Acido ialuronico: aspetti farmacologici e clinici

Alessandra Graziottin
Direttore, Centro di Ginecologia e Sessuologia Medica
H. San Raffaele Resnati, Milano
Presidente, Fondazione Alessandra Graziottin per la cura del dolore nella donna Onlus
www.alessandragraziottin.it
www.fondazionegraziottin.org

Introduzione

La salute di cute e mucose è modulata dallo stato endocrino della donna, da fattori endogeni (livelli di infiammazione, patologie locoregionali e sistemiche) e da fattori esogeni, tra cui, in primis, il fotoaging. Tra i componenti di cute e connettivi, l'acido ialuronico occupa un posto di rilievo in ambito fisiopatologico, clinico e terapeutico.

Obiettivo del lavoro è approfondire il ruolo dell'**acido ialuronico**, la sua farmacologia e i risvolti applicativi terapeutici con particolare riguardo alla donna in menopausa.

Struttura, ruolo e fisiopatologia degli epiteli

Il tessuto epiteliale è formato da cellule dotate di una forma geometrica ben definita, in base alla quale è possibile distinguere morfologicamente gli **epiteli in pavimentosi, cubici, cilindrici e colonnari**. Le cellule sono separate da spazi intercellulari di 10-30 nm. Le cellule dei diversi epiteli possono essere organizzate in strutture semplici (monostratificate) o più complesse (pluristratificate). Sono strettamente unite tra loro da giunzioni che prendono il nome di "tight junctions", le quali rendono il tessuto maggiormente compatto e resistente (Giepmans et al 2009).

La principale funzione dell'epitelio è quella di **creare una barriera con l'ambiente esterno**. Oltre ad assolvere questo compito di protezione, gli epiteli svolgono funzione di **assorbimento, secrezione, trasporto, scambio di gas, scivolamento** (di due superfici) e **sensoriale**. Questo comporta un cambiamento della morfologia del tessuto a seconda della diversa funzione.

Alla base di tutti gli epiteli è presente una lamina, detta **membrana basale**, che li separa dal tessuto connettivo sottostante. La parte rivolta verso il lato superiore viene detta superficie **apico-laterale** e presenta spesso **specializzazioni funzionali distintive**, come la presenza di invaginazioni e protuberanze quali microvilli o ciglia, oppure cellule cheratinizzate che le rendono maggiormente resistente ai traumi e impermeabile ai liquidi come nel caso delle unghie.

Gli epiteli possono essere classificati in base al ruolo che svolgono all'interno del corpo, per cui ritroviamo un **epitelio di rivestimento, sensoriale e ghiandolare o secretorio**. Tra questi l'epitelio di rivestimento presente nella cute, nell'apparato digerente, nell'apparato respiratorio, nell'apparato urinario e genitale, ha la funzione di rivestire la superficie

esterna e costituisce l'epitelio delle tonache mucose e sierose, localizzate nelle cavità interne del corpo, ricoprendo inoltre i vasi sanguigni e i dotti escretori delle ghiandole. In genere, non sono percorsi da capillari sanguigni e le sostanze utili per il loro mantenimento sono veicolate mediante **liquidi interstiziali**. In questi ultimi gli **elementi nutritivi passano per diffusione dai capillari sanguigni dei tessuti connettivi sottostanti**.

Questo tipo di passaggio, che prevede la mancanza di dispendio di energia, costituisce uno dei diversi meccanismi di trasporto dei composti attraverso le membrane cellulari. Le membrane consentono infatti il passaggio selettivo delle molecole destinate a entrare all'interno della cellula, come ad esempio ossigeno, glucosio o altre sostanze coinvolte nel rifornimento energetico, e ad uscire verso la matrice extracellulare.

Tale **passaggio di sostanze è consentito da specifici canali proteici, o semplicemente per diffusione lipidica**. Pertanto, è possibile distinguere **due tipi di trasporto**:

- **passivo**, che può essere mediato o meno da proteine di membrana (diffusione semplice o facilitata) e che non prevede l'utilizzo di energia biochimica (ATP);
- **attivo**.

Tra le sostanze fondamentali del nostro organismo in grado di mantenere l'**integrità dei tessuti epiteliali** e di interagire con tali membrane cellulari, sfruttando i diversi meccanismi di trasporto di membrana, vi è l'**acido ialuronico** (Giepmans et al 2009; Tang et al 2003).

Acido ialuronico: farmacologia

L'acido ialuronico (HA) è un **polisaccaride** dotato di straordinarie proprietà. E' un **polimero** lineare di ampie dimensioni, carico negativamente, composto dalla **ripetizione di unità disaccaridiche di acido D-glucuronico e di N-acetil-D-glucosammina** [(1→3)-β-D-GlcNAc-(1→4)-β-D-GlcA-] n, unite fra loro da legami glicosidici β-1,4 e β-1,3.

Costituisce il **principale componente della matrice extracellulare (ECM)**, appartiene alla famiglia dei **glicosaminoglicani (GAG)** ed è una molecola molto grande. All'interno del nostro organismo lo troviamo distribuito sotto forma di sale e in alte concentrazioni principalmente **nel tessuto connettivo, nella pelle, nel cordone ombelicale, nel liquido sinoviale, nell'umor vitreo, ma anche nei polmoni, reni, cervello e muscoli** (Laurent et al 1996).

Negli ultimi 20 anni sono stati fatti progressi significativi per la comprensione del ruolo dell'HA sia in condizioni fisiologiche che in stato patologico, nonché dei meccanismi biologici che ne regolano la sintesi, la degradazione e le molteplici attività biologiche. Tali indagini hanno portato alla consapevolezza che **l'HA viene sintetizzato sulla superficie interna della membrana plasmatica cellulare**. Le catene formate vengono poi estruse nello spazio extracellulare.

È un processo altamente controllato effettuato da una classe di proteine di membrana chiamate **acido ialuronico sintetasi**, costituite da tre sottotipi enzimatici chiamati HAS1, HAS2, HAS3, che agiscono utilizzando

il nucleotide uridina difosfato (UDP) capace di legare in maniera alternata molecole di acido glucuronico e N-acetilglucosamina alla catena terminale crescente, finché non raggiunge un **peso molecolare di circa 4 milioni di dalton**.

Sebbene tutte e tre le forme delle proteine HAS catalizzino la biosintesi dell'HA nelle cellule eucariotiche, le loro proprietà enzimatiche sono distinte e questo fa pensare che le loro funzioni fisiologiche siano differenti. HAS3 è cataliticamente più attiva di HAS2, che a sua volta è più attiva di HAS1. Inoltre HAS1 e HAS2 polimerizzano catene di HA di lunghezza simile (fino a $2x10^6$ Da), mentre HAS3 sintetizza catene più corte comprese tra $2x10^5$ Da e $3x10^5$ Da.

È stato dimostrato che la **lunghezza delle catene di HA** assume un ruolo biologico importante, perché il **peso molecolare dell'acido ialuronico implica differenti effetti sul comportamento cellulare**. Ad esempio:

- le **catene corte** sembrano **stimolare la proliferazione** e indurre l'inizio di cascate trasduzionali, che potrebbero essere coinvolte nell'angiogenesi e nelle risposte infiammatorie;
- le **catene più lunghe e pesanti di HA inibiscono la proliferazione cellulare** in vitro.

La formazione di frammenti di acido ialuronico più piccoli può avvenire comunque grazie anche a un meccanismo detto di **degradazione**. Nell'organismo infatti sono fisiologicamente presenti enzimi in grado di rompere le grandi molecole di acido ialuronico idrolizzando i legami β1-4 tra i residui di N-acetil-D-glucosamina e acido D-glucuronico. Questi enzimi prendono il nome di **ialuronidasi, β-D-glucuronidasi e β-N-acetilesosaminidasi**.

La degradazione porta alla formazione di **acido ialuronico a bassissimo peso molecolare**, che mostra diverse proprietà e una viscosità inferiore **che ne incrementa la permeabilità tissutale**.

Una volta formatosi, l'HA prodotto ha **turnover fisiologico di 10-100 mg/giorno negli uomini adulti**. Viene principalmente metabolizzato dalle cellule endoteliali del fegato ed eliminato con i reni.

L'acido ialuronico svolge la sua funzione legandosi covalentemente a una varietà di proteine, chiamate **ialaderine**, influenzandone la funzione. Queste proteine prendono il nome di **proteine leganti** ("binding proteins") e comprendono tra le altre i recettori CD44, RHAMM, TNFIP6, Brevicano, SHAP, LYVE1. Alcune di queste si trovano nella matrice extracellulare (ECM), alcune legate alle membrane cellulari.

Studi scientifici indicano che, tra i vari recettori, il CD44 è la proteina di membrana che lega l'HA maggiormente rappresentata. È una glicoproteina ampiamente espressa nei diversi tipi cellulari, e in particolare è abbondante nei **macrofagi**. Molte delle proprietà riconosciute all'acido ialuronico sembrano essere dovute proprio alla capacità di interagire con il CD44. Infatti l'interazione con tale recettore svolge un ruolo importante **nello sviluppo e risoluzione dell'infiammazione, nell'attivazione e reclutamento delle T cellule, nella crescita e metastasi dei tumori**. L'HA è in grado, inoltre, di influenzare comportamenti quali **la proliferazione, il differenziamento e la migrazione cellulare** (Necas et al 2008; Dianhua et al 2011).

Acido ialuronico: funzioni biologiche peculiari

Proprio per le sue caratteristiche, questa macromolecola è in grado di **trattenere grandi quantità d'acqua, mantenendo l'elastoviscosità e il trasporto di acqua nel tessuto connettivo, la lubrificazione del liquido sinoviale nelle articolazioni o del corpo vitreo negli occhi**.

Ulteriori studi hanno dimostrato che l'HA possiede molteplici funzioni, come riempimento dello spazio, fornitore di una matrice attraverso cui le cellule possono migrare e svolgere numerosi ruoli nella cellula recettori-mediati.

Altri studi hanno valutato la correlazione tra l'HA e l'angiogenesi, l'inibizione della formazione dei radicali liberi, la modulazione della crescita delle cellule tumorali, i condrociti, la riparazione del danno polmonare e la regolazione immunologica.

Le sue molteplici funzioni, nonché la sua **consistenza** e la sua **biocompatibilità** gli conferiscono dunque la possibilità di trovare numerose **applicazioni cliniche**, fra cui:

- la supplementazione del **liquido sinoviale** in caso di artriti;
- in **chirurgia oculare**, per facilitare la rigenerazione del tessuto nelle ferite chirurgiche;
- in ambito **estetico**, come riempitivo delle rughe;
- per il trattamento di **patologie polmonari**, forme asmatiche e fibrosi.

Acido ialuronico: forme farmaceutiche e indicazioni

Recentemente, inoltre, sono state molte le indagini sullo sviluppo di forme farmaceutiche diverse per facilitare la **veicolazione dell'acido ialuronico all'interno dell'organismo**: per uso oftalmico attraverso l'uso di gel oculari, intranasale e polmonare, tramite l'impiego di tecnologie in grado di nebulizzare l'HA in particelle piccolissime, o ancora per uso topico (ovuli, garze, e creme) e orale (Laurent et al 1996; Dianhua et al 2011).

Tra i diversi impieghi dell'acido ialuronico si è notato che tutte le problematiche in cui veniva utilizzato avevano in comune la presenza di un danno tissutale in cui l'espressione genica dell'enzima HAS implicato nella formazione di acido ialuronico risultava aumentata.

L'espressione e la regolazione delle isoforme di HAS sono infatti regolate da fattori di crescita e citochine: ad esempio, l'IL-1β e il TNFα che inducono l'espressione dell'mRNA dell'enzima HAS2 nei fibroblasti; o ancora, Il TGF-β che attiva l'HAS1 portando a un incremento della sua attività.

Studi scientifici affermano dunque che l'HA ha un **ruolo fondamentale durante le lesioni tissutali**, per una rapida e corretta guarigione delle ferite, regolando molti aspetti del meccanismo di **riparazione tissutale**, come l'attivazione delle cellule infiammatorie e la risposta immunitaria, nonché il comportamento delle cellule epiteliali e dei fibroblasti (Dianhua et al 2011).

Poiché la **molecola di HA ha grandezze diverse, a seconda della lunghezza del polimero può svolgere diverse funzioni e ruoli**.

Infatti un acido ialuronico con un **peso molecolare basso** o interme-

dio, agevola l'espressione genica nei macrofagi, nelle cellule endoteliali, negli eosinofili e nelle cellule epiteliali **stimolando la riparazione dei tessuti**.

Di converso, **l'acido ialuronico ad alto peso molecolare**, non riuscendo a penetrare nei tessuti, **promuove la quiescenza cellulare** e supporta solo superficialmente l'integrità tissutale (**Fig. 1**).

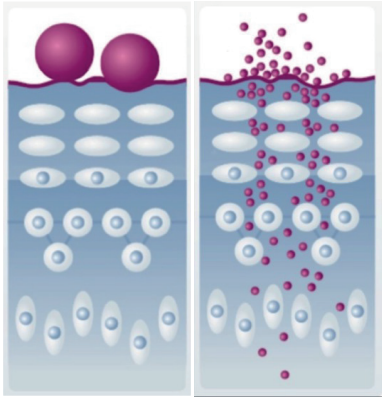

Fig. 1 Differenza di penetrazione delle molecole di acido ialuronico ad alto e basso peso molecolare

Acido ialuronico e riparazione delle ferite

Il processo di guarigione di una ferita prevede tre processi: **infiammazione, proliferazione e rimodellamento**. In particolare:

- durante **l'infiammazione, l'acido ialuronico a basso peso molecolare** (LMW-HA) si accumula nel letto della ferita in cui la sua principale funzione è quella di **modulare l'azione delle cellule infiammatorie e l'attività dei fibroblasti**, come la migrazione cellulare, la **sintesi di citochine infiammatorie e la fagocitosi dei microbi**;
- **l'HA ad alto peso molecolare** (HMW-HA) ha invece la capacità di **assorbire acqua e mantenere umida la ferita**. Nel suo stato nativo dunque l'acido ialuronico esiste con un peso molecolare molto grande (1 x 10^6 Dalton). Tuttavia, in particolari condizioni, come in caso di un danno dei tessuti epiteliali e nell'infiammazione, l'HA è maggiormente polidisperso, con una preponderanza delle forme a basso peso molecolare (LMW-HA 0.8 a 8 x 10^5 Da). In condizioni patologiche, perché possa esplicare le sue funzioni biologiche e agire promuovendo la riparazione delle lesioni tissutali, l'acido ialuronico deve avere dunque un peso molecolare più piccolo;
- durate la fase di **proliferazione**, dopo il danno tissutale, **i locali fibroblasti proliferano per riparare la lesione**. Oltre a questi, altre cellule si infiltrano nel sito della lesione e si differenziano in fibrociti e cellule fibroblasti simili. I **fibrociti producono citochine, collagene, fattori di crescita angiogenica e fibrogenica**, e matrice metalloproteasi che aiutano a ricostruire il tessuto. Studi clinici hanno dimostrato che forme di acido

ialuronico a basso peso molecolare, al range di 150-300 kDa, agiscono sul meccanismo di **differenziazione dei fibrociti** e sull'espressione delle metallo elastasi da parte dei macrofagi, degradando possibili batteri e promuovendo un effetto protettivo (Dianhua et al 2011; Maharjan et al 2011). Uno dei recettori maggiormente espressi dai monociti e dai linfociti è il CD44. Il basso HA si lega a questo recettore aiutando la migrazione cellulare, lo sviluppo delle cellule immunitarie, promuovendo l'adesione e la motilità dei fibroblasti, facilitando il **rimodellamento** e la **riparazione tissutale**;

- durante la fase di **rimodellamento**, vengono ottimizzati i processi riparativi che portano a ricostruire la **citoarchitettura** del tessuto prima leso, quando il processo arrivi alla completa **restituito ad integrum**. La fase proliferativa prelude al rimodellamento. In effetti, è costituita da un insieme di complesse risposte che richiede un rimodellamento della ECM e del citoscheletro, cascata di segnali, regolazione cellulare, per indurre la migrazione e la proliferazione dei fibroblasti e dei cheratinociti. Infatti, un altro meccanismo con cui frammenti di acido ialuronico sono capaci di legarsi ai monociti, cellule dendritiche, e linfociti è **attivando i Toll-like receptors** (TLR) come il TLR2 e il TLR4 attraverso cui suscitano un'azione pro-infiammatoria. In questo modo Il LMW-HA inizialmente inibisce l'attività dei fibrociti per consentire la migrazione delle cellule deputate alla risposta infiammatoria ed evitare fenomeni di infezione. Successivamente l'HA con un LMW induce la risposta infiammatoria aiutando la differenziazione e stimolando la produzione di IL-6, TNFα e IL-1β. Ulteriori studi hanno indagato sulla capacità dell'HA di attivare anche i cheratinociti portando alla produzione di β**-defensina**, molecola dotata di attività antibatterica generalmente rilasciata quando vi è una lesione della pelle e di conseguenza un'assenza dello strato corneo, mostrando una **buona attività batteriostatica** sia contro i Gram positivi che contro i Gram negativi, controllando la proliferazione della microflora nel sito della lesione (Gariboldi et al 2008; Ghazi et al 2012).

Acido ialuronico: indicazioni cliniche

Alla luce di tutte queste **evidenze**, negli ultimi anni ha suscitato grande interesse **l'impiego clinico di acido ialuronico** a bassissimo peso molecolare **sia in ambito urologico per il trattamento delle cistiti ricorrenti di natura batterica e non, e per il trattamento dell'incontinenza urinaria da sforzo** nell'uomo e nella donna (Minozzi et al 2011), **sia in ambito ginecologico per il trattamento delle affezioni vaginali di qualunque origine e natura, ma specialmente ad eziologia disendocrina, post-menopausale** (Bachmann et al 2000).

Diversi studi effettuati su donne per il trattamento topico di manifestazioni quali **prurito, bruciori, dispareunia, secchezza** dovuti ad alterazioni morfologiche a carico della mucosa vaginale o a trattamenti fisici quali laser terapia, crioterapia, DTC, radioterapia, o ancora in seguito alla mancanza di estrogeni nelle donne in fase di menopausa, hanno dimostrato come **l'uso topico di ovuli contenenti LMW-HA** (~290 kDa) costituisca

un valido aiuto per il trattamento a breve e lungo termine di tali problematiche.

Un primo studio è stato effettuato su 150 donne alle quali è stato somministrato un ovulo contenente **5 mg di acido ialuronico** con peso molecolare di **~290 kDa**, la sera per 14 giorni e poi a giorni alterni per altri 14 giorni (Costantino et al 2008). Le donne sono state poi sottoposte a esami specialistici attraverso vulvoscopia, vaginoscopia, analisi delle tube e della cervice oltre che alla segnalazione tramite VAS della sintomatologia algica classica. Alla fine dello studio sia oggettivamente che soggettivamente le pazienti hanno mostrato **beneficio dall'uso di HA a bassissimo peso molecolare**. Il miglioramento era evidente già dopo i primi 14 giorni di trattamento, per poi avere una risoluzione completa dei disturbi alla fine del trattamento nella quasi totalità (83%) delle pazienti trattate.

Un altro studio ha riguardato il trattamento delle lesioni causate da radioterapia nel tumore alla cervice con ovuli contenenti HA a bassissimo peso molecolare. Lo studio, effettuato su 45 donne sottoposte a cicli di radioterapia e brachiterapia, alle quali sono state effettuate delle biopsie prima e dopo la somministrazione di ovuli di HA a bassissimo peso molecolare, ha portato alla completa risoluzione di fenomeni quali **infiammazioni, mucositi, sanguinamenti e dolore** dopo il trattamento con acido ialuronico (Dinicola et al 2014).

Per le sue diverse caratteristiche e per le molteplici funzioni svolte, anche la supplementazione orale di HA può risultare utile per il trattamento a lungo termine di disturbi dell'**apparato genito-urinario**, soprattutto nei soggetti in cui non è più possibile ristabilire una corretta presenza di acido ialuronico a causa dell'avanzare dell'età. È necessario però comprendere quale acido ialuronico sia in grado di attraversare l'epitelio intestinale ed essere assorbito. A tale scopo, uno studio condotto sulla sua capacità di attraversare l'epitelio intestinale ha dimostrato come **solo un LMW-HA con un peso molecolare inferiore o uguale a 5kDa riesca ad attraversare più facilmente la barriera intestinale, e che l'incremento è proporzionale alla sua concentrazione** (**Fig. 2**).

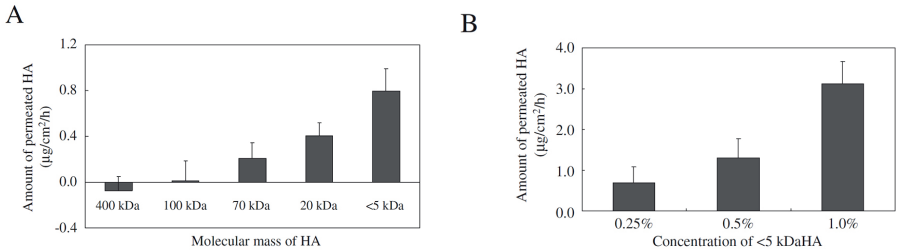

Fig. 2 Flusso transepiteliale dell'HA ai diversi pesi molecolari (A); flusso transepiteliale dell'HA <5 kDa alle diverse concentrazioni (B)

Lo studio è stato effettuato utilizzando un modello di cellule epiteliali intestinali monostratificate chiamate Caco-2 e HA a diverso peso molecolare di 100, 70, 20 e <5 kDa; l'indagine ha chiarito anche quale sia il meccanismo di trasporto che regola il passaggio attraverso la barriera intestinale (Hisada et al 2008).

Il passaggio avviene infatti senza l'impiego di energia, attraverso le "**tight junctions**", per diffusione paracellulare. Tale risultato è stato confermato dall'aggiunta alla coltura cellulare di due sostanze, l'IFN-γ e la citocalasina B, conosciute per la loro capacità di aumentare la diffusione paracellulare passiva per alterazione del citoscheletro cellulare con conseguente aumento della distanza tra le giunzioni cellulari.

I risultati hanno mostrato che in presenza di queste sostanze il flusso di permeabilità dell'HA a PM <5 kDa aumentava. Questa indagine ha inoltre messo in evidenza che **la permeabilità dell'HA è maggiore quando quest'ultimo è costituito da soli 4 monomeri**, confermando ulteriormente che **più sono piccoli i frammenti di acido ialuronico maggiore è il flusso transepiteliale intestinale**. A conferma di questi studi, recenti tecnologie hanno messo a disposizione un acido ialuronico con un peso molecolare bassissimo a 1500-2500 Da (VLMW-HA) che garantisce un prodotto ad **elevata biodisponibilità** (Minozzi et al 2009). Il suo profilo di assorbimento plasmatico mostra infatti come dopo due ore dall'ingestione dell'acido ialuronico, la sua presenza nel sangue aumenti e il picco venga raggiunto all'incirca dopo 12 ore, e come la sua presenza venga mantenuta anche a distanza di 36 ore dalla sua somministrazione (**Fig. 3**).

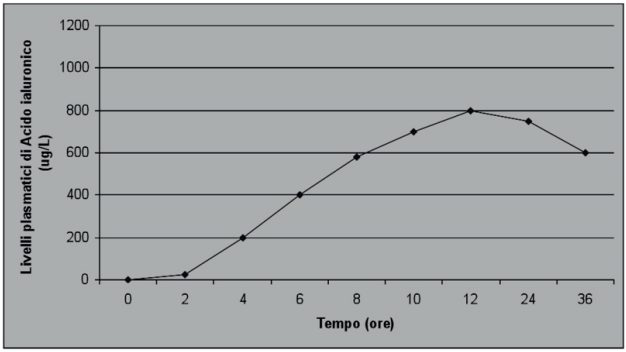

Fig. 3 Profilo di assorbimento dell'acido ialuronico a basso peso molecolare (1500-2500 Da) nell'organismo

Una volta entrato nell'organismo l'HA verrà distribuito raggiungendo i vari distretti dell'organismo che necessitano di un maggiore apporto di tale sostanza. A tale proposito, studi che hanno riguardato la somministrazione orale di acido ialuronico per il trattamento di problemi vaginali quali l'atrofia vaginale in donne in età peri-menopausale, hanno mostrato risultati molto promettenti, mostrando come **l'acido ialuronico a bassissimo peso molecolare sia in grado di rallentare il naturale processo di invecchiamento dei tessuti vulvari e vaginali e di aumentare la loro naturale idratazione, protezione e riparazione in modo efficace e sicuro** (La Galia et al 2014). La supplementazione con HA per via orale porta infatti a un miglioramento dell'epitelio vaginale che, dopo l'impiego del VLMW-HA per via orale per un periodo di 3 mesi, risulta molto più alto, ben stratificato, con una lamina propria più densa e uno strato cheratinizzato (**Fig. 4**).

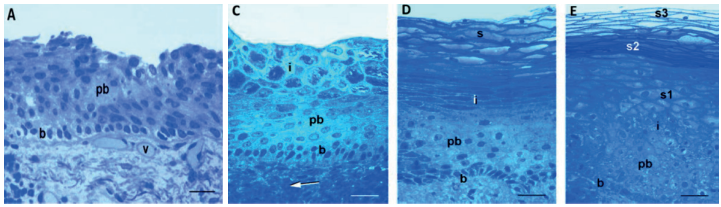

Fig. 4 Epitelio vaginale prima del trattamento (A) e dopo trattamento con acido ialuronico a bassissimo peso molecolare (1500-2500 Da) (C,D,E)

Conclusioni

L'uso di acido ialuronico può costituire dunque un ulteriore strumento terapeutico nelle disfunzioni epiteliali e mucose della postmenopausa. E' di particolare interesse sia per un'integrazione con le terapie ormonali sostitutive, quando appropriate, sia da solo, quando l'uso della terapia ormonale sia controindicato o non desiderato.

L'ulteriore approfondimento delle sue caratteristiche farmacologiche e cliniche potrà consentire di affinarne l'uso per migliorare la salute e la qualità della vita delle donne, anche dopo la menopausa.

Bibliografia

- Bachmann, G. A., Nevadunsky, N. S. (2000). Diagnosis and Treatment of Atrophic Vaginitis. Am. Fam. Physician, 61(10), 3090-3096.
- Costantino, D., Guaraldi, C. (2008). Effectiveness and safety of vaginal suppositories for the treatment of the vaginal atrophy in postmenopausal women: an open, non-controlled clinical trial. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci., 12(6), 411-6.
- Dianhua, J., Liang, J., Noble, P. W. (2011). Hyaluronan as an Immune Regulator in Human Diseases. Physiol. Rev., 91, 221–264.
- Dinicola, S., Pasta, V., Costantino, D. et al (2014). Hyaluronic Acid and Vitamins Are Effective in Reducing Vaginal Atrophy in Women Receiving Radiotherapy. Submitted for publication.
- Gariboldi, S., Palazzo, M., Zanobbio, L. et al. (2008). Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Increases the Self-Defense of Skin Epithelium by Induction of b-Defensin 2 via TLR2 and TLR4 J. Immunol., 181, 2103-2110.
- Ghazi, K., Deng-Pichon, U., Warnet, J. M. et al. (2012). Hyaluronan Fragments Improve Wound Healing on In Vitro Cutaneous Model through P2X7 Purinoreceptor Basal Activation: Role of Molecular Weight. PLOS One, 7(11):e48351.
- Giepmans, B. N. G., Van IJzendoorn, S. C. D. (2009). Epithelial cell–cell junctions and plasma membrane domains. Biochimica et Biophysica Acta, 1788, 820-831.
- Hisada, N., Satsu, H., Mori, A. et al. (2008). Low-Molecular-Weight Hyaluronan Permeates through Human Intestinal Caco-2 Cell Monolayers via the Paracellular Pathway. Biosci. Biotechnol. Biochem., 72(4), 1111-1114.
- La Galia, T., Micali, A., Puzzolo, D. et al. (2014). Oral Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in the Treatment of Atrophic Vaginitis. Intern. J. Clin. Med., 5, 617-624.
- Laurent, T. C., Laurent, U. B. G., Fraser, J. R. E. (1996). The structure and function of hyaluronan: An overview. Immunol. Cell Biol., 74, A1-A7.
- Maharjan, A. S., Pilling, D., Gomer, R. H. (2011). High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Differentially Regulate Human Fibrocyte Differentiation. PLOS One, 6(10):e26078.
- Minozzi, M., Costantino, D., Guaraldi, C. (2009). Acido Ialuronico Per Via Orale Nel Trattamento Della Distrofia Vaginale Nelle Pazienti In Post-Menopausa Fitoterapia ed Integratori in Ostetricia e Ginecologia, 1-7.
- Minozzi, M., Costantino, D., Guaraldi, C. (2011). Valutazione dell'efficacia del trattamento dell'incontinenza urinaria da stress con acido ialuronico per via orale: impatto sulla qualità della vita. PHYTOGYN;Vol II – n. 1.
- Necas, J., Bartosikova, L., Brauner, P. et al. (2008). Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. Vet. Med., 53(8), 397-411.
- Tang, V. W., Goodenough, D. A. (2003). Paracellular Ion Channel at the Tight Junction. Bioph. J., 84, 1660-1673.

Alessandra Graziottin
(a cura di)

ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA

MENOPAUSA PRECOCE:
dal dolore alla salute

MILANO - 27 MARZO 2015

CORSO ECM

Fondazione Alessandra Graziottin
per la cura del dolore nella donna Onlus
www.fondazionegraziottin.org

PROGRAMMA

08.00 - 08.45	Registrazione dei partecipanti
08.45 - 09.00	**Introduzione e obiettivi del corso** *Alessandra Graziottin (Milano)* *Anna Maria Paoletti (Cagliari)*
09.00 - 09.30	**Lettura inaugurale** **La menopausa precoce nell'adolescente** *Vincenzina Bruni (Firenze)*
09.30 - 11.00	**SIMPOSIO:** **MENOPAUSA PRECOCE, ORMONI SESSUALI E NEUROBIOLOGIA** *Moderatori: Giovanni Biggio, Vincenzina Bruni, Mario Meroni*
09.30 - 09.50	**Menopausa precoce iatrogena e comorbilità, sessuali e non** *Alessandra Graziottin (Milano)*
09.50 - 10.10	**Steroidi sessuali e neurobiologia del cervello femminile** *Giovanni Biggio (Cagliari)*
10.10 - 10.30	**Menopausa precoce, insonnia, ansia e depressione** *Claudio Mencacci (Milano)*
10.30 - 11.00	**Discussione**
11.00 - 11.30	**Coffee break**
11.30 - 12.30	**SIMPOSIO:** **MENOPAUSA PRECOCE IATROGENA, SALUTE GENITALE E FERTILITÀ** *Moderatori: Vincenzina Bruni, Anna Maria Paoletti, Eleonora Porcu*
11.30 - 11.50	**Menopausa precoce e salute vulvovaginale** *Filippo Murina (Milano)*
11.50 - 12.10	**Menopausa precoce e fertilità, dalla crioconservazione all'ovodonazione** *Eleonora Porcu (Bologna)*
12.10 - 12.30	**Discussione**
12.30 - 13.45	**SIMPOSIO:** **MENOPAUSA PRECOCE, SALUTE OSTEOARTICOLARE E DOLORE** *Moderatori: Marco Gambacciani, Maria Adele Giamberardino, Filippo Murina*
12.30 - 12.50	**Sarcopenia: diagnosi e prospettive terapeutiche** *Anna Maria Paoletti (Cagliari)*
12.50 - 13.10	**Menopausa precoce e artrosi aggressiva** *Alessandra Graziottin (Milano)*
13.10 - 13.30	**Menopausa precoce, vitamina D, salute ossea, e non solo** *Marco Gambacciani (Pisa)*
13.30 - 13.45	**Discussione**
13.45 - 14.30	**Lunch**

14.30 - 16.10	**SIMPOSIO:** **MENOPAUSA PRECOCE: LE VULNERABILITÀ EMERGENTI** *Moderatori: Claudio Crescini, Alessandra Graziottin, Vincenzo Stanghellini*
14.30 - 14.50	**Ormoni sessuali e salute gastrointestinale: impatto della menopausa precoce** *Vincenzo Stanghellini (Bologna)*
14.50 - 15.10	**Menopausa precoce e vulnerabilità al dolore: basi fisiopatologiche e implicazioni cliniche** *Maria Adele Giamberardino (Chieti)*
15.10 - 15.30	**Menopausa precoce, rischio metabolico e salute cardiovascolare** *Marco Gambacciani (Pisa)*
15.30 - 15.50	**Menopausa precoce e problematiche urologiche (D-mannosio)** *Daniele Grassi (Modena)*
15.50 - 16.10	**Discussione**
16.10 - 16.30	**Coffee break**
16.30 - 18.30	**SIMPOSIO:** **MENOPAUSA PRECOCE E TERAPIE, SOSTITUTIVE E NON, A LUNGO TERMINE** *Moderatori: Franca Fruzzetti, Fabio Landoni, Tommaso Simoncini*
16.30 - 16.50	**Estroprogestinici verso ormoni bioidentici: quando, a chi e perché** *Franca Fruzzetti (Pisa)*
16.50 - 17.10	**DHEA, testosterone: il ruolo degli androgeni dopo menopausa precoce** *Tommaso Simoncini (Pisa)*
17.10 - 17.30	**Menopausa precoce: il ruolo della psicoterapia** *Chiara Micheletti (Milano)*
17.30 - 17.45	**Acido ialuronico: implicazioni per la salute della donna** *Claudio Gustavino (Genova)*
17.45 - 18.00	**Ruolo degli integratori in post menopausa precoce** *Dania Gambini (Milano)*
18.00 - 18.30	**Discussione**
18.30	**Conclusioni e Valutazioni ECM**

INDICE

Acido ialuronico: aspetti farmacologici e clinici pag. 115

Nuovi sviluppi della diagnosi prenatale: implicazioni cliniche, limiti attuali, prospettive future pag. 124

Acido alfa lipoico: farmacologia e indicazioni cliniche pag. 131

Palmitoiletanolamide: ruolo endogeno, profilo farmacologico ed evidenze sull'efficacia clinica pag. 147

Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vagina pag. 161

Estriolo: profilo farmacologico e clinico con focus sulla vescica pag. 181

Estradiolo e drospirenone per il trattamento di sintomi e segni menopausali. Evidenze farmacologiche e cliniche pag. 193