mancata efficacia per ridotto assorbimento del myo-inositolo)
- ✓ La somministrazione di **myo-inositolo + alfa-LATTOALBUMINA** è in grado di **migliorare l'assorbimento del myo-inositolo**
- ✓ La terapia con **myo-inositolo + alfa-LATTOALBUMINA** consente di **portare il successo clinico** dal 62% al **95% dei pazienti**.



GRAZIE PER L'ATTENZIONE

memegenerator.net