

Pharmanutrition and Functional Foods

TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO

ORGANO UFFICIALE

SINut
Società Italiana di Nutraceutica

Ginecologia pratica e percezione dei disturbi perimenopausali: risultati in una survey condotta su specialisti italiani

Dr. Antonio Canino

*Specialista in ostetricia e ginecologia,
dirigente medico unità operativa ostetricia e ginecologia,
ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano*

Pharmanutrition and Functional Foods

Anno I, Suppl. 1 al N. 2, 2016
TRIMESTRALE DI AGGIORNAMENTO SCIENTIFICO
Registrazione presso Tribunale di Milano N. 93 del 23/03/2016

EDITORE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche
Via Morimondo, 26 - 20143 Milano
Tel. 02 58118054 - Fax 02 8322004
redazione@edizionisinergie.com
www.edizionisinergie.com

DIRETTORE RESPONSABILE Mauro Rissa (Milano)

DIRETTORE SCIENTIFICO Arrigo F.G. Cicero (Bologna)

COORDINATORE EDITORIALE Alessandro Colletti (Bologna)

BOARD SCIENTIFICO Maria Antonietta Bianchi (Varese)
Davide Grassi (L'Aquila)
Enzo Grossi (Milano)
Fabrizio Muratori (Como)
Maria Letizia Petroni (Rimini)
Gianluca Scuderi (Roma)
Sauro Vittori (Camerino)

SEGRETERIA DI REDAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

IMPAGINAZIONE SINERGIE S.r.l., Edizioni Scientifiche

STAMPA Galli Thierry Stampa S.r.l.
Via Caviglia, 3 - 20139 Milano

TIRATURA 4.800 copie

Ginecologia pratica e percezione dei disturbi perimenopausali: risultati in una survey condotta su specialisti italiani

Dr. Antonio Canino

Specialista in ostetricia e ginecologia, dirigente medico unità operativa ostetricia e ginecologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda - Milano

RAZIONALE

La menopausa, pur rappresentando un fenomeno del tutto fisiologico, è in grado di incidere sfavorevolmente sulla qualità di vita della donna, in quanto può associarsi alla comparsa di disturbi non sempre tollerati. Il disturbo più frequente è il flushing, talvolta associato ad iperidrosi, tachicardia, astenia, vertigini e nausea. Il progressivo esaurirsi della produzione endogena di estrogeni altera l'equilibrio ormonale che ha accompagnato la donna durante l'età fertile: provoca disturbi e malesseri e attenua quel "privilegio biologico" che l'aveva protetta da molte malattie. Gli estrogeni e il progesterone influiscono infatti su tutto l'organismo e su numerosi processi vitali: il sistema nervoso centrale, l'apparato cardiovascolare, il metabolismo glico-lipidico, il turn-over osseo, lo stato di tonicità ed idratazione di pelle e mucose [1].

Tra le opzioni terapeutiche a disposizione, la terapia ormonale sostitutiva, che prevede di assumere un estrogeno di sintesi a basso dosaggio associato ad un progestinico, rappresenta la terapia di riferimento in menopausa. Nonostante milioni di donne assumano oggi la terapia sostitutiva, l'argomento dei rischi e benefici di queste cure è ancora oggetto di accese discussioni negli ambienti scientifici e nella pratica medica d'ogni giorno [2]. Ne consegue che per mol-

te donne in menopausa le terapie non farmacologiche possono essere la scelta migliore in ragione delle specifiche proprietà dei diversi rimedi naturali [3]. Fra questi è utile ricordare il resveratrolo, le vitamine D3 e K2, e l'inositolo.

In questo contesto, l'obiettivo del "Progetto Migliorare" è la condivisione delle esperienze di un board di Specialisti Ginecologi sulla gestione non farmacologica dei disturbi menopausali attraverso la realizzazione di una Survey al fine di sviluppare un position paper sulla tematica.

METODI

In una prima fase (Fase 1 - T₀) lo Specialista Ginecologo che entra a far parte del Board Scientifico condivide il percorso che il Responsabile Scientifico propone quale obiettivo di valutazione clinico/terapeutica ed individua un campione di almeno 15 donne con disturbi menopausali di recente insorgenza che, dopo una iniziale valutazione mediante questionario a risposta multipla finalizzato a valutare l'intensità dei disturbi e l'impatto sulla qualità di vita, hanno ricevuto la prescrizione di un intervento non farmacologico basato sui nutraceutici sopra indicati. I dati registrati sono stati inseriti dallo Specialista Ginecologo su piattaforma web in modo anonimo

in modo da permetterne l'ingresso senza limiti di accessi, il salvataggio delle informazioni inserite ad ogni accesso, la modifica dei dati inseriti e l'archiviazione della scheda una volta concluso il percorso di fase 1, in attesa dell'inizio della fase 2 di progetto a 3 mesi di distanza.

Nella seconda fase (Fase 2 - T₁) a distanza di 3 mesi dall'arruolamento lo Specialista ha sottoposto le donne, a cui ha prescritto il trattamento non farmacologico, ad una nuova valutazione mediante questionario, al fine di valutare gli effetti del trattamento basato sui nutraceutici sopra indicati. Nel secondo questionario era prevista la presenza di alcune domande di controllo rispetto al primo questionario al fine di verificare la significatività e l'attendibilità delle risposte ottenute.

Infine, nella Fase 3, il responsabile scientifico, sulla base dei dati registrati in forma anonima attraverso la Survey ha realizzato l'analisi statistica e critica complessiva dei dati stessi, qui di seguito riportata.

RISULTATI

Alla baseline sono state raccolte 576 schede.

Alla fine del trattamento le donne che lamentavano più episodi di flushing quotidiani si erano ridotte del 75%, portando alla riduzione totale degli episodi registrati, ed una conseguente redistribuzione sulle pazienti che avevano meno di un episodio al giorno (Figura 1). Per quanto riguarda l'affaticabilità, dall'inizio alla fine del trattamento nelle donne che lamentavano astenia lieve o inesistente raddoppiava, mentre in quelle con astenia intensa o molto intensa si riduceva ancora una volta del 75% (Figura 2).

Uno dei risultati più interessanti riguarda la percezione di capacità di concentrazione nelle 4 settimane precedenti l'inizio dell'intervento: la percentuale di donne che ritenevano che col trattamento fosse migliorata era aumentata di 10 volte (Figura 3).

Le donne che si erano sentite irritabili la settimana prima dell'inizio dell'intervento erano il 35% e diventavano il 7,5% a fine studio (Figura 4).

La prevalenza di donne che avevano lamentato fenomeni amnesici frequenti nella settimana precedente la baseline ed in quella precedente la fine dell'intervento si erano ridotte dell'80% (Figura 5).

Le donne che lamentavano scarsa iniziativa nella settimana precedente la baseline si sono ridotte dal 57% al 45%.

Valutando la variazione nella percezione di discomfort addominale nelle settimane precedenti la baseline o la fine dello studio, si è notato che la percentuale di donne che lamentavano fastidi una o più volte al giorno passava dal 33% al 18%, mentre quelle che lamentavano disturbi 1 o meno volte alla settimana passavano dal 10 al 60% (Figura 6).

Variatione nella frequenza di episodi di flushing alla baseline e dopo l'intervento

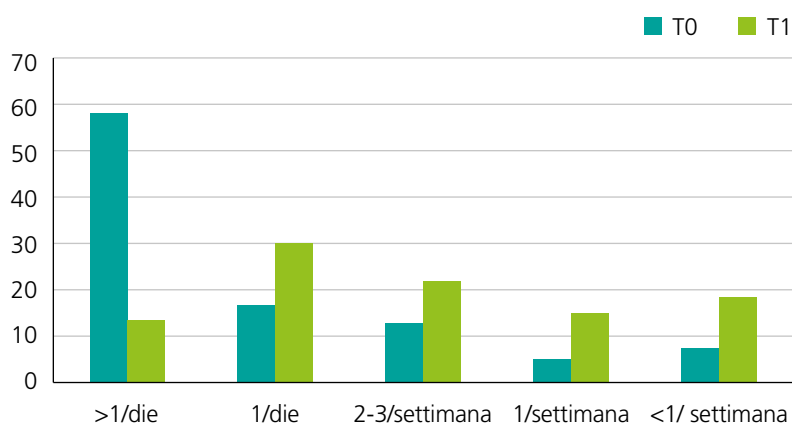


Fig. 1

DISCUSSIONE

I risultati ottenuti, per quanto basati su rilievi soggettivi, sono particolarmente positivi e supportano l'impiego di nutraceutici con attività specifica sulla

sindrome menopausale per attenuarne la sintomatologia.

I risultati ottenuti erano attesi sulla base delle specifiche proprietà dei nutraceutici impiegati nell'approccio parafarmacologico testato in questo progetto.

In particolare, il resveratrolo (3,5,4'-tri-idrossi-trans-stilbene) è un fitoestrogeno polifenolico particolarmente concentrato nell'uva rossa ed è stato per decenni considerato il responsabile del così detto "paradosso francese", ovvero quel fenomeno epidemiologico per cui a parità di altri fattori di rischio i francesi, buoni consumatori di vino rosso, sembravano avere pari eventi cardiovascolari di popolazioni con diete globalmente meno ricche di grassi. Come polifenolo è dotato di potente azione antiossidante, mentre come fitoestrogeno agisce da debole agonista dei recettori per gli estrogeni con conseguente attenuazione dei fenomeni soggettivamente più fastidiosi legati al periodo perimenopausale [4].

Sempre studi preclinici supportano l'ipotesi che il resveratrolo possa incrementare la longevità cellulare proteggendo il DNA dalla degradazione, modulando il pathway delle sirtuine (istoni deacetilasi di classe III). Questo fenomeno sembra particolarmente evidente a livello dell'apparato neurologico [5] e cardiovascolare [6].

Intensità percepita dell'affaticabilità alla baseline e post-intervento

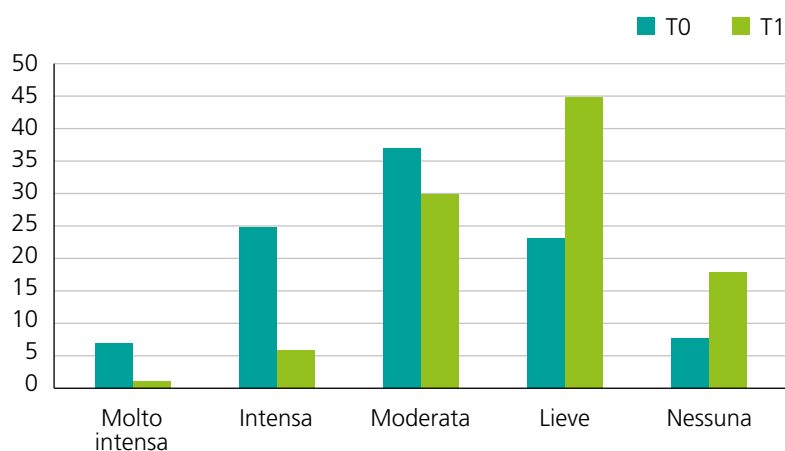


Fig. 2

Capacità percepita di concentrarsi nelle ultime 4 settimane precedenti la baseline ed alla fine dell'intervento

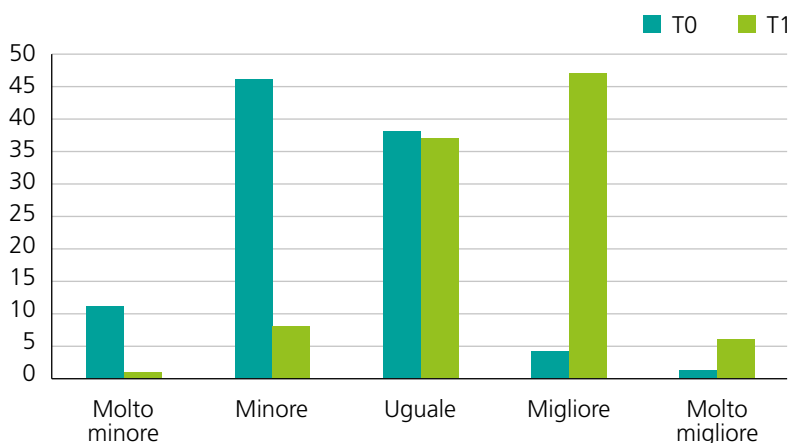


Fig. 3

Sempre tramite l'attivazione della sirtuina 1, importante mediatore della regolazione dell'omeostasi energetica cellulare e della biogenesi mitocondriale, mima l'effetto della restrizione calorica inducendo un'accelerazione del metabolismo, facilitando il calo ponderale (Figura 2) [7] ed aumentando la sensibilità all'insulina [8], basi fondamentali per contrastare l'incidenza di sindrome metabolica, che interessa attualmente circa il 25-30% delle donne adulte in Italia. Questi effetti potrebbero di conseguenza avere un effetto positivo su di un'altra condizione clinica altamente incidente nella donna in post-menopausa e spesso associata a sindrome metabolica: la steatosi epatica non alcolica [9].

Infine il resveratrolo ha (*in vitro*) proprietà osteogeniche ed osteoinduttive che possono essere particolarmente utili nel periodo perimenopausale per rallentare l'instaurarsi di fenomeni osteoporotici [10].

Il principale limite nell'impiego clinico del resveratrolo è la sua scarsissima biodisponibilità, associata al fatto che le molecole che raggiungono il circolo ematico vengono rapidamente metabolizzate a livello epatico in composti glicuronati e solfanati, generalmente inattivi e facilmente eliminabili per via renale [11]. Per ovviare a questo limite si può aumentare la biodisponibilità del resveratrolo combinandolo con principi attivi speci-

fici. In primis, si può facilitarne l'avvicinamento alle tight junctions intestinali con agenti mucolitici come l'N-acetil-cisteina, quindi facilitarne l'interazione con le tight junctions con molecole come il chitosano

Percezione del grado di irritabilità nella settimana precedente la baseline e la fine dell'intervento

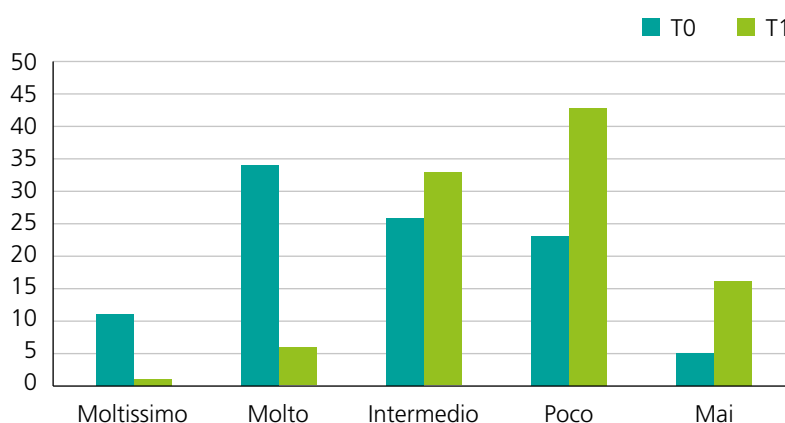


Fig. 4

Prevalenza di sintomi amnesici nella settimana precedente la baseline ed alla fine dell'intervento

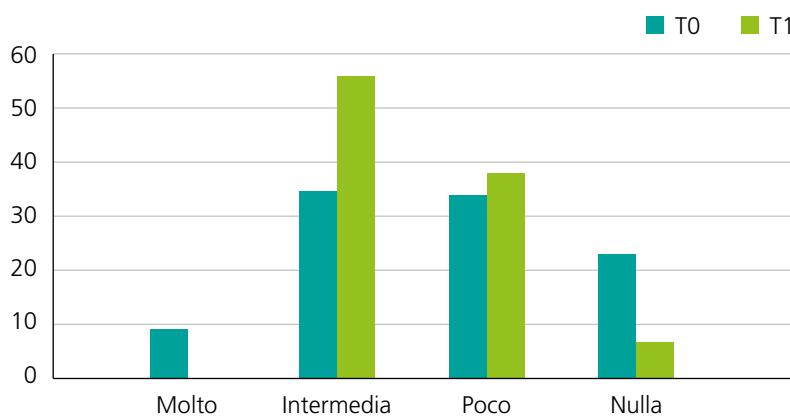


Fig. 5

Percezione di discomfort addominale nelle settimane precedenti la baseline ed alla fine dello studio

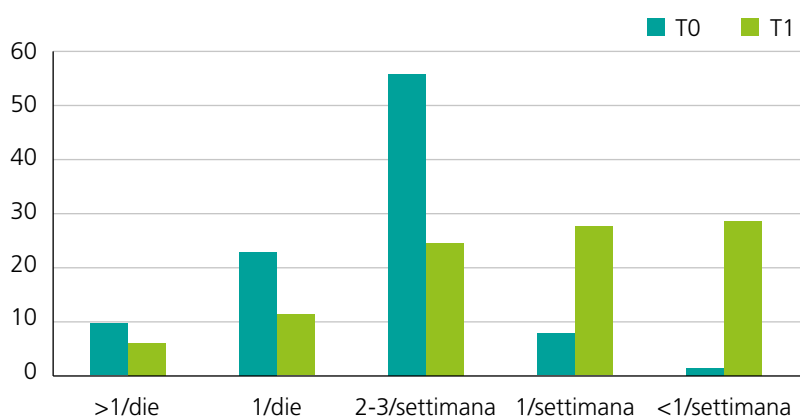


Fig. 6

modulatore del tono dell'umore, in particolare di quello depressivo [15], potenzialmente utile nelle donne che vivono male la fase di cambiamento dalla fase pre- alla fase post-menopausale.

La vitamina K2 o menofillone svolge nel corpo umano almeno due principali funzioni fra di loro correlate. La prima consiste nel preservare l'organismo dalla formazione di depositi ectopici (= extraossei) di calcio, ed in particolare a livello dei vasi arteriosi, riducendo il rischio di calcificazione e quindi di irrigidimento dei vasi stessi (Figura 3) [16].

D'altro lato la vitamina K2 favorisce il deposito del calcio ove desiderato, svolgendo azioni antiosteoporotiche, dimostrate in donne in post-menopausa in diversi trials clinici controllati [17]. Una recente metanalisi, condotta su 19 studi clinici controllati per un totale di 6789 pazienti coinvolti, mostra come nelle donne osteoporotiche la supplementazione di Vitamina K2 aumenti in modo significativo la densità ossea vertebrale [18].

Per assumere una dose utile di vitamina K2 con gli alimenti sarebbe necessario consumare 4 kg di carne, 5 litri di latte o yogurt interi, o 6 rossi di uovo, con conseguenti sbilanciamenti dietologici, potenzialmente gravi. I formaggi, specie stagionati, possono invece fornire la quantità desiderata di Vitamina K2 per dosi di 60-80 gr/die, essendo comunque fonti importanti di sodio, calorie e grassi saturi, con un potenziale impatto negativo su colesterolemia, pressione arteriosa, peso corporeo e rischio cardiovascolare. Da queste considerazioni si rende necessaria una supplementazione.

Il deficit di vitamina D è particolarmente frequente nella donna in post-menopausa ed una supplemen-

[12]. Poi si può sollecitare la parziale disorganizzazione delle tight junctions con piccole dosi di piperina estratta dal pepe nero, rendendole quindi più permeabili al resveratrolo [13]. Quindi il passaggio del resveratrolo fra le tight junctions può essere ulteriormente facilitato con agenti tensioattivi come il polisorbato. Infine, la biodisponibilità può essere migliorata inibendo i meccanismi fisiologici di controespulsione intestinale legati alla glicoproteina-P impiegando inibitori naturali di questa proteina come i semi di pompelmo.

L'inositolo è un poliolo carbociclico, presente in maggior concentrazione in numerosi cereali, nella frutta secca, in agrumi e meloni ed arance.

Nella donna in post-menopausa studi clinici controllati hanno dimostrato che la supplementazione con inositolo migliora diversi parametri correlati con la sindrome metabolica, ed in particolare l'insulino-resistenza, la pressione arteriosa, la trigliceridemia ed i livelli plasmatici di colesterolo HDL [14].

Una recente metanalisi di studi clinici controllati suggerisce che l'inositolo possiede un blando effetto

tazione può rendersi necessaria per ottimizzare i valori plasmatici della vitamina D, al fine di preservare la massa ossea [19].

Ma i recettori per la vitamina D non sono esposti solo sugli osteoblasti, bensì anche su cellule immunitarie, vascolari, cardiache, pancreatiche, e neuroni. Infatti la vitamina D svolge un ruolo fondamentale in numerose funzioni fisiologiche fra le quali, particolarmente interessante nella fase perimenopausale, la modulazione di insulino-resistenza e pressione arteriosa, componenti principali della sindrome metabolica [20]. In particolare sembra chiaro che l'aumento dei livelli plasmatici di vitamina D si correla inversamente con l'incidenza di ipertensione arteriosa [21]. Una metanalisi di 7 studi clinici randomizzati che avevano arruolato 3.191 soggetti ha dimostrato

come la supplementazione di vitamina D possa avere effetti positivi sul tono dell'umore, riducendo significativamente sintomi depressivi [22]. Un'altra recente metanalisi di 30 studi clinici randomizzati che hanno coinvolto 5.615 soggetti ha peraltro dimostrato che la supplementazione di vitamina D può contribuire ad un miglioramento della qualità di vita percepita aumentando leggermente la forza muscolare [23].

CONCLUSIONE

Un trattamento parafarmacologico di breve-medio termine, basato su nutraceutici combinati, sembra associato ad un netto miglioramento della maggior parte dei sintomi soggettivi che le pazienti con sindrome menopausale lamentano alla prima visita ginecologica per questo disturbo.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Kransdorf LN, McNeil MA, Files JA, Jenkins MR. Women's health 2015: an update for the internist. *Cleve Clin J Med* 2015; 82(11): 759-64.
- 2 Roberts H, Hickey M. Managing the menopause: an update. *Maturitas* 2016; 86: 53-8.
- 3 Taylor M. Complementary and alternative approaches to menopause. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015; 44(3): 619-48.
- 4 Novelle MG, Wahl D, Diéguez C, Bernier M, de Cabo R. Resveratrol supplementation: Where are we now and where should we go? *Ageing Res Rev.* 2015; 21: 1-15.
- 5 Bastianetto S, Ménard C, Quirion R. Neuroprotective action of resveratrol. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(6): 1195-1201.
- 6 Cencioni C, Spallotta F, Mai A, Martelli F, Farsetti A, Zeiher AM, Gaetano C. Sirtuin function in aging heart and vessels. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Jan 9. pii: S0022-2828(14)00435-0.
- 7 de Ligt M, Timmers S, Schrauwen P. Resveratrol and obesity: Can resveratrol relieve metabolic disturbances? *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(6): 1137-1144.
- 8 Szkudelski T, Szkudelska K. Resveratrol and diabetes: from animal to human studies. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(6): 1145-1154.
- 9 Aguirre L, Portillo MP, Hijona E, Bujanda L. Effects of resveratrol and other polyphenols in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(23): 7366-80.
- 10 Tou JC. Resveratrol supplementation affects bone acquisition and osteoporosis: Pre-clinical evidence toward translational diet therapy. *Biochim Biophys Acta.* 2015; 1852(6): 1186-1194.
- 11 Erdogan CS, Vang O. Challenges in Analyzing the Biological Effects of Resveratrol. *Nutrients.* 2016; 8(6): E353.
- 12 Cho AR, Chun YG, Kim BK, Park DJ. Preparation of chitosan-TPP microspheres as resveratrol carriers. *J Food Sci.* 2014; 79(4): E568-76.
- 13 Johnson JJ, Nihal M, Siddiqui IA, Scarlett CO, Bailey HH, Mukhtar H, Ahmad N. Enhancing the bioavailability of resveratrol by combining it with piperine. *Mol Nutr Food Res.* 2011; 55(8): 1169-76.
- 14 Santamaria A, Giordano D, Corrado F, Pintaudi B, Interdonato ML, Vieste GD, Benedetto AD, D'Anna R. One-year effects of myo-inositol supplementation in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Climacteric.* 2012; 15(5): 490-5.
- 15 Mukai T, Kishi T, Matsuda Y, Iwata N. A meta-analysis of inositol for depression and anxiety disorders. *Hum Psychopharmacol.* 2014; 29(1): 55-63.
- 16 Flore R, Ponziani FR, Di Rienzo TA, Zocco MA, Flex A, Gerardino L, Lupascu A, Santoro L, Santoliquido A, Di Stasio E, Chierici E, Lanti A, Tondi P, Gasbarrini A. Something more to say about calcium homeostasis: the role of vitamin K2 in vascular calcification and osteoporosis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2013; 17(18): 2433-40.
- 17 Iwamoto J. Vitamin K2 therapy for postmenopausal osteoporosis. *Nutrients.* 2014; 6(5): 1971-80.
- 18 Huang ZB, Wan SL, Lu YJ, Ning L, Liu C, Fan SW. Does vitamin K2 play a role in the prevention and treatment of osteoporosis for postmenopausal women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Osteoporos Int.* 2015; 26(3): 1175-86.
- 19 Brincat M, Gambin J, Brincat M, Calleja-Agius J. The role of vitamin D in osteoporosis. *Maturitas.* 2015; 80(3): 329-32.
- 20 Prasad P, Kochhar A. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review. *Diabetes Metab Syndr.* 2015 Mar 6. pii: S1871-4021(15)00027-2.
- 21 Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: meta-analysis of 283,537 participants. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(3): 205-21.
- 22 Shaffer JA, Edmondson D, Wasson LT, Falzon L, Homma K, Ezeokoli N, Li P, Davidson KW. Vitamin D supplementation for depressive symptoms: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychosom Med.* 2014; 76(3): 190-6.
- 23 Beaudart C, Buckinx F, Rabenda V, Gillain S, Cavalier E, Slozman J, Petermans J, Reginster JY, Bruyère O. The effects of vitamin D on skeletal muscle strength, muscle mass, and muscle power: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(11): 4336-45.