

## 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-chiroinositolo (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 inositolo-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 **segnale 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).

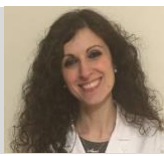
Elevati livelli di MI sono essenziali per la corretta **maturazione ovocitaria**. A livello ovarico, l'insulino-sensibilità resta immutata indipendentemente da quanto accade a livello sistemico; pertanto, in condizioni di iperinsulinemia e insulino-resistenza (es sindrome metabolica, obesità), l'attività epimerasica sarà sovrastimolata, 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  $17\alpha$ -idrossilasi – 17,20 liasi e, quindi, producono elevati livelli di androgeni, specialmente testosterone. **L'iperandrogenismo peggiora la sensibilità insulinica** a livello sistemico. 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 µg/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



alla nascita e ipoglicemia neonatale) (6).

In uno studio in aperto 220 donne gravide normoglicemiche con *body mass index* (BMI) pre-gravidico  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> 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<sup>2</sup>, 54% nullipare) con GDM diagnosticato tramite OGTT eseguito alla 24°-28° settimana sono state randomizzate a ricevere MI 2 g +  $\alpha$ -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 lattealbumina i livelli di insulino-resistenza (stimati mediante il calcolo dell'HOMA-IR) erano significativamente inferiori ( $3.1 \pm 1.4$  vs  $6.1 \pm 3.4$ ,  $p = 0.0002$ ), il ricorso alla terapia insulinica significativamente meno frequente (6.7% vs 20.3%), la crescita fetale più contenuta (circonferenza addominale fetale espressa in centili  $54.9 \pm 23.5$  vs  $67.5 \pm 22.6$ ,  $p = 0.006$ ) 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<sup>2</sup>, 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 kg/m<sup>2</sup>) e durante il I trimestre di gestazione glicemia a digiuno  $\leq 126$  mg/dL o *random*  $< 200$  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, Buzzaccarini 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. Facchinetti F, Cavalli P, Copp AJ, et al; Experts group on inositol in basic and clinical research. An update on the use of inositols 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  $\alpha$ -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](#).