

2. LA RICERCA ITALIANA BATTE GLI ALTRI COMPETITORS 40:1

È di **40:1** il dosaggio ottimale di **Myo-inositolo (MI)** e **D-chiro-inositolo (DCI)**, i due stereoisomeri dell'**inositolo** utili per la cura della **sindrome di ovaio policistico (PCOS)**, tra le cause principali dell'**infertilità femminile**.

Per arrivare a questo risultato c'è voluto oltre un secolo di studi, iniziati nel 1850, quando uno studioso chiamato Joseph Scherer isolò dal muscolo una molecola alla quale diede il nome di inositolo (dal greco *inos*=muscolo). Da allora, questa molecola non ha mai smesso di destare interesse. La sua grande stabilità e le sue funzioni primordiali le sono valse, di recente, il titolo di **molecola prebiotica**, cioè precedente alla comparsa della vita sulla terra. Tra il 1964 e il 1976, alcuni scienziati rilevano che i testicoli sono ricchi di inositolo libero, come anche la prostata e il liquido seminale, con una concentrazione quasi tripla rispetto a quella riscontrabile nel plasma. Nella seconda metà degli anni ottanta, un'importante azienda farmaceutica americana, la Allomed Pharmaceutical, commissiona a uno scienziato di nome Joseph Larner studi sui mediatori cellulari dell'insulina, allo scopo di individuare un potenziale prodotto per la **cura del diabete**. Larner è il primo a capire l'esistenza di più mediatori dell'azione dell'insulina e ad arrivare alla conclusione che il Myo-inositolo e il D-chiro-inositolo sono parte di due diversi mediatori chimici dell'insulina, con funzioni diverse ma entrambe in grado di esercitare un effetto insulino-sensibilizzante, riducendo i livelli di insulina. Attraverso studi sui topi diabetici, Larner scopre, inoltre, un collegamento tra carenza di DCI e insulino-resistenza.

In quegli stessi anni, la policistosi ovarica viene associata alla insulino resistenza e alla conseguente iperinsulinemia. Infatti, molti studi hanno dimostrato come la funzionalità ovarica sia influenzata dall'insulina, quest'ultima dunque gioca un ruolo importante nella patogenesi della policistosi ovarica, dato che i recettori per questo ormone sono presenti sull'ovaio e una volta attivati determinano l'aumento di produzione degli androgeni.

E da qui parte la storia di nostro interesse, che porta allo svelamento di importanti meccanismi che collegano PCOS, inositolo e fertilità e che vede come protagonisti, tra gli altri, l'endocrinologo americano John Nestler il ginecologo italiano Vittorio Unfer.

Nel 1998 Nestler dimostra l'efficacia del DCI per il trattamento della PCOS, primi risultati sono stupefacenti e pubblicati su New England: oltre il 70% delle pazienti mestrua entro 45 giorni dal trattamento. Viene depositato un brevetto internazionale da parte di un'azienda farmaceutica, la Insmmed Pharmaceuticals. Sfortunatamente però, approfondendo gli studi, con la verifica del *dose response* del trattamento, con un maggior numero di pazienti e dosaggi crescenti di DCI, i risultati non sono quelli sperati per cui l'azienda rinuncia al lancio del prodotto.

Cosa è successo? Perché il DCI risultava del tutto inefficace con dosaggi maggiori?

La risposta a questa domanda arriva grazie ad una ricerca tutta italiana, ma solo alcuni anni dopo. Il Prof. Unfer insieme al suo team aveva avviato, nel 2003, i primi studi sull'utilizzo del Myo-inositolo nella Policistosi Ovarica, anche essi oggetto di brevetto. Unfer condivide il risultato con alcuni colleghi americani, inizialmente diffidenti verso gli studi italiani. Infatti, secondo le iniziali teorie americane, in seguito dimostrate infondate, alla base di tutto ci sarebbe dovuto essere una alterata funzione dell'epimerasi e pertanto, somministrando Myo-inositolo non si sarebbe potuto ottenere alcun risultato. Ma, se era comprensibile l'efficacia del DCI nel ridurre i livelli di insulina e quindi indirettamente di avere effetto sull'ovaio, gli studiosi americani non avevano cognizione di quello che Unfer ha definito il paradosso ovarico. Infatti, a differenza di altri organi, l'ovaio non diventa mai insulino-resistente e nei casi di iperinsulinemia viene aggredito da enormi quantità di insulina. Questo eccesso di insulina determina, a livello ovarico, un'esaltazione dell'attività dell'epimerasi determinando una marcata conversione di MI in DCI. Quindi nelle donne con PCOS ci troviamo con follicoli in cui è abbondante il DCI e scarso il MI, ciò determina anovulazione cronica, a causa di difficoltà di trasmissione del segnale dell'FSH (ormone che stimola le ghiandole sessuali). Adesso è chiaro anche perchè gli studi pubblicati su New England nel 1998 da Nestler, nei quali si dimostrava l'efficacia del DCI per il trattamento della PCOS, non fossero confermati da successivi trial. In realtà l'ovaio è già ricchissimo di DCI, non necessita di questa molecola. Utilissimo invece è l'utilizzo del DCI per ridurre l'insulinoresistenza. Ma qual è il dosaggio ottimale per ottenere questo effetto senza compromettere la funzionalità ovarica? Dopo numerosi studi, Unfer e Nestler sono quindi concordi sull'uso del MI e DCI nel rapporto fisiologico 40:1 per il trattamento della PCOS.

Segreteria Organizzativa e Ufficio Stampa

 FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73 | 00162 Roma
Tel. 06 97605611 | Fax. 06 97605650
www.fasiweb.com
paolaperrotta@bepublic.it - cell. 380 4648501
manuela.indraccolo@gmail.com - cell. 347 86631

Patrocínio:



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

Partner:



3. SINDROME DA OVAIO POLICISTICO: PER SAPERNE DI PIU'

La sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovary syndrome*, PCOS) è uno dei più comuni disordini ormonali nelle donne, presente nel 5-10% delle donne in età fertile. Nonostante la sua frequenza, i meccanismi patogenetici della PCOS sono tuttora poco chiari e l'estrema eterogeneità clinica crea non poche difficoltà nella definizione dei criteri diagnostici. Attualmente, la diagnosi di PCOS viene posta in base a quanto deciso dal *Rotterdam PCOS Consensus Workshop* nel 2003 che definisce come PCOS la presenza di almeno due dei seguenti criteri:

- oligomenorrea (alterazione del ritmo del ciclo mestruale) e/o anovulazione (mancato rilascio di un ovocita da parte dell'ovaio);
- segni clinici e/o biochimici di iperandrogenismo (eccessiva produzione di ormoni androgeni);
- ecostruttura policistica dell'ovaio;

Questi sintomi devono verificarsi, come deciso dalla Consensus, in assenza di iperplasia surrenale congenita, sindrome di Cushing e tumori surrenalici o ovarici secernenti androgeni. I sintomi della PCOS esordiscono solitamente in epoca puberale, bisogna fare attenzione a un pubarca precoce, è un campanello d'allarme perché indicatore di una precoce secrezione androgena. Le principali manifestazioni cliniche della PCOS sono:

- irsutismo: con una frequenza variabile dal 30% al 65%, è caratterizzato da un'eccessiva crescita pilifera con distribuzione di tipo maschile. L'irsutismo è causato dall'iperandrogenismo, cioè eccessiva produzione di ormoni androgeni nelle donne e le zone interessate sono soprattutto il volto, le areole mammarie e il dorso.
- acne: sintomi tipici nelle pazienti con PCOS che si riscontrano nel 25%-30% si manifesta in età adolescenziale e tende ad aggravarsi nei periodi di maggiore irregolarità mestruale
- irregolarità mestruali: le riferiscono più della metà delle pazienti e i cicli mestruali non hanno la durata fisiologica di 28 giorni ma le mestruazioni compaiono ogni 36-40 fino a 60 giorni. Inoltre, una percentuale alta di pazienti, circa il 30%, va incontro a una condizione di vera e propria amenorrea. La caratteristica principale della PCOS è l'anovulatorietà cronica, cioè la presenza di un ciclo mestruale in cui manca il rilascio di un ovocita da parte dell'ovaio.
- sovrappeso e obesità: si verificano in circa la metà delle donne affette da PCOS. (body mass index, BMI > 25). Tuttavia nelle donne affette da PCOS l'iperinsulinismo non è presente solo nelle pazienti obese, (circa il 70-80% delle obese sono iperinsulinemiche), ma anche nel 30-40% delle pazienti magre o normopeso, forse per fattori eredo-costituzionali e familiari
- disturbi della riproduzione: rappresentano un'altra frequente manifestazione clinica della PCOS. La sterilità/infertilità è presente nel 60-70 % delle pazienti affette da PCOS. La causa principale risiede nell'anovulazione cronica associata alla sindrome, ma può dipendere anche da un inadeguato sviluppo dell'endometrio.

La PCOS è caratterizzata, oltre che dai noti sintomi clinici, anche da una serie di problemi metabolici indagati solo di recente e tuttora oggetto di studio. Le pazienti affette da PCOS, secondo studi europei e americani, hanno dimostrato che le pazienti affette da PCOS hanno un aumentato rischio di sviluppare intolleranza al glucosio e diabete mellito di tipo 2 durante la terza-quarta decade di vita. Il rischio di diabete di tipo 2 è da 5 a 10 volte maggiore nelle donne con PCOS rispetto alle donne sane. Fattori genetici, insulinoresistenza, iperinsulinemia, obesità aumentano il rischio. L'obesità è presente in circa il 25-50% delle donne affette da PCOS e che l'iperinsulinemia è presente in oltre il 50% dei soggetti: il 70%-80% delle pazienti obese presenta iperinsulinismo, ma anche il 30-40% delle pazienti magre è affetto dalla stessa alterazione metabolica. Le pazienti con PCOS presentano inoltre insulinoresistenza, la cui causa non è attualmente del tutto nota. Sulla base della teoria che insulinoresistenza e iperinsulinemia possano avere un ruolo rilevante nella patogenesi della PCOS, è stato ipotizzato che sostanze che riducono l'iperinsulinemia possano migliorare le anomalie endocrine e riproduttive tipiche della PCOS. Un cambiamento dello stile di vita, volto a favorire la perdita di peso, deve sempre essere suggerito alle donne in sovrappeso con PCOS, rappresentando un approccio iniziale sicuro ed economico per cercare di migliorare la funzione riproduttiva e il profilo metabolico. Poiché il miglioramento dell'iperinsulinemia e dell'insulinoresistenza è stato proposto come obiettivo primario nella gestione della PCOS sono stati introdotti vari farmaci in grado di abbassare l'insulina. In particolare, la metformina è il farmaco più utilizzato negli Stati Uniti, non in Italia a causa anche dei fastidiosi effetti collaterali. Nuovi approcci farmacologici sono attualmente oggetto di studi, tra questi l'impiego delle statine delle di varie forme di inositolo stanno fornendo risultati interessanti.

Segreteria Organizzativa e Ufficio Stampa

 FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73 | 00162 Roma
Tel. 06 97605611 | Fax. 06 97605650
www.fasiweb.com
paolaperrotta@bepublic.it - cell. 380 4648501
manuela.indraccolo@gmail.com - cell. 347 86631

Patrocínio:



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

Partner:



DyD®
medicina integrativa

 agunco
COLLI ANIENE

4. INOSITOLO: STORIA E FUNZIONI

L'Inositolo è una molecola semplice, con la stessa formula bruta del glucosio (C₆-H₁₂-O₆) scoperta nel 1850 da J.J. Scherer nel muscolo il quale lo denominò inositolo partendo dalla parola greca *inos*, muscolo. Non è uno zucchero, anche se viene impropriamente definito tale. In natura esistono 9 stereoisomeri diversi e fra questi il Myo-inositolo è la forma più abbondante; nell'uomo il 90% dell'inositolo corporeo è Myo-inositolo.

Tra il 1964 e il 1976, si scopre che i testicoli sono ricchi di inositolo libero, come anche la prostata e il liquido seminale, con una concentrazione quasi tripla rispetto a quella riscontrabile nel plasma. Oltre che dalla dieta il Myo-inositolo viene sintetizzato direttamente: il rene recupera e sintetizza giornalmente una quantità pari a 4 gr, che si disperde in tutto l'organismo con maggiori quantità che si accumulano nei testicoli, nella tiroide, nel fegato nella milza, dell'ipofisi e del cervello. Oltre al Myo-inositolo è presente un secondo stereoisomero: il D-chiro-inositolo che viene sintetizzato secondo specifici rapporti, in determinati organi, su azione di un'epimerasi tessuto specifica, attivata dall'insulina, utilizzando il Myo-inositolo come precursore attivo. A livello ematico, il rapporto fisiologico fra le due forme è 40:1. Entrambi gli stereoisomeri, in modo diverso, hanno specifici ruoli fisiologici e attivano diverse cascate enzimatiche su azione degli ormoni.

Nelle cellule dei mammiferi l'inositolo è presente sottoforma di fosfatidilinositolo il quale si localizza a livello delle membrane cellulari, legato ai fosfolipidi di membrana.

Per la sua struttura e proprietà chimiche la natura ha selezionato il Myo-inositolo per essere uno dei principali secondi messaggeri nel nostro organismo. Ciò significa che trasferisce all'interno della cellula bersaglio il messaggio fisiologico di un ormone, quando questo per la sua struttura e natura non è in grado di superare la membrana cellulare. Il processo di attivazione del Myo-inositolo è mediato dal legame ormone-recettore.

L'azione del Myo-inositolo è duplice: ipoglicemizzante in quanto migliora il quadro glicemico diminuendo la resistenza insulinica e follicolostimolante in quanto riduce le concentrazioni ematiche dell'FSH migliorando la trasmissione del segnale a livello FSH-recettore.

Questa duplice azione è possibile in quanto il Myo-inositolo non è solo un secondo messaggero insulinico, ma è anche direttamente coinvolto nella trasduzione del segnale dell'FSH. Nell'OVAIO troviamo delle concentrazioni estremamente elevate di Myo-inositolo mentre la forma D-chiro inositolo è marginale. A livello delle cellule della granulosa il Myo-inositolo ha infatti un duplice ruolo in quanto svolge la funzione di secondo messaggero dell'insulina e dell'ormone FSH. In una situazione fisiologica la conversione di Myo-inositolo in D-chiro inositolo è estremamente bassa mentre l'ovaio utilizza prevalentemente Myo-inositolo su azione dell'FSH per promuovere le reazioni che porteranno allo sviluppo del follicolo primario e alla conseguente ovulazione.

Segreteria Organizzativa e Ufficio Stampa

 FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73 | 00162 Roma
Tel. 06 97605611 | Fax. 06 97605650
www.fasiweb.com
paolaperrotta@bepublic.it - cell. 380 4648501
manuela.indraccolo@gmail.com - cell. 347 86631

Patrocínio:

 **sifiog**
Società Italiana di Fisiologia
ed Integratori in Ostetricia e Ginecologia



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

Partner:



DyD®
medicina integrativa

 **agunco**
COLLI ANIENE

5. GLOSSARIO TERMINI

Androgeno: denominazione di composti steroidei, detti anche ormoni sessuali maschili, derivati dal colesterolo, prodotti principalmente dal testicolo nel maschio e dall'ovaio nella femmina, e dal corticosurrene. Il più potente a. è il testosterone

Glucosio: il monosaccaride più diffuso in natura. È chiamato anche destrosio; un tempo era noto anche con i nomi di zucchero d'uva o d'amido

Glicogeno: derivato del glucosio, viene depositato nel fegato e nei muscoli come riserva glicidica dell'organismo

Insulina: ormone ipoglicemizzante secreto dalle cellule beta delle isole del pancreas. L'ormone regola la quantità di glucosio nel sangue evitando così il verificarsi del fenomeno della glicemia alta

Insulinoresistenza: bassa sensibilità delle cellule all'azione dell'insulina, il che può portare a diabete mellito (tipo II)

Irsutismo: sviluppo nel sesso femminile di peli tipici, per sede (linea alba, viso ecc.), durezza e spessore, del sesso maschile

Ormone: sostanza che, prodotta da una cellula endocrina, cioè a secrezione interna, viene liberata nel circolo sanguigno, provocando risposte funzionali in cellule localizzate a varia distanza dalla sua sede di produzione. Per l'espletamento dell'azione ormonale sono necessari, oltre alla sintesi e alla secrezione, il trasporto nel circolo sanguigno e la destinazione nei tessuti bersaglio dove sono presenti i recettori, strutture specializzate che riconoscono lo stimolo specifico e ne traducono il messaggio

Ovocito (o ovocita): in embriologia, cellula germinale femminile da cui si origineranno, dopo la meiosi, i corpuscoli polari e l'uovo maturo

Fonti:
Enciclopedia Treccani
Glossario sito internet DICA 33
"Esperienza clinica con Inositolo" Ed. Minerva Medica
Sito www.alessandromarugo.com

Segreteria Organizzativa e Ufficio Stampa

 FASI s.r.l.
Via R. Venuti 73 | 00162 Roma
FASI Tel. 06 97605611 | Fax. 06 97605650
COMUNICAZIONE
E V E N T I www.fasiweb.com
paolaperrotta@bepublic.it - cell. 380 4648501
manuela.indraccolo@gmail.com - cell. 347 86631

Patrocino:

 **sifiog**
Società Italiana di Fisiologia
ed Integratori in Ostetricia e Ginecologia



Federazione Ordini
Farmacisti Italiani

Partner:



DyD®
medicina integrativa

 **agunco**
COLLI ANIENE