



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER



# MIO-INOSITOLO: NUOVE OPPORTUNITÀ IN AMBITO ENDOCRINOLOGICO

---

“RUOLO DEL MIO-INOSITOLO  
NELL’IPOTIROIDISMO SUBCLINICO”

Vincenzo Novizio

U.O.S.D. ENDOCRINOLOGIA

A.O.R.N. “A. Cardarelli” - Napoli



Roma, 9-12 novembre 2017

# IPOTIROIDISMO SUBCLINICO



ITALIAN CHAPTER



- **TSH aumentato**
- **FT3, FT4 normali**
- **Sintomi spesso assenti o di difficile interpretazione**

Ma.....

- Qual è il normale IR del TSH e quindi il suo limite superiore?
- Quanto conta la variabilità biologica dell'analita TSH?
- Un valore di FT4 riferito come normale con gli usuali metodi di dosaggio immunometrici è sempre veramente normale?



# QUALE IL LIMITE SUPERIORE DEL TSH?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

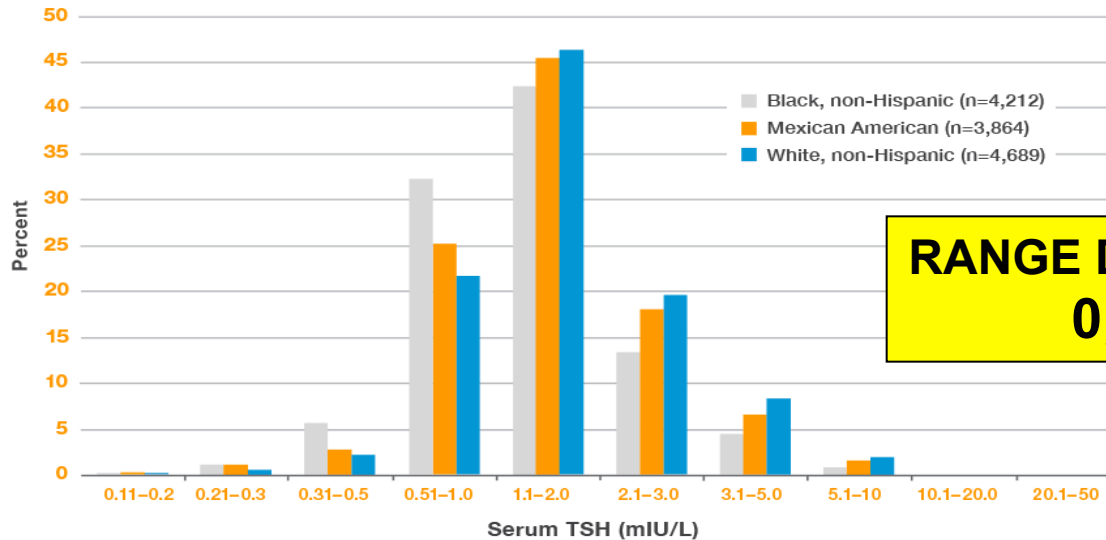
97.5 <sup>th</sup> percentiles of TSH	mU/L
NHANES III -J Clin Endocrinol Metab 2000; 87: 489-499.	4.12
National Academy of Clinical Biochemistry. NACB laboratory medicine practice guidelines. Available at: <a href="http://www.nacb.org/lmpg/main.stm">http://www.nacb.org/lmpg/main.stm</a>	2.5
Kratzsch J - Clin Chem 2005; 51: 1480-1486.	3.77
Hamilton TE - J Clin Endocrinol Metab 2008; 93: 1224-1230.	4.1



# QUALE IL LIMITE SUPERIORE DEL TSH?



Distribution of TSH values by ethnicity (NHANES III)



**RANGE DI NORMALITA'**  
**0,4 – 4,0**

Note: Values on horizontal axis are not equal.

**\*US Reference Population:** Population without thyroid disease, goiter, or taking thyroid medication and without risk factors that include pregnancy, taking estrogen, androgens, or lithium, in the presence of thyroid antibodies and biochemical evidence of hypothyroidism or hyperthyroidism.



# VARIABILITÀ BIOLOGICA DI TSH



ITALIAN CHAPTER

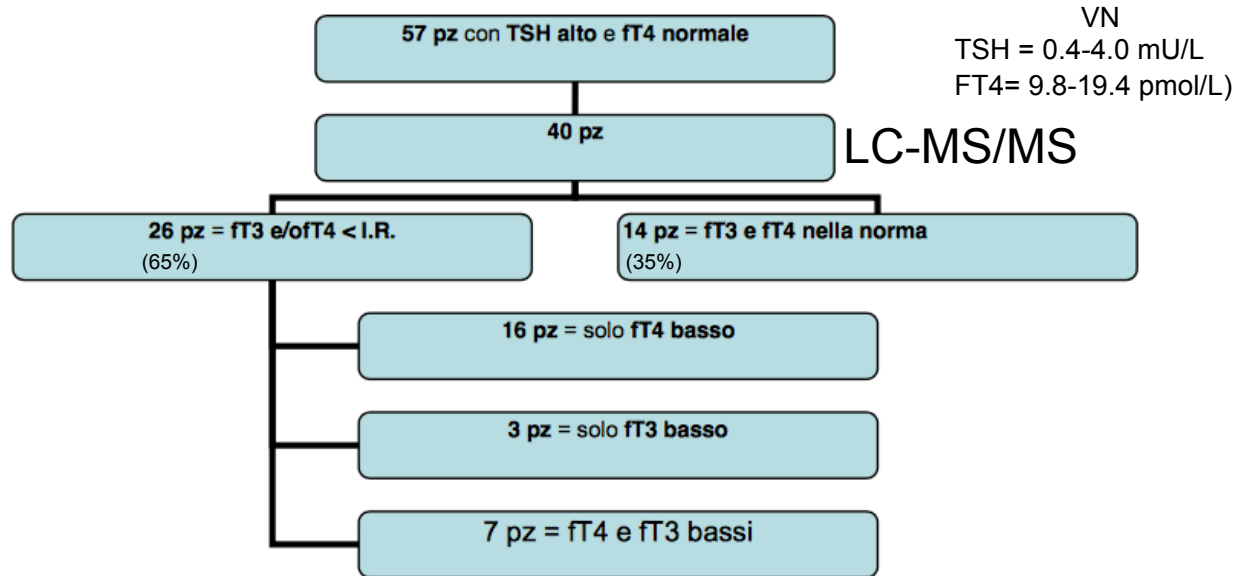
Roma, 9-12 novembre 2017

La **variabilità biologica** è la fluttuazione naturale che ciascun analita ha attorno al proprio **punto omeostatico** all'interno di un fluido biologico, fluttuazione dovuta a fattori caratterizzati da particolare incisività come:

- Ritmi circadiani
  - il TSH ha un picco alle ore 2 – 4 del mattino, per poi abbassarsi per tutto l'arco della giornata, mentre raggiunge il minimo intorno alle 17 – 18 del pomeriggio
- Variazioni stagionali
- Dieta
- Postura
- Età
- Sesso
- Gravidanza
- Massa corporea
- Ciclo mestruale
- Fase REM (relazione con il sonno)
- Etnia
- Tipo di attività lavorativa e classe sociale
- Localizzazione geografica
- Tabagismo
- Ingestione recente di cibo
- Esercizio fisico
- Assunzioni di farmaci
- Disturbi del sonno, stati d'ansia, affaticamento fisico, immobilizzazione forzata



# QUANDO L'IPOTIROIDISMO È DAVVERO SUBCLINICO?



Gounden V, Jonklaas J, Soldin SJ.

A pilot study: subclinical hypothyroidism and free thyroid hormone measurement by immunoassay and mass spectrometry.

Clin Chim Acta 2014, 430: 121-4.



# CAUSE IPOTIROIDISMO SUBCLINICO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

- Tiroidite cronica autoimmune (malattia di Hashimoto)
  - Pregressa terapia radio-metabolica con  $I^{131}$
  - Pregressa Tx parziale
  - Dosaggio inappropriato di levotiroxina o di farmaci anti-tiroidei
  - Mutazioni con perdita di funzione a carico dei geni codificanti per il TSH-R (specie nei bambini e adolescenti)
- 
- Ab eterofili anti-TSH
  - Sindrome della malattia non tiroidea (“Non Thyroidal Illnesses Syndrome” - NTIS)
  - Insufficienza renale
  - Insufficienza surrenalica non trattata (M. Addison)
  - Obesità



# PREVALENZA



- 4 – 8 % della popolazione generale.
- Prevalenza più alta nelle popolazioni in aree iodio-sufficienti che in quelle iodio-carenti

THE WHICKHAM SURVEY (GB)	
75/1.000 donne	75% TSH tra 5 e 10 mU/L
28/1.000 uomini	25% TSH > 10 mU/L

Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R et al.

The spectrum of thyroid disease in the community: the Whickham survey.

Clin Endocrinol 1977; 7: 481-493.





Roma, 9-12 novembre 2017

# STORIA NATURALE



ITALIAN CHAPTER



- Rimanere stabile
- Spontanea normalizzazione (5 - 50% dei casi)
- Progressione in franco ipotiroidismo
  - 2-3% per anno (4-5% per anno in presenza di Ab anti-tiroide)



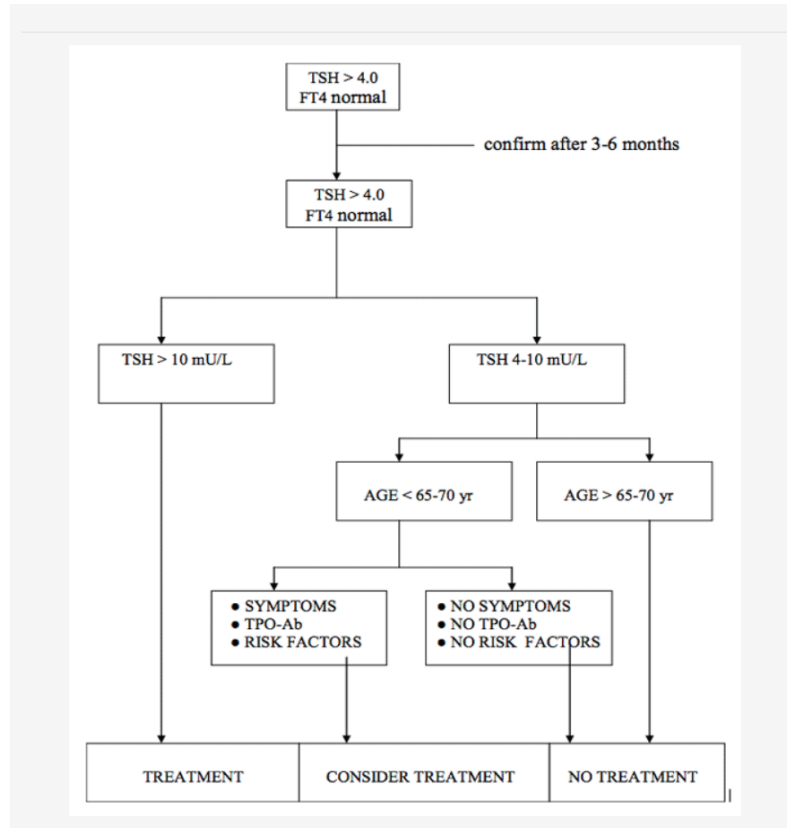
# TRATTARE O NON TRATTARE?



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

Algorithm for the individual management of subclinical hypothyroidism



ENDOTEXT

- Fascia di età
- Desiderio di gravidanza
- Cardiopatia
- Profilo metabolico
- Familiarità
- Positività anticorpale
- Morfo-volumetria tiroidea

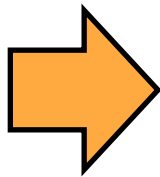


# CON COSA POSSIAMO INTERVENIRE?



*Myo-Inositolo + Selenio*

Perché il  
Myo-Inositolo?



**RIDUZIONE DEL  
TSH**

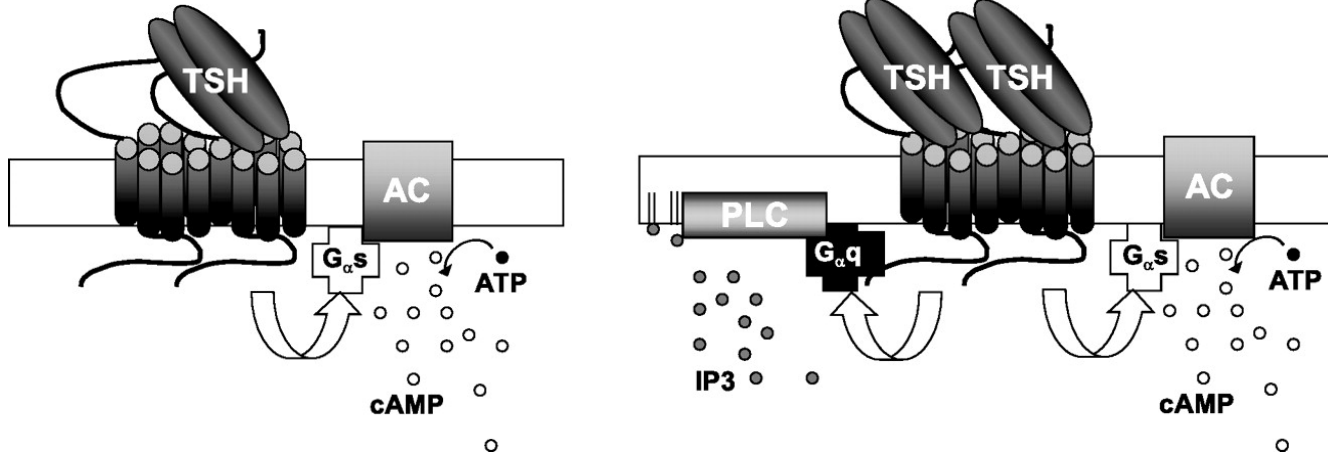
**Il MI agisce come secondo messaggero del TSH**



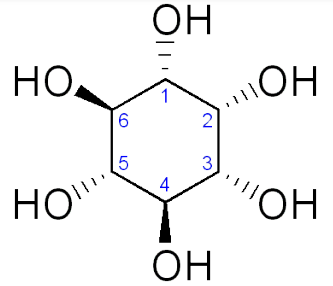
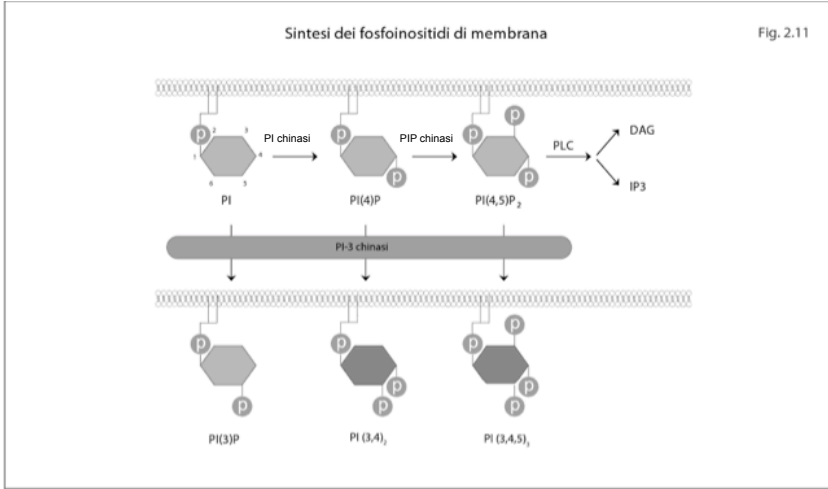
# RECELTTORE DEL TSH

## Occupancy of both sites on the thyrotropin (TSH) receptor dimer is necessary for inositolide signaling

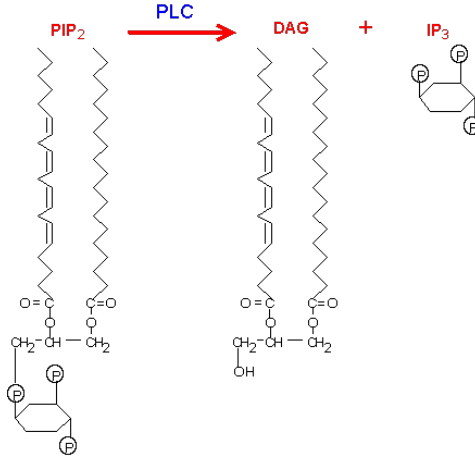
J. Allen, Susanne Neumann, and Marvin C. Gershengorn<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>Endocrinology Branch, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA



- Basse concentrazioni di TSH stimolano la via AMPc-dipendente
- Concentrazioni maggiori stimolano anche la via che coinvolge l'inositolo

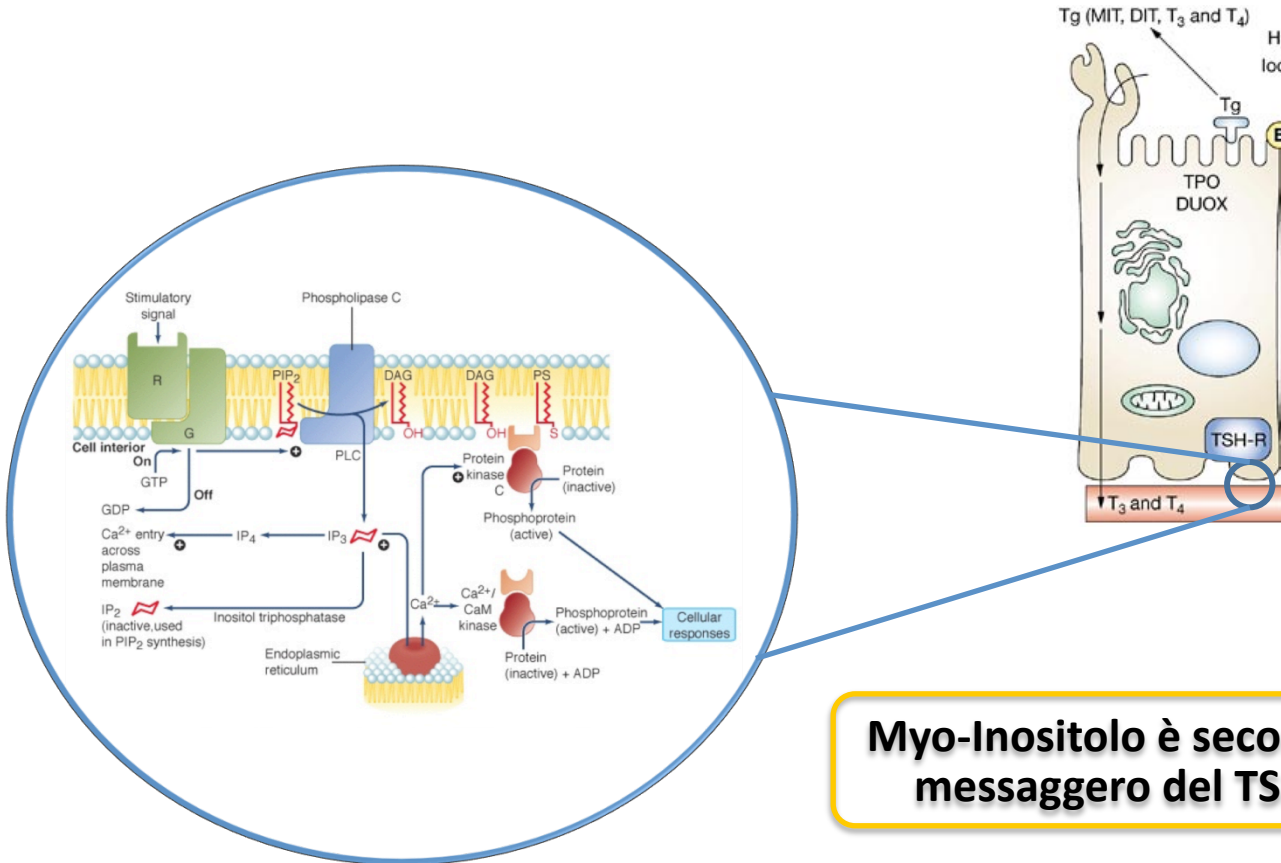


**MYO-INOSITOLO**  
(cis-1,2,3,5-trans-4,6-cicloesanesolo)





# MYO-INOSITOLO E TIROOCITA



**Myo-Inositolo è secondo  
messaggero del TSH**



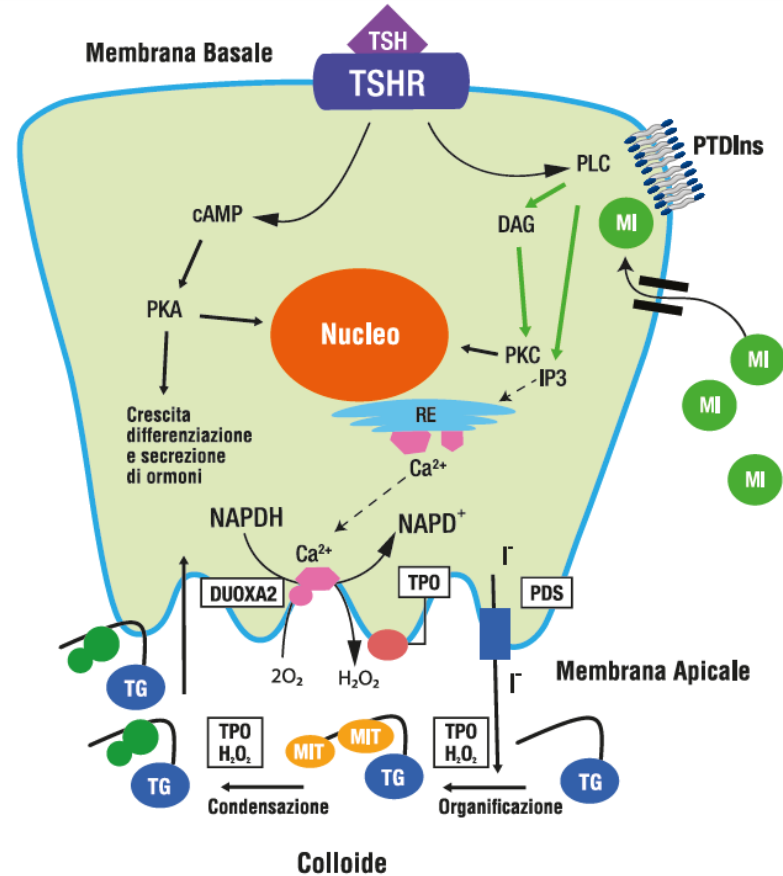
# MECCANISMO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

L'inositolo è mediatore della via metabolica alternativa nel tireocita



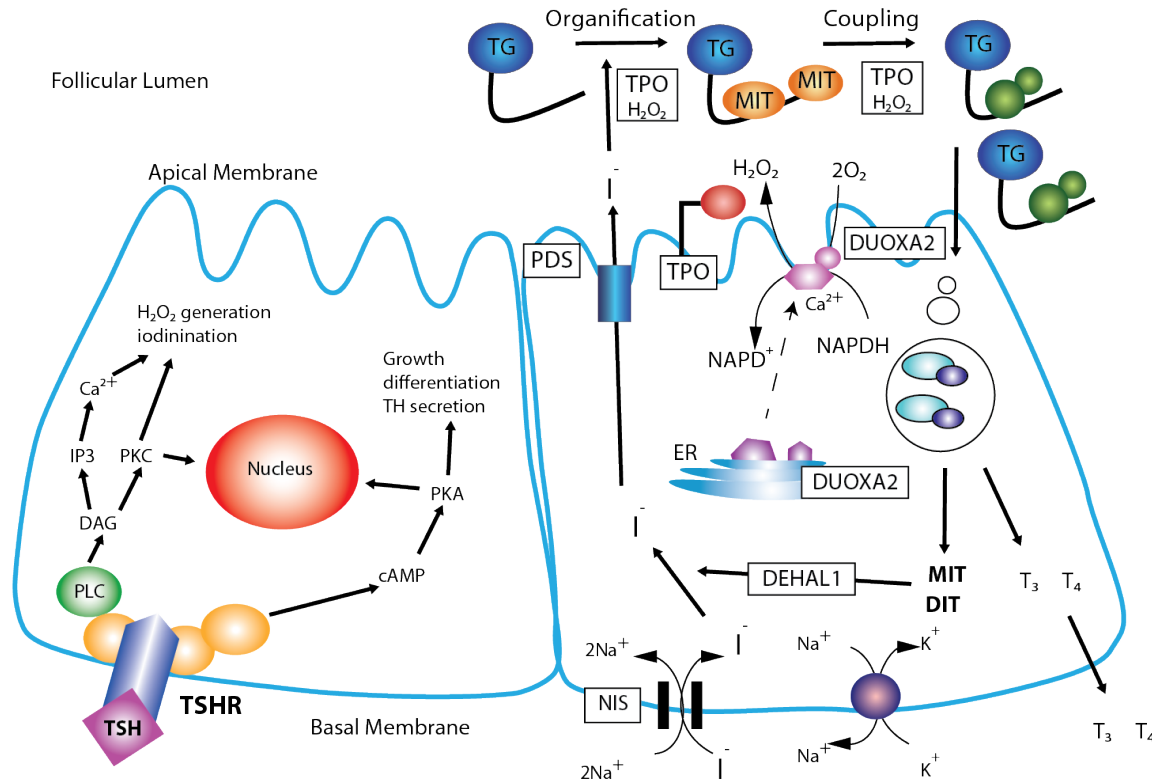


# MECCANISMO TIREOCITA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



L'inositolo è mediatore della via metabolica alternativa nel tireocita





# TSH E MYO-INOSITOLO



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

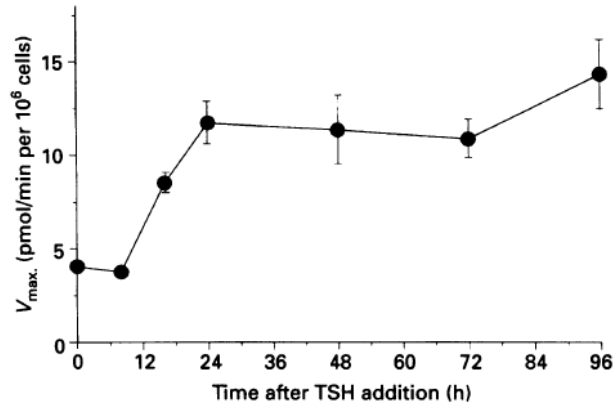
Biochem. J. (1995) **309**, 667–675 (Printed in Great Britain)

667

## Regulation of *myo*-inositol transport during the growth and differentiation of thyrocytes: a link with thyroid-stimulating hormone-induced phospholipase $A_2$ activity

Gillian GRAFTON,\*† Michael A. BAXTER, Michael C. SHEPPARD and Margaret C. EGGO

Department of Medicine, University of Birmingham, Queen Elizabeth Hospital, Edgbaston, Birmingham B15 2TH, U.K.



**Il TSH induce uptake di  
Myo-Inositolo nel  
tireocita**



# PERCHÉ IL SELENIO?



**Il Selenio è un microelemento  
fondamentale nel processo di secrezione  
degli ormoni tiroidei**

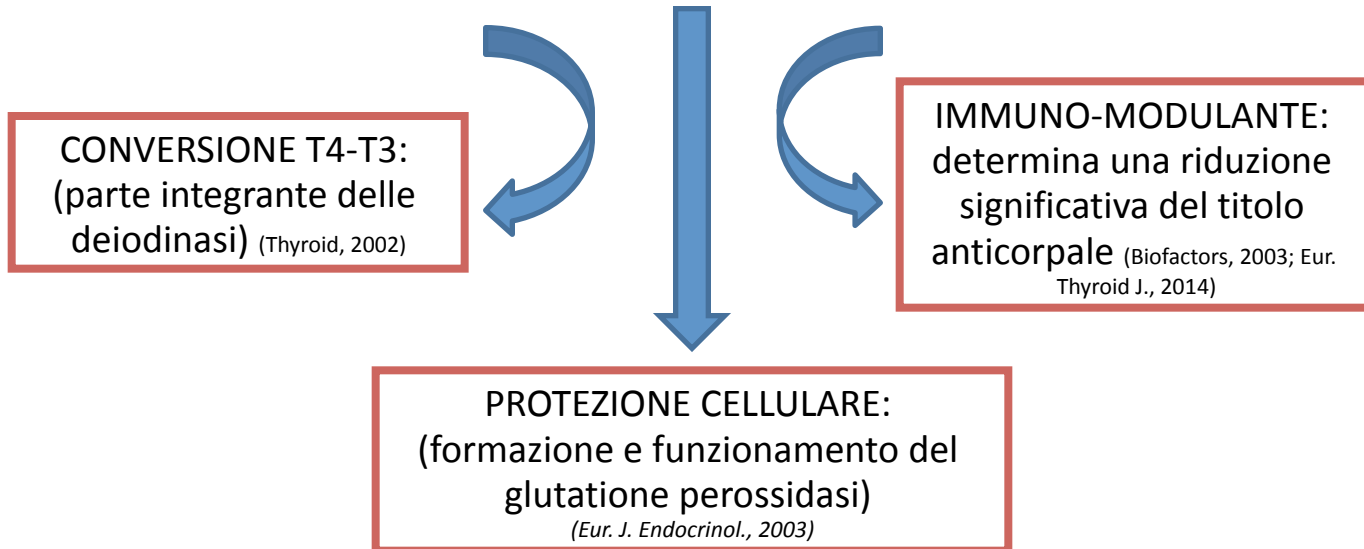
RDA	SUPPLEMENTATION
Male or female: 55 mcg/day	100-200 mcg/day PO with meals (preferably); may take 50 mcg PO q Day or q 6hr
Pregnancy: 60 mcg/day	
Lactating : 70 mcg/day	



# PERCHÉ IL SELENIO?



## Il Selenio è un microelemento fondamentale nel processo di secrezione degli ormoni tiroidei



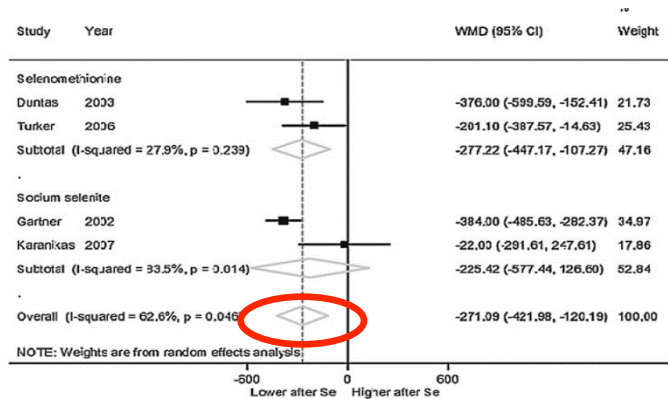


# SELENIO NELLA HASHIMOTO METANALISI



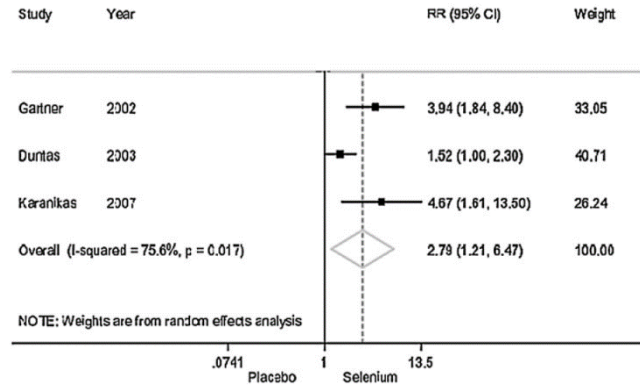
ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017



**MIGLIORA UMORE E BENESSERE GENERALE**

**RIDUCE IL TITOLO ANTICORPALE**



Toulis KA et al.

Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis.

Thyroid; 2010 Oct;20(10):1163-73



## SELENIUM AND THYROID DISEASE: FROM PATHOPHYSIOLOGY TO TREATMENT.



Ventura M, Melo M, Carrilho F.

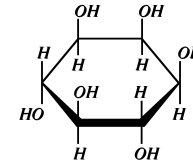
**Methods.** We performed a review of the literature on selenium's role in thyroid function using PubMed/MEDLINE.

**Results.** Regarding thyroid pathology, selenium intake has been particularly associated with autoimmune disorders. The literature suggests that selenium supplementation of patients with autoimmune thyroiditis is associated with a reduction in antithyroperoxidase antibody levels, improved thyroid ultrasound features, and improved quality of life. Selenium supplementation in Graves' orbitopathy is associated with an improvement of quality of life and eye involvement, as well as delayed progression of ocular disorders. The organic form of selenium seems to be the preferable formulation for supplementation or treatment.

**Conclusion.** Maintaining a physiological concentration of selenium is a prerequisite to prevent thyroid disease and preserve overall health. Supplementation with the organic form is more effective, and patients with autoimmune thyroiditis seem to have benefits in immunological mechanisms. Selenium supplementation proved to be clinically beneficial in patients with mild to moderate Graves' orbitopathy.



# RICAPITOLANDO: MYO-INOSITOLO



*Mio-inositolo*

**Precursore inositolo 1,4,5-trifosfato**

**Riduce il TSH agendo come secondo messaggero di quest'ultimo, regola l'organizzazione dello iodio**

**Riduce lo stress da stimolazione delle strutture tiroidee; ritarda, evita o riduce l'utilizzo della terapia farmacologica ormonale**



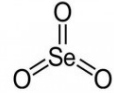
Roma, 9-12 novembre 2017

# RICAPITOLANDO: SELENIO



ITALIAN CHAPTER

**Microelemento cruciale nella funzione tiroidea**



**Partecipa alla conversione di T4 in T3, ha un effetto anti-infiammatorio, immuno-modulante e di protezione cellulare**

**Migliora la funzionalità della tiroide**



Roma, 9-12 novembre 2017

# MYO-INOSITOLO + SELENIO



ITALIAN CHAPTER



*Research Article*

**Combined Treatment with Myo-Inositol and Selenium  
Ensures Euthyroidism in Subclinical Hypothyroidism Patients  
with Autoimmune Thyroiditis**

*Nordio M - Pajalich R; Journal of Thyroid Research 2013*

## **Selenio-metionina\* (83 µg/die) + Myo-inositolo (600 mg/die) per 6 mesi**

Arruolate 48 donne (età media 38) con tiroidite di Hashimoto e Ipo-Sub

### **GRUPPO A**

**24 Donne trattate con 83  
µg/die di Selenio  
per 6 mesi**

### **GRUPPO B**

**24 Donne trattate con  
600 mg/die di Myo-Inositol  
+ 83 µg/die di Selenio  
per 6 mesi**

\*Corrispondente a 83 µg/die di selenio





Roma, 9-12 novembre 2017

# EFFETTI DELLA COMBINAZIONE



ITALIAN CHAPTER



	MI-SEL pre	MI-SEL post	SEL pre	SEL post	P value
Age	37,95±2,16		38,03±1,63		NS
TSH	4,43±0,89	3.1±0,89*	4,33±0,91	4.4±0,8**	<0.01* <0.01**
TgAb	1019,7±374,2	533.9±258.4*	1080.8±485.1	670.1±300.8#	<0.01# <0.01*
TPOAb	913.9±543.9	516.1±315.4*	905,6±401,6	522.6±236.8#	<0.01# <0.01*



Roma, 9-12 novembre 2017

# CONCLUSIONI STUDIO



ITALIAN CHAPTER



- **La terapia combinata determina una riduzione del TSH di circa il 31%**
- **Soltanto la terapia combinata riduce i livelli di TSH**
- **Anticorpi ridotti il 10% in più rispetto al Selenio**
- Dati preliminari provenienti da studi con un maggior numero di pazienti stanno confermando i nostri risultati.



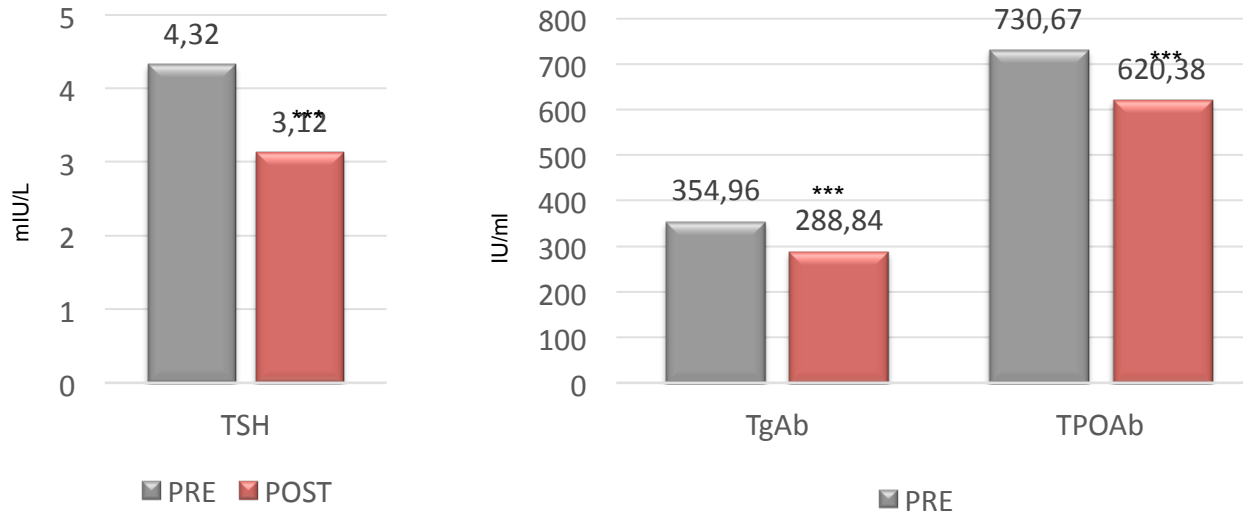
# ULTERIORI CONFERME



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

**I risultati di questo studio con 86 pazienti trattati con Myo-Inositolo + Selenio confermano l'efficacia del trattamento nel ridurre i livelli di TSH e autoanticorpi**



*Treatment with Myo-Inositol and Selenium ensures euthyroidism in patients with autoimmune thyroiditis*  
Nordio M., Basciani S. (2), Int Journ End 2017



# 3° STUDIO: CASISTICA ALLARGATA



ITALIAN CHAPTER

Roma, 9-12 novembre 2017

*Myo-Inositol plus selenium supplementation restores euthyroid state in Hashimoto's patients with subclinical hypothyroidism*

Nordio M., Basciani S., Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017



**168 pazienti con ipotiroidismo subclinico e tiroidite autoimmune divisi in**  
**Gruppo A: 84 pazienti trattati con 83 mcg di Selenio per 6 mesi**  
**Gruppo B: 84 pazienti trattati con 600 mg di Myo-Inositolo e 83 mcg di Selenio**

	GRUPPO A		GRUPPO B	
	Baseline	T6	Baseline	T6
TSH mIU/L	4.32 ± 0.86	4.23 ± 0.89 +++	4.22 ± 0.6	3.26 ± 0.89 ###
Anti-Tg UI/ml	415.43 ± 275.89	422.03 ± 256.74 ++	355.0 ± 220.5	298.8 ± 216.16 ##
Anti-TPO UI/ml	820.13 ± 513.99	724.51 ± 524.98 ++	733.7 ± 485.8	614.4 ± 472.0 #

(#) Differenze statistiche tra gruppo TIROXIL baseline vs T6

(+) Gruppo SEL vs Gruppo TIROXIL T6

P value\* <=0.05; P value\*\* <=0.01; P value\*\*\* <=0.001



Roma, 9-12 novembre 2017

# MYO-INOSITOLE IN PAZIENTI EUTIROIDEI



ITALIAN CHAPTER

Myo-inositol and selenium reduce the risk of developing overt hypothyroidism in patients with autoimmune thyroiditis

***Eur Rev Med Pharmacol Sci 2017***

**A. Antonelli et al.**  
*University Pisa*



DISEGNO DELLO STUDIO: 21 pazienti trattati con 2 cpr/die per 6 mesi di 600 mg di myo-inositol e 83 mcg di selenio

N#	21		
Serum TSH (mIU/mL)	2.01 ± 0.86	→	1.355 ± 0.703   P < 0.05
AbTPO (IU/mL)	360 ± 339		197 ± 251   P = 0.849
AbTg (IU/mL)	361 ± 459	→	141 ± 136   P = 0.041

**L'associazione myo-inositol + selenio riduce il rischio di sviluppare ipotiroidismo conclamato in pazienti con tiroidite autoimmune**



# QUANDO INTERVENIRE?



## Se

- **TSH tra 4.0 e 10.0 mUI/ml**
- **Presenza di autoanticorpi**
- **Ipoecogenicità tissutale**
- **Sintomi locali e/o sistemici**
- **Elevazione permanente del TSH**

## Perchè

- **Anche forme lievi di ipotiroidismo possono progredire verso un conclamato** (Eur. J. Endocrinol., 2005)
- **Rischio sindrome metabolica**
- **Presenza di effetti avversi anche in caso di ipotiroidismo sub-clinico**

**TSH tra 4.0 e 10.0 mUI/L**  
**(con o senza anticorpi)**



**MI+Sel**



Roma, 9-12 novembre 2017



ITALIAN CHAPTER

**GRAZIE PER L'ATTENZIONE**