

FABIO FACCHINETTI

Esperienza clinica con
INOSITOLO
in ginecologia e ostetricia



EDIZIONI MINERVA MEDICA

Le fotocopie per uso personale del lettore possono essere effettuate nei limiti del 15% di ciascun volume/fascicolo di periodico dietro pagamento alla SIAE del compenso previsto dall'art. 68, commi 4 e 5, della legge 22 aprile 1941 n. 633.

Le fotocopie effettuate per finalità di carattere professionale, economico o commerciale o comunque per uso diverso da quello personale possono essere effettuate a seguito di specifica autorizzazione rilasciata dal CLEARedi, Centro Licenze e Autorizzazioni per le Riproduzioni Editoriali, Corso di Porta Romana 108, 20122 MILANO, e-mail autorizzazioni@clearedi.org e sito web www.clearedi.org

ISBN 978-88-7711-789-2

© 2014 – EDIZIONI MINERVA MEDICA S.p.A. – Corso Bramante 83/85 – 10126 Torino

Sito Internet: www.minervamedica.it / *e-mail:* minervamedica@minervamedica.it

I diritti di traduzione, memorizzazione elettronica, riproduzione e adattamento totale o parziale, con qualsiasi mezzo (compresi microfilm e copie fotostatiche), sono riservati per tutti i Paesi.

PREFAZIONE

L'inositolo, una molecola semplice, con la medesima formula bruta del glucosio ($C_6H_{12}O_6$), è stato scoperto nel muscolo più di 150 anni fa, ma solo negli ultimi 30 anni è venuto alla ribalta, in quanto identificato come elemento base dell'inositolo 3 fosfato che agisce come secondo messaggero in diversi sistemi cellulari.

L'interesse verso questa molecola però deriva da uno dei fondamentali effetti di due dei suoi stereoisomeri, il MIO- e il D-Chiro inositolo. Questi due messaggeri infatti trasducono il messaggio portato dal legame dell'insulina con i recettori di membrana e quindi condizionano l'accumulo, la trasformazione ed il trasporto di glucosio intracellulare.

Un effetto fisiologico così importante non poteva non impattare con diverse patologie cliniche legate al dismetabolismo e quindi con la moderna accezione di insulino-resistenza, condizione nella quale si rende necessaria una maggior secrezione insulinica al fine di mantenere normali livelli di glucosio.

Il paradigma clinico di questa condizione è la sindrome dell'ovaio policistico (PCOS) attribuita per lungo tempo ad una disfunzione del controllo centrale della secrezione di LH ed oggi intesa invece come risultato di insulino-resistenza che, a vari livelli di interazione, spiega la triade clinica obesità, iperandrogenismo e anovulazione. Clinicamente la PCOS è ben più complessa da spiegare, ma proprio a partire da questo disturbo è nato l'interesse dei ginecologi verso l'inositolo come strumento terapeutico in grado di attenuare l'insulino-resistenza che caratterizza molte di queste pazienti.

Questa monografia espone la storia e riassume alcune informazioni di base circa l'inositolo, ma soprattutto è intesa ad aggiornare sugli attuali impieghi terapeutici di questa molecola.

Oltre che in settori consolidati quali il trattamento della PCOS e l'ausilio nei programmi di procreazione medica assistita, l'inositolo, o più propriamente gli inositoli, vengono esplorati per la loro capacità terapeutica anche nella gravidanza, e cioè nella profilassi dei difetti del tubo neurale folato-resistenti e nella prevenzione dell'insorgenza del diabete gestazionale.

Infine, il trattamento con inositoli viene esplorato anche nelle donne in post-menopausa così frequentemente affette dallo sviluppo della sindrome metabolica.

Gli estensori dei vari capitoli sono quanto di meglio la cultura nazionale possa offrire in questo settore e quindi spero che il lettore, probabilmente il collega ostetrico ginecologo, possa trarre beneficio da questo aggiornamento scientifico.

FABIO FACCHINETTI

AUTORI

GIULIA BELLEI

Dipartimento Materno-Infantile, Unità di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

MARIANO BIZZARRI

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università La Sapienza, Roma

ALDO E. CALOGERO

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

PIETRO CAVALLI

Servizio di Genetica, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona

ROSITA A. CONDORELLI

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

ROSARIO D'ANNA

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università degli Studi di Messina

VINCENZO DE LEO

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena

ALESSANDRA DI SABATINO

Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena

FABIO FACCHINETTI

Dipartimento Materno-Infantile, Unità di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

ALESSANDRO D. GENAZZANI

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche materno-infantili e dell'adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

FILIPPO GIACONE

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

VALENTINA GRISENDI

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche materno-infantili e dell'adulto, Struttura complessa di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

ANTONIO LA MARCA

Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche materno-infantili e dell'adulto, Struttura complessa di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

SANDRO LA VIGNERA

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

LUCREZIA PIGNATTI

Dipartimento Materno-Infantile, Unità di Ostetricia e Ginecologia, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

FEDERICA RICCHIERI

Clinica Ostetrica e Ginecologica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche materno-infantili e dell'adulto, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

MICHELE SALEMI

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

ANGELO SANTAMARIA

Dipartimento di Scienze Pediatriche, Ginecologiche, Microbiologiche e Biomediche, Università degli Studi di Messina

VITTORIO UNFER

Società Italiana di Fitoterapia e Integratori in Ostetricia e Ginecologia (SIFIOG) - AGUNCO Centro di Ostetricia e Ginecologia, Roma

ENZO VICARI

Sezione di Endocrinologia, Andrologia e Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Pediatriche, Università degli Studi di Catania

INDICE

| | |
|--|-----|
| PREFAZIONE | V |
| AUTORI E COLLABORATORI | VII |
| | |
| 1. INOSITOLI: STORIA E PERSONAGGI DI UNA TERAPIA EFFICACE | |
| V. Unfer | 1 |
| INOSITOLO E PCOS: UNA STORIA DI RICERCATORI | 5 |
| BIBLIOGRAFIA | 8 |
| | |
| 2. BIOCHIMICA E FISIOLOGIA DELL'INOSITOLO | |
| M. Bizzarri | 9 |
| STRUTTURA E ISOMERI | 9 |
| FONTE ALIMENTARI E ASSORBIMENTO | 10 |
| BIOSINTESI DELL'INOSITOLO | 12 |
| FUNZIONI CELLULARI NELLE CELLULE ANIMALI | 12 |
| CONCLUSIONI | 16 |
| BIBLIOGRAFIA | 16 |
| | |
| 3. INOSITOLO E INSULINO-RESISTENZA NELLA SINDROME DELL'OVAIO MICROPOLICISTICO | |
| V. De Leo, A. Di Sabatino | 19 |
| INSULINO-RESISTENZA | 20 |
| STRATEGIE TERAPEUTICHE | 21 |
| MYO-INOSITOLO | 22 |
| CONCLUSIONI | 26 |
| BIBLIOGRAFIA | 27 |

4. PCOS COME DISTURBO ENDOCRINO-METABOLICO E STRATEGIE TERAPEUTICHE

| | |
|--|----|
| A.D. Genazzani, F. Ricchieri | 29 |
| FISIOPATOLOGIA E SEGNI CLINICI ALLA BASE DELLA PCOS | 29 |
| PCOS E DISMETABOLISMO | 33 |
| VALUTAZIONE DEL METABOLISMO GLUCIDICO | 36 |
| APPROCCIO TERAPEUTICO DELLA PCOS | 38 |
| RUOLO DELLA METFORMINA COME INSULINO-SENSIBILIZZANTE | 42 |
| INOSITOLO COME INSULINO-SENSIBILIZZANTE | 46 |
| BIBLIOGRAFIA | 46 |

5. INOSITOLO NELLA RIPRODUZIONE ASSISTITA

| | |
|---|----|
| V. Grisendi, A. La Marca | 53 |
| UTILITÀ DELL'INOSITOLO NELL'INFERTILITÀ FEMMINILE | 54 |
| PCOS | 54 |
| UTILITÀ DELL'INOSITOLO NELL'INFERTILITÀ MASCHILE | 56 |
| CONCLUSIONI | 57 |
| BIBLIOGRAFIA | 57 |

6. EFFETTI DEL MYO-INOSITOLO SULLA FUNZIONE NEMASPERMICA

| | |
|---|----|
| R.A. Condorelli, S. La Vignera, F. Giacone, M. Salemi, E. Vicari, A.E. Calogero | 59 |
| SINTESI DEL MYO-INOSITOLO A LIVELLO TESTICOLARE | 59 |
| TRASPORTO DEL MYO-INOSITOLO | 59 |
| POSSIBILI FUNZIONI DEL MYO-INOSITOLO A LIVELLO TESTICOLARE | 59 |
| EVIDENZE SPERIMENTALI DEGLI EFFETTI DEL MYO-INOSITOLO SULLA FUNZIONE NEMASPERMICA | 60 |
| CONCLUSIONI | 62 |
| BIBLIOGRAFIA | 63 |

7. INOSITOLO ED EMBRIOFETOPATIE

| | |
|--|----|
| P. Cavalli | 65 |
| MALFORMAZIONI CONGENITE | 65 |
| EMBRIOLOGIA DEL TUBO NEURALE | 66 |
| DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE | 67 |
| PREVENZIONE DEI DTN | 68 |
| INOSITOLO E DIFETTI DI CHIUSURA DEL TUBO NEURALE | 69 |
| METABOLISMO DELL'INOSITOLO E MALFORMAZIONI CONGENITE | 70 |
| DIABETE E MALFORMAZIONI CONGENITE | 72 |
| LABIOPALATOSCHISI E INOSITOLO | 74 |

| | |
|--|----|
| CONCLUSIONI | 74 |
| BIBLIOGRAFIA | 75 |
| 8. INOSITOLE E TOLLERANZA GLUCIDICA IN GRAVIDANZA | |
| F. Facchinetti, L. Pignatti, G. Bellei | 79 |
| INTOLLERANZA GLUCIDICA IN GRAVIDANZA | 79 |
| OBESITÀ, INSULINO-RESISTENZA E INSORGENZA DI GDM | 80 |
| INOSITOLE COME FATTORE INSULINO-SENSIBILIZZANTE | 82 |
| SUPPLEMENTAZIONE DI INOSITOLE IN GRAVIDANZA | 84 |
| CONCLUSIONI | 87 |
| BIBLIOGRAFIA | 88 |
| 9. INOSITOLE E SINDROME METABOLICA IN MENOPAUSA | |
| A. Santamaria, R. D'Anna | 91 |
| SINDROME METABOLICA | 91 |
| MENOPAUSA E SINDROME METABOLICA | 91 |
| INOSITOLE E SINDROME METABOLICA IN MENOPAUSA: ESPERIENZA CLINICA | 93 |
| BIBLIOGRAFIA | 95 |

INOSITOLI: STORIA E PERSONAGGI DI UNA TERAPIA EFFICACE

V. Unfer

La storia dell'inositolo è una storia complessa: nel 1850 Johannes Joseph Scherer isolò dal muscolo un esaidrocicloesano a cui diede il nome di inositolo¹ (dal greco *imos*= muscolo). La struttura del cicloesano permette la formazione di nove diversi stereoisomeri. Tra essi, il myo-inositolo è l'isomero di gran lunga più distribuito in natura (Fig. 1.1).

La storia dell'inositolo si sposa con la storia della vita stessa sulla terra. La grande stabilità di questa molecola e le sue fondamentali funzioni sono valse all'inositolo il titolo di molecola prebiotica².

Oggi sappiamo che il myo-inositolo è sintetizzato sia dagli eucarioti che dai procarioti. Esso viene inizialmente incorporato a livello delle membrane cellulari come fosfatidilmyo-inositolo precursore dell'inositolo trifosfato, con funzione di secondo messaggero e di controllo della regolazione della attività di alcuni ormoni tra i quali l'FSH, il TSH e l'insulina.



FIGURA 1.1. Johannes Joseph Scherer (nella foto a sinistra).

Dopo la scoperta di Scherer numerosi studiosi si sono dedicati nel corso degli anni successivi allo studio del myo-inositolo nei diversi organi e tessuti.

Eisenberg e Bolden, nel 1964^{3,4} rilevarono che i testicoli erano ricchi di inositolo libero e in seguito Amann e Voglmayr, 1973⁵; Lewin e Beer, 1973⁶; Ghafoorunissa, 1976⁷ dimostrarono come anche la prostata, l'epididimo e le vescicole seminali contenessero una grande quantità di myo-inositolo. Il liquido seminale è una delle fonti più ricche di inositolo con una concentrazione quasi tripla rispetto a quella riscontrabile nel plasma^{8,9} (Fig. 1.2).

Larner nella seconda metà degli anni '80 del secolo scorso per conto della Allomed Pharmaceutical, importante azienda americana specializzata nella preparazione di prodotti farmaceutici, si mise alla ricerca di mediatori cellulari dell'insulina allo scopo di individuare un potenziale prodotto finalizzato al trattamento del paziente diabetico.

Larner propose per primo l'esistenza di più mediatori dell'azione dell'insulina che suggeriva l'idea che dopo il legame dell'insulina con il proprio recettore il secondo step potesse evolvere in *pathways* diversi a seconda del mediatore stimolato.

Nel 1988 Larner¹⁰ arrivò alla conclusione che il myo-inositolo e il D-chiro-inositolo fossero parte di due diversi mediatori chimici dell'insulina. Le funzioni dei due isomeri sono infatti molto diverse. L'attivazione dei fosfolipidi contenenti myo-inositolo da parte dell'insulina porta a un'umentata permeabilità della membrana cellulare al glucosio che entra nella cellula pronto per essere utilizzato. Il D-chiro-inositolo a differenza del myo-inositolo è in grado di deter-

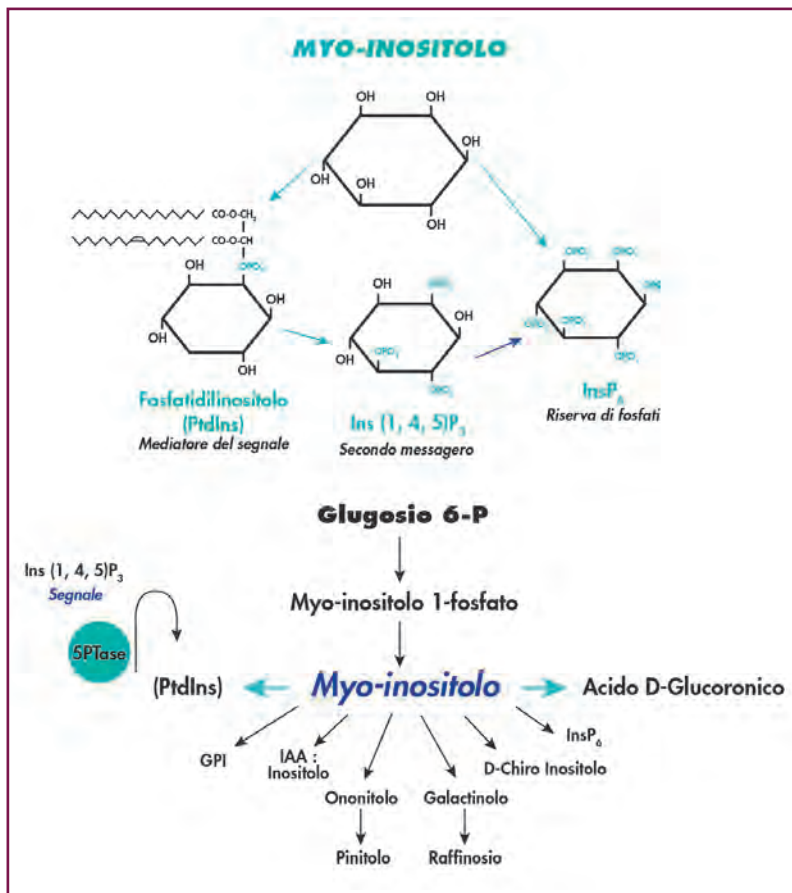


FIGURA 1.2. Il myo-inositolo, oltre a essere assunto con la dieta, viene sintetizzato direttamente dall'organismo a partire dal glucosio-6-fosfato e grazie alla azione di enzimi specifici può essere convertito in diverse sostanze tra cui il D-chiro-inositolo.

minate l'accumulo intracellulare dello zucchero in forma di glicogeno¹¹. Entrambe le molecole sono quindi in grado di esercitare un effetto insulino-sensibilizzante determinando una riduzione dei livelli di insulina circolante. Lerner trovò in seguito, nei topi diabetici, una ridotta attività dell'enzima epimerasi, l'enzima in grado di convertire il myo-inositolo in D-chiro-inositolo, fatto questo che lo portò alla conclusione che l'iperinsulinemia nei topi insulino-resistenti potesse dipendere da una ridotta o assente attività dell'enzima epimerasi che avrebbe determinato una carenza di D-chiro-inositolo e di conseguenza insulino-resistenza¹².

Negli stessi anni una patologia di interesse ginecologico, la policistosi ovarica, veniva associata alla insulino-resistenza e alla conseguente iperinsulinemia.

Nel corso degli anni si dimostrò come l'ovaio possedesse recettori per l'insulina e come questi ultimi, una volta attivati, determinassero l'aumento di produzione degli androgeni da parte dell'ovaio. Inoltre, l'insulina può giocare un ruolo importante nella patogenesi della sindrome dell'ovaio policistico (*polycystic ovarian syndrome*, PCOS) sia in maniera diretta che indiretta. Infatti, l'insulina induce una riduzione della sintesi epatica dell'SHBG, proteina di trasporto degli ormoni sessuali, causando un aumento di testosterone libero circolante; induce una riduzione della sintesi di *insuline like growth factor binding protein* (IGFBP-1), causando un aumento dell'*insuline like growth factor 1* (IGF-1) in circolazione e aumentando la sensibilità dell'ovaio all'azione dell'LH. L'azione diretta è invece esplicata a livello ovarico dove l'insulina promuove

la sintesi androgenica e regola direttamente il rapporto dei sue due messaggeri. Infatti, si è visto come l'insulina sia capace di promuovere la sintesi di D-chiro-inositolo (partendo dal mio-inositolo) agendo direttamente sull'epimerasi¹³.

Nel 1998 fu depositato un brevetto internazionale da parte di un'azienda farmaceutica internazionale, la Insmmed Pharmaceuticals Inc., (United State patent n° 5.906.979) il cui inventore, Prof. Geoffrey Allan, presidente e direttore della Insmmed Ph, rivendicava l'utilizzo del D-chiro-inositolo per il trattamento della PCOS. I dati contenuti nel brevetto furono poi oggetto di una pubblicazione firmata da Nestler. Il lavoro si basava sull'utilizzo del D-chiro-inositolo nel trattamento delle pazienti PCOS e fu ritenuto di altamente innovativo e di altissimo livello tale da essere accettato da New England¹⁴. I risultati furono stupefacenti: infatti, poté dimostrare che con l'utilizzo di 1.200 mg di D-chiro-inositolo (600+600mg) per 8 settimane fosse possibile migliorare la sensibilità all'insulina, migliorare la funzione ovarica, ridurre i livelli di androgeni e di trigliceridi nel siero in pazienti PCOS obese. Oltre il 70% delle pazienti, precedentemente in amenorrea, mestruò entro 45 giorni di trattamento.

I risultati furono così entusiasmanti che la Insmmed Ph volle proseguire gli studi per verificare l'eventuale *dose response* del trattamento. Nel 2002 lo stesso Nestel e Allan pubblicarono una ulteriore esperienza clinica effettuata su donne PCOS magre utilizzando 600 mg di D-chiro-inositolo. Lo studio confermò i dati precedenti¹⁵.

Gli studi proseguirono coinvolgendo un maggior numero di pazienti e con dosaggi crescenti di D-chiro-inositolo. Purtroppo questi studi non diedero i risultati aspettati per cui la Insmmed smise di mettere a disposizione dei ricercatori il prodotto, non diede più la disponibilità a proseguire gli studi rinunciando al lancio del prodotto. I deludenti risultati, per motivi di riservatezza, furono pubblicati solo nel 2008¹⁶. Effettivamente la comunità scientifica rimase sorpresa nel leggere questi deludenti e inspiegabili risultati. Una cruciale differenza rispetto agli studi condotti in precedenza era il dosaggio utilizzato. Infatti, in questo studio le pazienti erano state trattate con 2.400 mg di D-chiro-inositolo;

questo sovradosaggio poteva essere la causa del fallimento?

In anni non sospetti e prima che il D-chiro-inositolo ricevesse le attenzioni da parte del New England Journal of Medicine, il Prof. Chiu nel 1992 (ricercatore presso l'università di Hong Kong) aveva correlato l'outcome di 59 cicli di IVF con i livelli sierici di mio-inositolo. I risultati furono illuminanti. Infatti, il Prof. Chiu riuscì a identificare una concentrazione plasmatica di mio-inositolo che riusciva a discriminare, e quindi a predire, una gravidanza supportiva da una non supportiva*. Inoltre, utilizzando un modello murino di sviluppo embrionale riuscì a dimostrare come il siero di pazienti che contenevano alte concentrazioni di mio-inositolo (es. gravidanze supportive) permettevano lo sviluppo di embrioni con un numero maggiore di somiti¹⁷. Altri fantastici risultati seguirono quelli del 1992 e rafforzarono ulteriormente il link tra mio-inositolo e fertilità. Infatti, nel 2002 Chiu *et al.* trovarono una correlazione statisticamente significativa tra la concentrazione di mio-inositolo nel liquido follicolare e la qualità degli ovociti recuperati (es. ovociti in meiosi II provenienti da follicoli maturi)¹⁸.

Intanto, nel 2003, in Italia, la LO.LI. Pharma conclude i primi studi sull'utilizzo del mio-inositolo nella PCOS. I risultati sono entusiasmanti e oggetto di Brevetto (n° 1379164). L'azienda condivide i propri risultati con il gruppo americano e insieme cercano di comprendere i possibili meccanismi d'azione che portarono a risultati che per i colleghi americani erano inspiegabili. Infatti, secondo le iniziali teorie americane, in seguito dimostrate infondate, alla base di tutto ci sarebbe dovuto essere una alterata funzione dell'epimerasi e per tanto, somministrando mio-inositolo non si sarebbe potuto ottenere nessun risultato. Al contrario diversi studi indipendenti dimostravano una evidente efficacia clinica del mio-inositolo. Perché allora il D-chiro-inositolo, che negli studi preliminari sembrava essere eccezionalmente efficace a dosi più elevate, si dimostrava del tutto inefficace?

* Sfortunatamente gli autori, forse a causa del numero ridotto di osservazioni, non riuscivano a predire una gravidanza singola da una gemellare.

La risposta a questa domanda è arrivata chiaramente solo di recente. Infatti, se è comprensibile l'efficacia indiretta del D-chiro-inositolo nel ridurre i livelli di insulina e quindi indirettamente di avere un effetto sull'ovaio, gli studiosi americani non avevano ancora cognizione di quello che il Prof. Unfer (2011) definì il paradosso ovarico¹⁹. Infatti, a differenza di altri organi, l'ovaio non diviene mai insulino-resistente, e nei casi di iperinsulinemia si trova aggredito da enormi quantità di insulina. Questo eccesso di insulina determina, a livello ovarico, una esaltazione della attività dell'epimerasi determinando una marcata conversione del myo-inositolo in D-chiro-inositolo. Pertanto, nella PCOS ci troviamo con dei follicoli in cui vi è abbondante D-chiro-inositolo e scarso myo-inositolo. Ciò determina una carenza dei secondi messaggeri fosfatidilmyo-inositolo dipendenti, necessari questi per trasmettere il segnale dell'FSH. Da ciò anovulazione cronica che si osserva nelle pazienti PCOS. A supportare questa ipotesi esistevano diverse evidenze indirette, infatti era ben noto che pazienti iperinsulinemiche necessitavano di un maggior numero di IU di FSH durante i protocolli di stimolazione ovarica²⁰, inoltre, era stato messo in evidenza che il pretrattamento con myo-inositolo (preferenzialmente 3 mesi prima della stimolazione ovarica) di pazienti PCOS riduceva il numero di IU di FSH e i giorni necessari alla stimolazione²¹⁻²³, impattando direttamente sulle possibilità di ottenere una gravidanza²⁴. Ulteriore supporto viene portato dai dati ottenuti dal Dr. Isabella che ha dimostrato come con dosi crescenti di D-chiro-inositolo si determini una "tossicità ovarica", riducendo progressivamente la risposta dell'ovaio all'FSH e impattando negativamente sulla qualità ovocitaria. In particolare la dose negativamente efficace risultava essere la stessa, 2.400 mg/die che ha portato ai risultati deludenti dello studio americano²⁵.

Conferma finale alla mia teoria arriva grazie al dosaggio nel liquido follicolare del myo-inositolo e del D-chiro-inositolo in pazienti PCOS *vs* sane. In questo studio Unfer ha dimostrato come il liquido follicolare proveniente da cicli spontanei di pazienti sane contenga alte concentrazioni di myo-inositolo e basse concentrazioni

di D-chiro-inositolo. Questo correla perfettamente con le specifiche funzioni delle due molecole, infatti, mentre il myo-inositolo dà origine a secondi messaggeri per FSH e uptake di glucosio, il D-chiro-inositolo dà origine a secondi messaggeri che promuovono sia l'uptake di glucosio che la sintesi di glicogeno. In pazienti PCOS il rapporto a livello del liquido follicolare delle due molecole è completamente ribaltato.

Alla luce di questi risultati le evidenze cliniche raccolte finora sul link tra myo-inositolo e FSH risultano meravigliosamente chiare.

Inoltre, ora è chiaro perché i risultati di Nestler non furono più confermati con dosaggi alti di D-chiro-inositolo. In realtà l'ovaio della paziente con PCOS, già ricchissimo in D-chiro-inositolo, non necessita di questa molecola. Utilissima invece rimane l'utilizzo del D-chiro-inositolo per ridurre l'insulino-resistenza riducendo i livelli di insulina di cui anche l'ovaio può indirettamente beneficiare. Ma quale è il dosaggio ottimale per poter ottenere questo effetto senza compromettere la funzionalità ovarica?

Al fine di rispondere a questa domanda la LO.LI. Pharma ha effettuato degli studi di dose response andando prima ad individuare il rapporto fisiologico plasmatico dei due isomeri e successivamente verificando l'efficienza clinica di un prodotto disegnato su queste basi.

Il rapporto plasmatico tra i due isomeri è risultato essere di circa 40:1 ed essendo il dosaggio terapeutico del myo-inositolo compreso tra 2 e 4 g/die, la LO.LI. Pharma ha realizzato un nuovo prodotto, oggetto di brevetto, contenente 2 g di myo-inositolo e 50 mg di D-chiro-inositolo. Inoltre, grazie alla moderna tecnologia, è stato possibile realizzare il prodotto in capsule molli tale che la farmacocinetica dei principi attivi potesse essere la stessa di quella ottenibile con il granulare, ma con un terzo della dose²⁶. Cosa attendersi, quindi, da questa innovativa formulazione? L'attesa era quella di ottenere una azione sinergica dai due isomeri: una azione epatica da parte del D-chiro-inositolo con la conseguente riduzione della iperinsulinemia e un effetto indiretto sull'ovaio, e una azione ovarica da parte del myo-inositolo, che spiazzando l'eccesso di D-chiro intrafolli-

colare permettesse l'amplificazione del messaggio dell'FSH. I risultati attesi sono stati confermati dagli studi del Prof. Nordio mettendo così una ulteriore pietra miliare nella fantastica storia dell'inositolo²⁷.

INOSITOLO E PCOS: UNA STORIA DI RICERCATORI

Prof. Johannes Joseph Scherer

Il Prof. Johannes Joseph Scherer si è laureato nel 1836 presso l'Università di Würzburg, dove ha studiato medicina, chimica, geologia e mineralogia. Dal 1836 al 1838 ha esercitato la professione medica in Wipfeld, e ha poi ripreso gli studi in chimica presso l'Università di Monaco di Baviera. Nel 1840 ha lavorato nel laboratorio di Justus Liebig (1803-1873) a Giessen e nel 1842 tornò a Würzburg come professore di chimica organica. Durante la sua carriera a Würzburg, ha ricoperto il titolo di professore nei dipartimenti di chimica generale, inorganica, e farmacologica, fino a raggiungere il titolo di direttore dell'Istituto di Chimica Medica e Igiene.

Scherer è stato un pioniere della chimica clinica, ed è ricordato per aver applicato la sua conoscenza della chimica ai problemi nel campo della medicina. Ha dato un contributo nello studio delle urine e del sangue in condizioni patologiche, nel 1843 e nel 1851 ha dimostrato la presenza di acido lattico nel sangue umano in condizioni quali shock emorragico e settico. Scherer è anche conosciuto grazie alle scoperte dell'inositolo e del derivato purinico, noto come ipoxantina.

A partire dal 1852, con Rudolf Virchow (1821-1902) e Gottfried Eisenmann (1795-1867) è stato co-editore agli *Annual Report Karl Friedrich Canstatt* (1807-1850), *Jahresbericht über die Leistungen und der Fortschritte gesamten Medicin*. Una delle sue pubblicazioni più conosciute è del 1843 *Chemische Mikroskopische und Untersuchungen zur Pathologie angestellt an den Kliniken des Julius-Hospitals zu Würzburg* (Chimica e Indagini Microscopiche di patologia eseguita presso la Clinica Giulio Hospital a Würzburg).

Prof. Joseph Larner

Il Prof. Joseph Larner ha condotto una brillante carriera in farmacologia. È stato presidente del Dipartimento di Farmacologia presso la *University of Virginia School of Medicine* dal 1969 al 1990. È stato membro del Dipartimento di Farmacologia di quella scuola per 31 anni, durante i quali, ha reclutato diversi ricercatori nel suo laboratorio, due dei quali, il dottor Alfred Gilman e il dottor Ferid Murad, hanno in seguito ricevuto il premio Nobel per il lavoro che avevano svolto in Virginia. Nel 1987 ha ricevuto la Medaglia Banting, l'onore più alto nel campo della ricerca, proposta dalla *American Diabetes Association* e nel 1988 è stato eletto all'Istituto di Medicina dell'Accademia Nazionale delle Scienze. Il Prof. Larner è stato anche il *Chief Scientist* di Insmmed, ed è attualmente il CEO di Allomed.

Prof. John Eric Nestler

Il Prof. John E. Nestler è o è stato consulente di Bristol-Myers Squibb, Ortho-McNeil, GlaxoSmithKline, Pfizer, e Farmaceutica Insmmed. John E. Nestler, è il consulente clinico principale dell'Insmmed e presidente di endocrinologia e metabolismo al *Medical College della Virginia Commonwealth University* degli Ospedali della Virginia.

Prof. Baillargeon Jean-Patrice

Il Prof. Jean-Patrice Baillargeon è attualmente professore associato presso l'Università di Sherbrooke e membro attivo del team multidisciplinare dell'obesità del Centro di Ricerca Clinica del Centro Ospedaliero Universitario di Sherbrooke. Ha conseguito un master in ricerca clinica e biostatistica ed è *chercheur-boursier-clinicien* (studioso chimico) del FRSQ. Attualmente, la sua ricerca è finanziata dal CIHR e dall'FRSQ. La sua principale area di competenza riguarda l'obesità, la sua implicazione insieme all'insulina nella fisiopatologia della sindrome dell'ovaio policistico.

I suoi principali contributi sono stati: la caratterizzazione dell'aumentata azione dell'insu-

Tabella 1-I – Tappe fondamentali

| Ricercatore | Anno | Scoperte più significative | Pubblicazioni sull'argomento | Affiliazioni |
|--|--------------|---|------------------------------|--|
| Prof. Johannes Joseph Scherer | 1850 | Identifica nel muscolo il mio- inositolo | | |
| Prof. Joseph Lerner | 1988 | Identifica il mio- inositolo e il D-chiro- inositolo come secondi messaggeri intracellulari dell'insulina | 49 | Direttore scientifico presso Insmed e attualmente Direttore ricerca e sviluppo presso Allomed. |
| Prof. Tony Chiu | 1992 2002 | L'outcome della fecondazione in vitro è correlata ai livelli di inositolo e alle proprietà embriotrofiche del siero umano. I livelli serici e del fluido follicolare di mioinositolo in pazienti sottoposte a IVF sono correlati alla qualità ovcitaria. | 5 | Ricercatore indipendente |
| Prof. John Eric Nestler | 1999 | Effetti ovulatori e metabolici del D-chiro- inositolo nella PCOS | 9 | Responsabile clinico ricerca e sviluppo presso Insmed |
| Prof. Jean-Patrice Baillargeon | 2002 2009 | Effetto del D-chiro- inositolo in donne magre con PCOS. Un RCT dimostra che il mio- inositolo migliora la qualità ovcitaria nella ICSI | 10 | Ricercatore indipendente |
| Prof. Geoffrey Allan | 1998 | Mediatori derivati dal fosfo- inositolo glicano e insulino resistenza. Prospettive di diagnosi e terapia | 5 | Presidente e direttore di Insmed Pharmaceuticals Inc. |
| Prof. Vittorio Unfer | 2007 2010 | Il mio- inositolo come induttore dell'ovulazione Myo- inositolo e follicologenesi; la PCOS deriva da una carenza vitaminica? Verso una nuova ipotesi patogenetica | 16 | Presidente e direttore di LO.LI. Pharma Company |
| Prof. Rosario D'Anna | 2011 | Utilizzo del mio- inositolo nella menopausa e nel diabete gestazionale | 5 | Ricercatore indipendente |
| Prof. Enrico Papaleo | 2007 | Un RCT dimostra gli effetti del mio- inositolo sulla funzione ovarica e sui fattori metabolici in donne con PCOS sottoposte a FIVET | 7 | Ricercatore indipendente |
| Prof. Tony Chiu Prof. Patrice Baillargeon Prof. Vittorio Unfer | 2012 | Terapia combinata mio- inositolo- D-chiro- inositolo nel fisiologico rapporto 40:1: azione sinergica a livello epatico e ovarico | | |

lina come contributo alla sindrome dell'ovaio policistico (PCOS), inoltre, ha evidenziato come l'alterato metabolismo del D-chiro- inositolo nelle donne con PCOS obese correla con la resistenza all'insulina.

Il Dottor Baillargeon è *co-principal investigator in 3-year multi-disciplinary partnership for health system improvement CIHR-FRS*, progetto

finanziato per lo sviluppo e per le finalità che applicano un'innovativa, integrata e interdisciplinare sistema di cura dell'obesità che include sia medici primari che secondari. Il Dottor Baillargeon porterà il suo contributo network dell'obesità al fine di migliorare la cura dell'obesità, dell'insulino-resistenza, della sindrome metabolica, dell'azione dell'insulina e le metodolo-

gie relative a studi fisiologici *in vivo*. Inoltre, egli è membro del Consiglio della Società canadese di Endocrinologia e Metabolismo (CSEM).

Prof. Geoffrey Allan

Il Prof. Allan era presidente e direttore di Insmmed Pharmaceuticals Inc. quando la società con sede a Richmond ha vinto l'approvazione federale nel 2005 per IPLEX (Mecasermina rinfabate), un farmaco finalizzato al trattamento del deficit di crescita nei bambini causato dalla mancanza dell'IGF-I (Primary IGFD) o dalla delezione del gene dell'ormone della crescita (*growth hormone*, GH), o a causa dello sviluppo di anticorpi neutralizzanti il GH.

Prima di entrare in Insmmed, il Prof. Allan era vice presidente del *Drug Development* alla Whitby Research Inc. dove era responsabile per la costruzione e direzione di un'organizzazione di sviluppo che gestiva un ampio portafoglio di candidati per l'evoluzione dei farmaci. Prima della sua associazione con la Whitby Research, il Prof. Allan è stato il capo della Sezione Cardiovascolare presso i *Wellcome Research Laboratories*. Il Prof. Allan ha ricevuto il suo B. Sc. in Farmacologia presso l'Università di Sunderland, e il dottorato di ricerca in Farmacologia presso la *Cornell University Medical*.

Prof. Vittorio Unfer

Vittorio Unfer è nato a Roma (Italia) nel 1963. Si è laureato e specializzato con il massimo dei voti all'Università degli Studi di Roma "La Sapienza" in Ostetricia e Ginecologia. Egli è un affermato ricercatore sulla nutrizione e sugli integratori alimentari nella pratica clinica ostetrica e ginecologica. Nel 1992 è stato docente alla Scuola di Ostetricia all'Università degli studi di Roma "La Sapienza", sul tema della nutrizione, alimentazione e dei disturbi alimentari durante la gravidanza. Successivamente, ha insegnato al Dipartimento di Ostetricia/Ginecologia al Centro Perinatale e Medicina Riproduttiva all'Ospedale Universitario Santa Maria della Misericordia di Perugia.

Vittorio Unfer è Presidente della Società

Internazionale di Integratori Alimentari e Fitoterapia, è stato Presidente della Società Italiana di Fitoterapici e Integratori in Ostetricia e Ginecologia, è membro della Società Internazionale di Cioccolato, Cacao e Medicina e Vice Presidente Esecutivo della LO.LI. International Symposia.

Vittorio Unfer ha acquisito una lunga esperienza nell'industria farmaceutica e chimica. Nel 1996 è entrato a far parte della Società AMSA Pharma come Direttore scientifico. Ha prestato le sue competenze per lo sviluppo degli integratori alimentari presso la Menarini Pharma, Zambon, Idi farmaceutici, IBSA Svizzera e IBSA Italiana. Attualmente è consulente medico di Ricerca e Sviluppo IBSA Svizzera e Presidente della LO.LI. Pharma S.r.l.

Vittorio Unfer è titolare di numerosi brevetti ed è stato promotore dell'uso del myo-inositolo nella pratica ostetrica e ginecologica, e oggi, grazie ai suoi sforzi, la molecola è usata in più di 33 Paesi.

Vittorio Unfer è autore di circa 150 pubblicazioni su riviste nazionali e internazionali ed editore di numerosi libri. Egli è stato promotore di numerosi Congressi nazionali e internazionali.

Prof. Tony Chiu

Il Prof. Tony Chiu ha conseguito il suo MSc in Ostetricia e Ginecologia alla Melbourne University nel 1996, mentre ha ottenuto il PhD in Ostetricia e Ginecologia alla *Chinese University of Hong Kong* (CUHK) nel 2002. Il Dott. Chiu è stato nominato Responsabile scientifico e Professore Associato presso il dipartimento di Ostetricia e Ginecologia alla CUHK. Inoltre, ha guidato la nascita del centro di riproduzione assistita presso il *Prince of Wales Hospital* (PWH), HKSAR nel 1985. Le sue aree di ricerca sono: la maturazione *in vitro* degli ovociti, congelamento degli ovociti, sviluppo delle blastocisti e crioconservazione. Il Dott. Chiu è stato nominato scienziato del *Council on Human Reproductive Technology Inspection Committee*, HKSAR. Attualmente è il direttore del laboratorio di embriologia presso l'*Hong Kong Reproductive Medicine Centre* di Kowloon.

BIBLIOGRAFIA

1. Biology of Inositols and Phosphoinositides. Springer, 2006.
2. Agranoff BW. Turtles All the Way: Reflections on myo-Inositol. *J Biol Chem* 2009;284:21121-6.
3. Eisenberg F, Bolden AH. Reproductive Tract as Site of Synthesis and Secretion of Inositol in the Male Rat. *Nature* 1964;202:599-600.
4. Eisenberg F, Bolden AH, Loewus FA. Inositol formation by cyclization of glucose chain in rat testis. *Biochem Biophys Res Commun* 1964;14:419-24.
5. Voglmayr JK, Amann RP. The distribution of free myo-inositol in fluids, spermatozoa, and tissues of the bull genital tract and observations on its uptake by the rabbit epididymis. *Biol Reprod* 1973;8(4):504-13.
6. Lewin LM, Beer R. Prostatic secretion as the source of myo-inositol in human seminal fluid. *Fertil Steril* 1973;24:666-70.
7. Ghafoorunissa. Effect of dietary protein & inositol on sperm metabolism & fructose content of male accessory sex organs of rat. *Indian J Exp Biol* 1976;14:564-6.
8. Spector R, Lorenzo AV. The origin of myo-inositol in brain, cerebrospinal fluid and choroid plexus. *J Neurochem* 1975;25:353-4.
9. Spector R, Lorenzo AV. Myo-inositol transport in the central nervous system. *Am J Physiol* 1975;228(5):1510-18.
10. Larner J, Huang LC, Tang G, Suzuki S, Schwartz CF, Romero G *et al.* Insulin mediators: structure and formation. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 1988;53 Pt 2:965-71.
11. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, Zhang C, Larner J. Chiroinositol deficiency and insulin resistance. III. Acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats *in vivo*. *Endocrinology* 1993;132:652-7.
12. Sun TH, Heimark DB, Nguyen T, Nadler JL, Larner J. Both myo-inositol to chiro-inositol epimerase activities and chiro-inositol to myo-inositol ratios are decreased in tissues of GK type 2 diabetic rats compared to Wistar controls. *Biochem Biophys Res Commun* 2002;293:1092-8.
13. Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med* 2010;8:41.
14. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P, Gunn RD, Allan G. Ovarulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 1999;340:1314-20.
15. Iuorno MJ, Jakubowicz DJ, Baillargeon JP, Dillon P, Gunn RD, Allan G *et al.* Effects of d-chiro-inositol in lean women with the polycystic ovary syndrome. *Endocr Pract* 2002;8:417-23.
16. Cheang KI, Baillargeon JP, Essah PA, Ostlund RE Jr., Apridonize T, Islam L *et al.* Insulin-stimulated release of D-chiro-inositol-containing inositolphosphoglycan mediator correlates with insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism* 2008;57:1390-7.
17. Chiu TT, Tam PP. A correlation of the outcome of clinical *in vitro* fertilization with the inositol content and embryotrophic properties of human serum. *J Assist Reprod Genet* 1992;9:524-30.
18. Chiu TT, Rogers MS, Law EL, Briton-Jones CM, Cheung LP, Haines CJ. Follicular fluid and serum concentrations of myo-inositol in patients undergoing IVF: relationship with oocyte quality. *Hum Reprod* 2002;17:1591-6.
19. Carlomagno G, Unfer V, Roseff S. The D-chiro-inositol paradox in the ovary. *Fertil Steril* 2011;95:2515-6.
20. Homburg R, Orvieto R, Bar-Hava I, Ben-Rafael Z. Serum levels of insulin-like growth factor-1, IGF binding protein-1 and insulin and the response to human menopausal gonadotrophins in women with polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod* 1996;11:716-9.
21. Papaleo E, Unfer V, Baillargeon JP, Fusi F, Occhi F, De Santis L. Myo-inositol may improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *Fertil Steril* 2009;91:1750-4.
22. Ciotta L, Stracquadiano M, Pagano I, Carbonaro A, Palumbo M, Gulino F. Effects of myo-inositol supplementation on oocyte's quality in PCOS patients: a double blind trial. *European review for medical and pharmacological sciences* 2011;15:509-14.
23. Unfer V, Carlomagno G, Rizzo P, Raffone E, Roseff S. Myo-inositol rather than D-chiro-inositol is able to improve oocyte quality in intracytoplasmic sperm injection cycles. A prospective, controlled, randomized trial. *European review for medical and pharmacological sciences* 2011;15:452-7.
24. Pal L, Jindal S, Witt BR, Santoro N. Less is more: increased gonadotropin use for ovarian stimulation adversely influences clinical pregnancy and live birth after *in vitro* fertilization. *Fertil Steril* 2008;89:1694-701.
25. Isabella R, Raffone E. Does ovary need D-chiro-inositol? *Journal of ovarian research* 2012;5:14.
26. Carlomagno G, De Grazia S, Unfer V, Manna F. Myo-inositol in a new pharmaceutical form: a step forward to a broader clinical use. *Expert opinion on drug delivery* 2012;9:267-71.
27. Carlomagno G, Nordio M, Chiu TT, Unfer V. Contribution of myo-inositol and melatonin to human reproduction. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2011;159:267-72.