

DIABETE GESTAZIONALE: RUOLO DEGLI INOSITOLI

Coordinatori
 Vincenzo Toscano & Renato Cozzi
Editor
 Vincenzo Di Donna & Cecilia Motta

Aspetti fisiopatologici

Il mio-inositolo (MI) ed il D-chiroinositol (DCI) sono due dei 9 stereo-isomeri della famiglia degli inositoli (polioli). Chimicamente si tratta di esaidrossi-cicloesani strutturalmente simili alla molecola di glucosio. L'inositolo, oltre a essere presente in natura in vari tessuti di origine animale e vegetale, è sintetizzato dal nostro organismo a partire dal glucosio-6 fosfato (G6P), che viene convertito in inositol-3-fosfato (Ins3P) e, infine, in MI (1).

Gli inositoli, come il fosfatidil-inositolo fosfato e bifosfato, sono tra i principali **componenti di membrana cellulare** e svolgono funzione di secondi messaggeri (es Ins3P). L'Ins3P **regola l'attività di alcuni ormoni**, fungendo da secondo messaggero associato ai recettori di FSH, LH, TSH e insulina (1,2).

L'epimerasi, un enzima insulino-dipendente, converte MI in DCI, mantenendo un rapporto fisiologico che varia da tessuto a tessuto (per molti 40:1). La conversione di MI in DCI è ridotta in condizioni di insulino-resistenza. Un rapporto MI/DCI adeguato è essenziale per garantire l'omeostasi tissutale nel tessuto muscolare, adiposo ed epatico, e rendere maggiormente efficiente il **segnaletico insulinico**. Una minore efficienza del segnale insulinico contribuisce all'induzione e al mantenimento dell'insulino-resistenza. Questa, d'altra parte, riduce l'efficienza enzimatica dell'epimerasi, generando così un ciclo vizioso (1,2).

Elevati livelli di MI sono essenziali per la corretta **maturazione ovocitaria**. A livello ovarico, l'insulino-sensibilità resta immodificata indipendentemente da quanto accade a livello sistematico; pertanto, in condizioni di iperinsulinemia e insulino-resistenza (es sindrome metabolica, obesità), l'attività epimerasica sarà sovra-stimolata, con conseguente incremento dei livelli intra-follicolari di DCI e riduzione del rapporto MI/DCI. Questo fenomeno, noto come il paradosso del DCI, peggiora il segnale dell'FSH, contrastando la maturazione follicolare e la selezione del follicolo dominante. In aggiunta, l'eccesso di insulina aumenta la sensibilità follicolare all'azione dell'LH. Questo effetto è mediato dal DCI ed è particolarmente evidente a livello delle cellule della granulosa, che esprimono alti livelli di 17 α -idrossilasi – 17,20 liasi e, quindi, producono elevati livelli di androgeni, specialmente testosterone. **L'iperandrogenismo peggiora la sensibilità insulinica** a livello sistematico. Questo effetto è mediato dalla marcata lipolisi indotta dal testosterone, che si rende responsabile del rilascio di elevati livelli di acidi grassi liberi circolanti e di steatosi epatica e muscolare (1-3).

Il MI, inoltre, sembra anche ridurre l'**assorbimento di glucosio** a livello duodenale, probabilmente attraverso un meccanismo competitivo a carico dei trasportatori del glucosio espressi sulla membrana cellulare dell'enterocita. Il rapporto MI/DCI a livello urinario è di circa 2.5 nei soggetti sani, mentre sale a circa 14 in pazienti con diabete mellito (DM) di tipo 1 e a circa 20 in pazienti con DM di tipo 2. L'escrezione renale di DCI è, al contrario, aumentata nei pazienti con obesità, per un meccanismo poco conosciuto (probabilmente iperattività epimerasica a livello urinario). A livello muscolare scheletrico le concentrazioni di DCI sono estremamente basse. A livello follicolare il rapporto MI/DCI è pari a 100:1 in donne sane con normale ovulazione, mentre precipita a 0.2:1 in pazienti con sindrome dell'ovaio policistico (1-3).

MI e DCI possono trovare impiego nel **trattamento di alcune condizioni cliniche caratterizzate da insulino-resistenza**, come sindrome dell'ovaio policistico, sindrome metabolica, pre-diabete, obesità. Il MI ha un ruolo terapeutico anche nel diabete gestazionale (GDM), condizione di alterato metabolismo del glucosio diagnosticata durante la gravidanza e associata a esiti avversi materno-fetali. Nonostante la supplementazione di MI durante la gestazione possa ridurre l'incidenza di GDM, meno chiaro appare il ruolo terapeutico del MI sugli esiti materno-fetali (4,5).

Razionale terapeutico nel diabete gestazionale

Uno studio randomizzato controllato (RCT) ha coinvolto 180 pazienti con GDM (glicemia 92-126 diagnosticata nel I trimestre di gravidanza), suddivise in 4 gruppi: *placebo*, solo MI (4 g/die), solo DCI (500 mg/die) e MI+DCI (1.1 g + 27.6 mg/die). Tutte le donne ricevevano supplementazione di acido folico (400 μ g/die). Le pazienti trattate con solo MI hanno riportato minor incidenza di alterazioni glicemiche al carico orale di glucosio (OGTT) alla 24°-28° settimana, meno frequente ricorso a terapia insulinica durante la gravidanza, tendenziale minor aumento ponderale, con lieve ma significativa riduzione degli esiti negativi fetali (macrosomia, poli-idramnios, basso peso



Anna De Tullio (anna.de.tullio@alice.it), Giuseppe Lisco & Vincenzo Triggiani

Dipartimento interdisciplinare di Medicina, Università degli Studi di Bari Aldo Moro

alla nascita e ipoglicemia neonatale) (6).

In uno studio in aperto 220 donne gravide normoglicemiche con *body mass index* (BMI) pre-gravidico $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ sono state randomizzate (1:1) a ricevere dal I trimestre di gravidanza fino al parto MI (2 g x 2/die) o *placebo*, in aggiunta in entrambi i gruppi a 200 μg di acido folico x 2/die. Nel gruppo trattato con MI la percentuale di donne che hanno sviluppato GDM (OGTT alla 24°-28° settimana) è risultata inferiore (14% vs 33.6%, $p = 0.001$, OR 0.34). e i livelli di sensibilità insulinica superiori (7).

In un altro RCT, 120 donne (età media 34 anni, BMI pre-gravidico attorno a 27 kg/m^2 , 54% nullipare) con GDM diagnosticato tramite OGTT eseguito alla 24°-28° settimana sono state randomizzate a ricevere MI 2 g + α -lattoalbumina 50 mg + acido folico 200 μg x due/die oppure solo acido folico 200 μg x due/die per due mesi consecutivi (a partire dall'ultimo trimestre). Al termine del trattamento, nel gruppo di donne trattate con MI e lattoalbumina i livelli di insulino-resistenza (stimati mediante il calcolo dell'HOMA-IR) erano significativamente inferiori (3.1 ± 1.4 vs 6.1 ± 3.4 , $p = 0.0002$), il ricorso alla terapia insulinica significativamente meno frequente (6.7% vs 20.3%), la crescita fetale più contenuta (circonferenza addominale fetale espressa in centili 54.9 ± 23.5 vs 67.5 ± 22.6 , $p = 0.006$) e il tasso di parti pre-termine nettamente inferiore (0 vs 15.2%) (8).

Uno studio retrospettivo condotto su casistica di 3 anni ha coinvolto donne gravide con PCOS ($n = 83$ dopo esclusione di aborti e parti gemellari, con età media di circa 30 anni, BMI pre-gravidico medio attorno a 25 kg/m^2 , HOMA-IR pre-gravidico < 2.5). Tra queste, 46 avevano ricevuto MI 4 g/die + acido folico 400 μg /die durante tutta la gestazione e 37, trattate in precedenza con metformina poi sospesa alla diagnosi di gravidanza, avevano ricevuto soltanto acido folico 400 μg /die. Mediamente il parto era avvenuto alla 39° settimana di gestazione in entrambi i gruppi, con peso medio neonatale al parto di circa 3100 grammi. I risultati di questo studio hanno mostrato che nel gruppo di controllo rispetto a MI c'era maggiore incidenza di GDM (54% vs 17%, $p < 0.001$, con rischio più che raddoppiato, OR 2.4), anche se non risultavano statisticamente differenti gli esiti materno-fetali valutati (macrosomia, ipertensione arteriosa, parto pre-termine e cesareo) (9).

Un altro RCT in aperto è stato condotto in 223 donne gravide con BMI pre-gravidico suggestivo di sovrappeso ($25-30 \text{ kg/m}^2$) e durante il I trimestre di gestazione glicemia a digiuno $\leq 126 \text{ mg/dL}$ o *random* $< 200 \text{ mg/dL}$, randomizzate 1:1 a MI 2 g + acido folico 200 μg x 2/die oppure soltanto acido folico 200 μg x 2/die per tutta la durata della gravidanza. Gli esiti primari erano incidenza di GDM e incremento dell'acqua totale corporea misurata mediante analisi bio-impedenziometrica; gli esiti secondari variazioni dell'assetto lipidico, complicanze fetali (macrosomia), materne (ipertensione gravidica, pre-eclampsia), ostetriche (ricorso a cesareo d'urgenza, parto pre-termine, distocia di spalla) e neonatali (ipoglicemia, trasferimento in terapia intensiva). Nel gruppo MI rispetto al controllo è stata significativamente inferiore l'incidenza di GDM (8.2% vs 21.2%, e una differenza simile è stata riscontrata per l'ipertensione gravidica), minore l'incremento ponderale durante la gestazione (8.3 kg vs 9.3 kg, dato associato al progressivo aumento del rapporto tra massa magra e massa grassa alla bioimpedenziometria), minore la ritenzione idrica nell'ultima parte della gravidanza, senza però significative differenze di complicanze ostetriche, fetali e neonatali (10).

Conclusioni

Alla luce dei dati presenti in letteratura, il MI appare uno strumento terapeutico **efficace nel prevenire l'insorgenza di GDM in donne con pre-diabete o eccesso ponderale** durante il I trimestre. Questo effetto è attribuibile all'azione insulino-sensibilizzante del MI (2-4 g/die a seconda degli studi), cui consegue minor incremento ponderale. La protezione data dal trattamento con MI verso gli effetti avversi materno-fetali/neonatali-ostetrici è solo modesta se non assente. Non è noto se il trattamento con MI durante la gestazione possa prevenire la futura insorgenza di DM2 in donne ad alto rischio.

Bibliografia

1. Gambioli R, Forte G, Buzzacarini G, et al. Myo-Inositol as a key supporter of fertility and physiological gestation. *Pharmaceuticals (Basel)* [2021, 14: 504](#).
2. Di Paolo G, De Camilli P. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature* [2006, 443: 651–7](#).

3. Wong YH, Kalmbach SJ, Hartman BK, et al. Immunohistochemical staining and enzyme activity measurements show myo-inositol-1-phosphate synthase to be localized in the vasculature of brain. *J Neurochem* [1987, 48: 1434-42](#).
4. Facchinetto F, Cavalli P, Copp AJ, et al; Experts group on inositol in basic and clinical research. An update on the use of inositol in preventing gestational diabetes mellitus (GDM) and neural tube defects (NTDs). *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [2020, 16: 1187-98](#).
5. Crawford TJ, Crowther CA, Alsweiler J, Brown J. Antenatal dietary supplementation with myo-inositol in women during pregnancy for preventing gestational diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* [2015, 2015: CD011507](#).
6. Celentano C, Matarrelli B, Pavone G, et al. The influence of different inositol stereoisomers supplementation in pregnancy on maternal gestational diabetes mellitus and fetal outcomes in high-risk patients: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med* [2020, 33: 743-51](#).
7. D'Anna R, Di Benedetto A, Scilipoti A, et al. Myo-inositol supplementation for prevention of gestational diabetes in obese pregnant women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* [2015, 126: 310-5](#).
8. D'Anna R, Corrado F, Loddo S, et al. Myoinositol plus α -lactalbumin supplementation, insulin resistance and birth outcomes in women with gestational diabetes mellitus: a randomized, controlled study. *Sci Rep* [2021, 11: 8866](#).
9. D'Anna R, Di Benedetto V, Rizzo P, et al. Myo-inositol may prevent gestational diabetes in PCOS women. *Gynecol Endocrinol* [2012, 28: 440-2](#).
10. Vitale SG, Corrado F, Caruso S, et al. Myo-inositol supplementation to prevent gestational diabetes in overweight non-obese women: bioelectrical impedance analysis, metabolic aspects, obstetric and neonatal outcomes - a randomized and open-label, placebo-controlled clinical trial. *Int J Food Sci Nutr* [2021, 72: 670-9](#).