

SALUTE VAGINALE DI DONNE IN POSTMENOPAUSA CON ASSUNZIONE DI UN NUTRACEUTICO CONTENENTE EQUOLO

S. Caruso, S. Cianci, V. Fava, A. Rapisarda, S. Cutello, A. Cianci

Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico-Chirurgiche, Servizio per la Menopausa, Gruppo di Ricerca in Sessuologia, Università degli Studi di Catania

INTRODUZIONE

L'atrofia vulvovaginale (VVA) in genere diventa clinicamente evidente pochi anni dopo l'inizio della menopausa; la secchezza vaginale e la dispareunia sono i sintomi maggiormente fastidiosi (Bachmann 1995). I cambiamenti riscontrabili obiettivamente e i sintomi soggettivi sono rilevati in circa il 25-50% di tutte le donne in post-menopausa (*The North American Menopause Society* 2013). L'intervento con estrogeni può essere utilizzato per migliorare la "salute vaginale", tuttavia non tutte le donne desiderano utilizzare la terapia ormonale, preferendo il trattamento con prodotti nutraceutici (Caruso et al 2017A). Il termine "nutraceutico" si riferisce a prodotti derivati da fonti alimentari che si prefiggono di offrire ulteriori vantaggi per la salute oltre alla funzione di base correlata al loro valore nutrizionale. I nutraceutici stanno acquisendo sempre maggiore approvazione per il trattamento dei disturbi della menopausa, particolarmente quando si sfrutta l'effetto sinergico di diverse sostanze naturali.

Gli isoflavoni sono in grado di ridurre i sintomi della menopausa nelle donne, tuttavia l'efficacia di questi agenti è risultata contraddittoria. L'equolo, agonista non-ormonale dei recettori β -estrogenici, è un metabolita della daidzeina, isoflavone della soia; esistono differenze interindividuali nella sua produzione metabolica da parte della flora batterica intestinale, infatti solamente il 30-50% degli individui sono in grado di convertire la daidzeina in equolo (Legette et al 2014). I prodotti nutraceutici più innovativi contengono equolo piuttosto che daidzeina, pertanto la variabile metabolica dei batteri intestinali viene superata.

Il farmaco testato contiene diversi principi attivi fitoterapici: per singola dose, 80 mg di soia fermentata di cui 10 mg di equolo; 10 mg di resveratrolo, caratterizzato da elevata attività antiossidante; 150 mg di quercetina che ha mostrato, in modelli sperimentali, evidenze di inibizione sull'adipogenesi; 178 mg di passiflora, la cui attività principale è quella di modulare i disturbi dell'umore e dell'ansia.

Alla luce di recenti dati di efficacia di questo multicomponente sulla qualità della vita in donne in perimenopausa (Caruso et al 2017A; Villa et al 2017), è stato eseguito uno studio in donne in postmenopausa per valutare gli effetti dell'equolo sul quadro sintomatologico vaginale.

MATERIALI E METODI

Lo studio è stato svolto presso il Servizio per la Menopausa, dal Gruppo di Ricerca in Sessuologia, Dipartimento di Chirurgia Generale e Specialità Medico-Chirurgiche, Scuola di Medicina dell'Università degli Studi di Catania.

Centoventisei (126) donne in post-menopausa naturale di età compresa tra 48 a 54 anni sono state invitate a partecipare alla sperimentazione. Le donne che hanno rifiutato di prendere nutraceutici sono state invitate a partecipare allo studio come gruppo di controllo (gruppo B). Il principale scopo dell'indagine è stato quello di studiare la differenza nel corso del tempo nell'ambito del gruppo che assumeva equolo (gruppo A).

Tutte le donne erano a ventiquattro mesi e fino a 3-6 anni dopo il loro ultimo periodo mestruale; questo corrisponde a +1b +1c delle fasi del processo di invecchiamento riproduttivo, classificazione secondo STRAW (*Stages of Reproductive Aging Workshop*) (Hale et al 2014).

Le donne con una storia di malattia tromboembolica, epatopatie, utilizzo di steroidi nei tre mesi precedenti o che avevano ricevuto fitoestrogeni entro 1 mese prima dell'inizio dello studio, sono state escluse. Inoltre sono state escluse le donne con un Indice di Massa Corporea di 35 kg/m² o superiore, con spessore endometriale ≥ 4 mm misurato mediante ecografia transvaginale prima dell'inizio dello studio e/o sanguinamento uterino anomalo, con storia di neoplasia ormono-dipendente, diabetiche, in terapia con antipertensivi/farmaci ipolipemizzanti o affette da patologie croniche.

Le donne con secchezza genitale, irritazione/bruciore/prurito della vulva o vagina, diminuita lubrificazione con disagio o dolore durante i rapporti sessuali, sono state incluse nello studio.

STRUMENTI

Per valutare l'effetto dell'equolo sull'epitelio vaginale, è stato utilizzato l'Indice di Maturazione Vaginale (*Vaginal Maturation Index, VMI*). L'indice quantifica cellule parabasali, intermedie e superficiali utilizzando la formula $VMI = [1 (\% \text{ cellule superficiali})] + [0,6 (\% \text{ cellule intermedie})] + [0,2 (\% \text{ cellule parabasali})]$ (Hustin e Van den Eynde 1977). Valori da 20 a 49, da 50 a 64 e da 65 a 100 significano rispettivamente una bassa, moderata o alta stimolazione estrogenica dell'epitelio vaginale.

In aggiunta al VMI, è stato misurato il pH vaginale inserendo una striscia test nella parete superiore della vagina. Un pH vaginale equivalente o superiore a 5.0 è stato associato a diminuita attività estrogenica; un pH tra 5 e 5.49 potrebbe essere indicativo di una lieve atrofia, un pH tra 5,5 e 6,49 di moderata atrofia e un pH maggiore di 6,5 di un'atrofia grave in assenza di infezione (Weber et al 2015).

L'Indice di Salute Vaginale (*Vaginal Health Index VHI*), che varia da 5 a 25, è stato utilizzato per studiare l'umidità vaginale, tipo/consistenza del fluido vaginale, l'elasticità complessiva, l'aspetto della mucosa vaginale e il pH vaginale; ciascuno di questi elementi è stato valutato su una scala da 1 (nessuno) a 5 (eccellente).

Inoltre, ogni donna ha ricevuto un diario per registrare quotidianamente gli eventi avversi (AE) durante l'utilizzo del nutraceutico specificando il tipo di AE (solo per il gruppo A) e riportare (per entrambi i gruppi) la frequenza mensile dell'attività sessuale e il livello di dispareunia utilizzando una scala di Likert, compresa tra 1 (mai/molto basso) e 5 (sempre/molto elevato).

Dopo la valutazione iniziale, a ogni donna del gruppo A è stata prescritta una compressa al giorno del multicomponente nutraceutico a base di equolo da assumere per via orale, per 8 mesi. Tutte le valutazioni sono state effettuate in corrispondenza del tempo basale (T0), al quarto (T1) e all'ottavo (T2) mese in entrambi i gruppi.

ANALISI STATISTICA

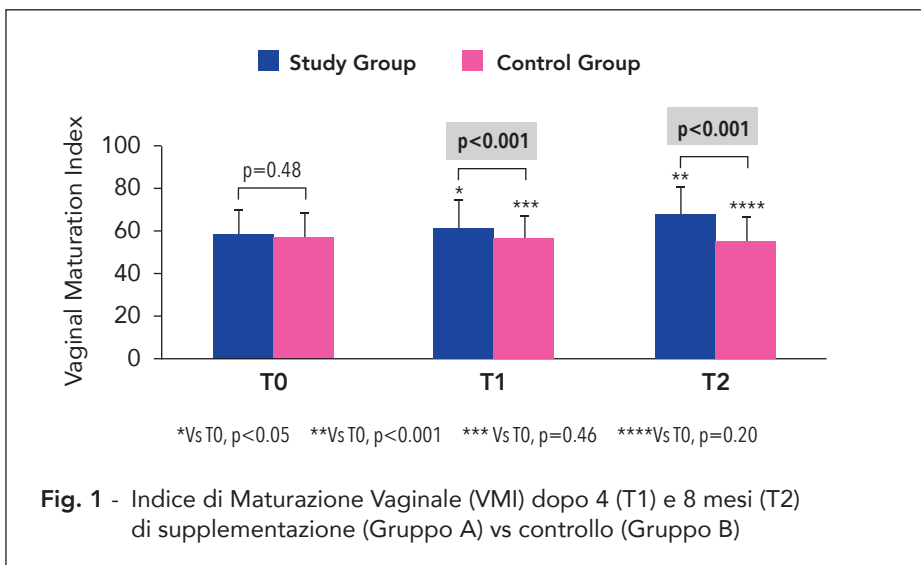
Il test t di Student è stato utilizzato per confrontare i valori infragruppo ottenuti al basale con quelli del follow-up per quanto riguarda VMI (Indice di Maturazione Vaginale), valori del pH vaginale e VHI (Indice della Salute Vaginale). Un t test bidirezionale per campioni indipendenti mediante ANOVA è stato usato per confrontare dati anagrafici intergruppo e dati clinici. Il risultato è stato ritenuto statisticamente significativo quando $p < 0,05$.

RISULTATI

All'arruolamento, 72 donne hanno accettato di utilizzare prodotti nutraceutici e hanno costituito il gruppo di studio (gruppo A). Le rimanenti 54 donne hanno rifiutato il trattamento e sono state invitate a partecipare allo studio come gruppo di controllo (gruppo B).

Tra le donne del gruppo A, 7 (9,7%) e 6 (8,3%) partecipanti sono state perse rispettivamente a T1 e T2; di conseguenza, 59 donne (81,9%) sono state incluse nell'analisi. Nel gruppo B, 9 (16,6%) e 10 (18,5%) partecipanti sono state perse rispettivamente a T1 e T2; pertanto, 35 donne (64,9%) hanno completato lo studio.

La **figura 1** riporta l'Indice di Maturazione Vaginale (VMI) di entrambi i gruppi. A T0, gruppo A e gruppo B mostravano rispettivamente 58 ± 8 e 57 ± 8 VMI ($p=0,48$), indicando una moderata stimolazione estrogenica dell'epitelio vaginale. A T1, le donne del gruppo A hanno avuto un miglioramento statisticamente significativo del loro VMI (62 ± 6 , $p < 0,05$), anche se è rimasto entro un moderato range di stimolazione estrogenica. A T2, VMI ha raggiunto una maggiore stimolazione estrogenica rispetto a T0 e T1 (68 ± 5 , $p < 0,001$). Al contrario, il



gruppo B non ha subito alcuna modifica del VMI durante gli 8 mesi dello studio (T1 vs T0, $p=0.46$; T2 vs T0, $p=0.20$).

La **figura 2** mostra il pH vaginale. A T0, il gruppo A ed il gruppo B avevano valori di pH di 5.1 ± 1.7 e 5 ± 1.6 ($P=1$). A T1 e T2, il gruppo A ha avuto rispettivamente una riduzione del pH fino a valori di 4.4 ± 1.3 e 4.1 ± 1.3 ($p<0,001$). Al contrario, il gruppo B subisce un incremento del pH a T1 ($p<0.05$) e a T2 ($p<0.007$).

La **figura 3** mostra l'Indice di Salute Vaginale (VHI). A T0, il gruppo A ed il gruppo B avevano distrofia vaginale (VHI 8 ± 2 , $p=1$). Il gruppo A ha avuto un miglioramento del VHI a T1 (13 ± 3 , $p<0,01$) e a T2 (16 ± 2 , $p<0,001$), rispetto a T0. D'altro canto, il gruppo B non ha avuto alcun miglioramento del VHI (T2 e T1 vs T0, $P=1$).

Per quanto riguarda l'analisi statistica intra- e intergruppo della dispareunia, le donne del gruppo A hanno avuto un miglioramento del dolore genitale a T2 (vs T0, $p<0,001$), ma non a T1 (vs T0, $P=0,06$). Tuttavia, le donne del gruppo B non ha avuto modifiche della dispareunia a T1 ($p=0.44$) e a T2 ($p=0,22$). La valutazione statistica intergruppo ha mostrato un miglioramento nelle donne del gruppo A rispetto a quelle del gruppo B a T1 ($p=0,04$) e a T2 ($p<0,001$).

Inoltre, al basale, la frequenza sessuale mensile dei gruppi A e B è stata di $2 \pm 0,5$ e $2 \pm 0,7$ ($p=1$). Non è cambiata a T1, $2 \pm 0,3$ e $2 \pm 0,6$ rispettivamente ($p=1$). Tuttavia, a T2 il gruppo A ha avuto un aumento dell'attività sessuale ($2,6 \pm 0,4$, $p<0,001$), mentre il gruppo B non si è modificato ($p=1$). Infine, a T0 lo spessore endometriale del gruppo A e del gruppo B era di $2,1 \pm 1,2$ mm e $2,0 \pm 1,4$ mm ($p=0.66$); alla fine dello studio è stato rispettivamente di $2,0 \pm 1,1$ mm ($p=0.62$) e 2.1 ± 1.3 mm ($p=0.73$).

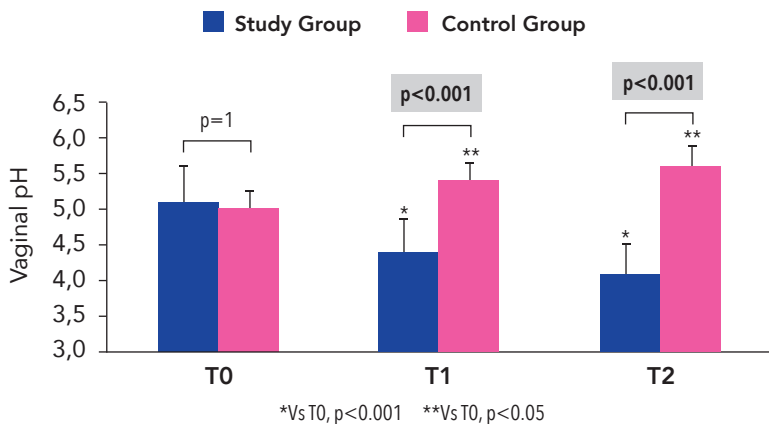


Fig. 2 - pH Vaginale dopo 4 (T1) e 8 mesi (T2) di supplementazione (Gruppo A) vs controllo (Gruppo B)

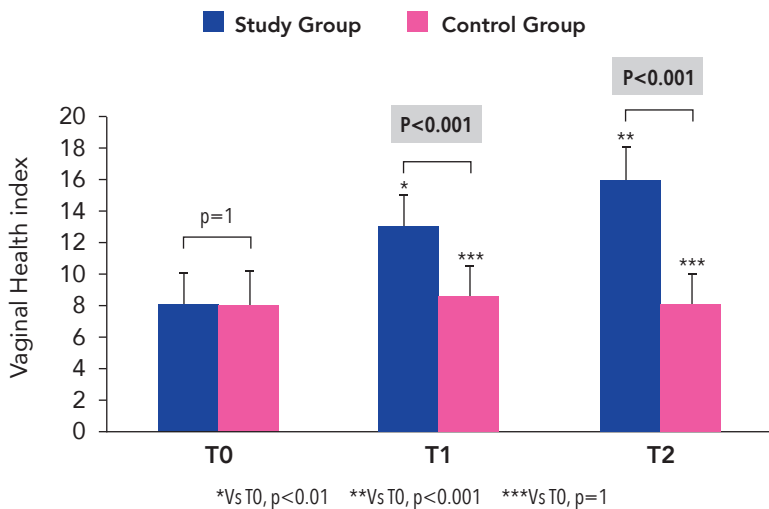


Fig. 3 - Vaginal Health Index (VHI) dopo 4 (T1) e 8 mesi (T2) di supplementazione (Gruppo A) vs controllo (Gruppo B)

DISCUSSIONE

Questo studio è stato il primo a valutare l'attività estrogenica dell'equolo sulla salute vaginale in donne in post-menopausa. Si è ottenuto un miglioramento del VMI dopo 4 e 8 mesi di assunzione del multicomponente nutraceutico. In aggiunta, è stata osservata una riduzione del pH vaginale. Questo quadro è stato correlato con un miglioramento del VHI.

Per quanto concerne la dispareunia, le donne hanno avuto un miglioramento dopo 8 mesi di assunzione del nutraceutico in correlazione con VHI e VMI ($r=0,04$). Alcuni autori avevano precedentemente osservato un miglioramento della secchezza vaginale dopo 12 settimane con un supplemento dietetico a base di equolo (Davinelli et al 2017) ma non con gli isoflavoni della soia (Manonai et al 2006). Infatti, gli isoflavoni di solito non alleviano la secchezza vaginale e il VMI rimane invariato durante il loro utilizzo (Nikander et al 2005). Uno dei motivi di questa incoerenza è che solo alcune donne sono in grado di convertire la daidzeina, un isoflavone della soia, in equolo; è noto che la capacità di produrre equolo dipende dalla presenza di una specifica flora batterica intestinale (Oyama et al 2012). Precedenti studi hanno mostrato un miglioramento dei sintomi in perimenopausa, misurati mediante l'indice di Kupperman, oltre che della qualità di vita e della funzione sessuale durante l'assunzione di nutraceutici contenenti equolo (Caruso et al 2017A; Villa et al 2017). Altri autori hanno osservato un miglioramento della qualità della vita in soggetti sani, in menopausa, in supplementazione con equolo e resveratrolo (Davinelli et al 2017).

Queste osservazioni dovrebbero portare a qualche riflessione quando si utilizzano nutraceutici in donne in menopausa sintomatica. Infatti, il tempo di latenza della comparsa dell'efficacia può essere variabile e spesso alcuni segni/sintomi migliorano più rapidamente di altri, come risulta dal presente studio. E' importante quindi attuare un'adeguata comunicazione da parte del medico in concomitanza con la prescrizione di nutraceutici, sottolineando il fatto che la loro efficacia dipende dalla durata del loro utilizzo; in realtà le informazioni sui vantaggi dei nutraceutici devono rimarcare che l'assunzione deve proseguire in considerazione del fatto che la loro efficacia può essere ritardata.

Nel presente studio, VMI e VHI sono migliorati durante i primi 4 mesi di utilizzo del nutraceutico, ma non in maniera statisticamente significativa, mentre dopo 8 mesi di assunzione vi è stato un miglioramento maggiore, a differenza di quanto generalmente accade con le terapie estrogeniche; infatti, le donne evidenziano in genere un beneficio dopo 12 settimane di trattamento estrogenico vaginale topico (Caruso et al 2016; Caruso et al 2017B).

Il presente studio presenta qualche limite. Il campione delle pazienti è di ridotte dimensioni; un altro limite è la mancanza di randomizzazione con un gruppo di controllo utilizzando la daidzeina o placebo. Peraltro uno degli aspetti più importanti dello studio è che le donne hanno scelto il nutraceutico perché non desideravano utilizzare la terapia ormonale; il multicomponente che è stato impiegato contiene vari ingredienti con potenziali effetti a lungo termine sulla salute vaginale dovuti all'attività specifica di ciascuno di essi. In considerazione dei risultati incoraggianti, il piano di sviluppo del prodotto dovrebbe prevedere un'ulteriore indagine sperimentale con uno studio randomizzato su un campione di maggiori dimensioni e più dati sulla sicurezza ed efficacia relativa a tutti i componenti del nutraceutico.

CONCLUSIONI

Prodotti nutraceutici contenenti equolo potrebbero essere efficaci nella modulazione della sintomatologia postmenopausale e potrebbero essere ben accettati dalle donne che di solito non desiderano utilizzare la terapia ormonale, o non possono per motivi connessi a fattori di rischio.

Bibliografia

- Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995;22 (Suppl.):S1-S5.
- Caruso S, Cianci S, Amore FF, et al. Quality of life and sexual function of naturally postmenopausal women on an ultralow-concentration estriol vaginal gel. *Menopause* 2016;23:47-54.
- Caruso S, Cianci S, Cariola M, Fava V, Rapisarda AM, Cianci A. Effects of nutraceuticals on quality of life and sexual function of perimenopausal women. *J Endocrinol Invest* 2017A; 40:27-32.
- Caruso S, Cianci S, Vitale SG, Matarazzo MG, Amore FF, Cianci A. Effects of ultralow topical estriol dose on vaginal health and quality of life in postmenopausal women who underwent surgical treatment for pelvic organ prolapse. *Menopause* 2017B; 24:900-907.
- Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2017;96:77-83.
- Hale GE, Robertson DM, Burger HG. The perimenopausal woman: endocrinology and management. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;142:121-131.
- Hustin J, Van den Eynde JP. Cytologic evaluation of the effect of various estrogens given in postmenopause. *Acta Cytol* 1977;21:225-228.
- Legette LL, Prasain J, King J, Arabshahi A, Barnes S, Weaver CM. Pharmacokinetics of equol, a soy isoflavone metabolite, changes with the form of equol (dietary versus intestinal production) in ovariectomized rats. *J Agric Food Chem* 2014;62:1294-1300.
- Manonai J, Songchitsomboon S, Chanda K, Hong JH, Komindr S. The effect of a soy-rich diet on urogenital atrophy: a randomized, cross-over trial. *Maturitas* 2006;54:135-140.
- Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlström T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2005;83:137-142.
- Oyama A, Ueno T, Uchiyama S, et al. The effects of natural S-equol supplementation on skin aging in postmenopausal women: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2012;19:202-210.
- The North American Menopause Society. Management of symptomatic vulvovaginal atrophy: 2013 position statement. *Menopause* 2013;20:888-902.
- Villa P, Amar ID, Bottoni C, et al. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: a pilot randomized trial. *Arch Gynecol Obstet* 2017;296:791-801.
- Weber MA, Limpens J, Roovers JP. Assessment of vaginal atrophy: a review. *Int Urogynecol J* 2015;26:15-28.

PATOLOGIE GINECOLOGICHE BENIGNE E DOLORE:



come scegliere
il meglio fra terapie
mediche
e chirurgiche

MILANO
25 MAGGIO 2018

**ATTI E APPROFONDIMENTI
DI FARMACOLOGIA**

a cura di Alessandra Graziottin

8.00 - 8.45 Registrazione

8.45 - 9.00 Apertura dei lavori

Letture magistrale

9.00 - 9.30 L'adolescente con dolore ginecologico: quando la prima scelta è la terapia medica
Vincenzina Bruni (Firenze)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

09.30
11.00

Il dolore mestruale e pelvico nella donna giovane: la prospettiva chirurgica

Moderatori: Filippo Murina (Milano) e Rodolfo Siritto (Genova)

9.30-9.50 Neuroanatomia pelvica e implicazioni chirurgiche
Marcello Ceccaroni (Verona)

9.50-10.10 Dolore pelvico nell'adolescente: quando la prima scelta è chirurgica
Mario Meroni (Milano)

10.10-10.30 I trigger anorettali del dolore pelvico
Aldo Infantino (Pordenone)

10.30-10.45 Discussione

10.45-11.00 Coffee Break

Letture magistrali

11.00
12.00

11.00-11.30 Cervello viscerale e dolore: il ruolo dell'intestino
Vincenzo Stanghellini (Bologna)
 Introducono: *Alessandra Graziottin (Milano)*
 e *Riccardo Torta (Torino)*

11.30-12.00 Lettura magistrale
Endometriosi: il punto sul dolore e gli errori da non commettere
Edgardo Somigliana (Milano)
 Introducono: *Vincenzina Bruni (Firenze)* e
Mario Meroni (Milano)

12.00
13.15

Endometriosi e dolore: come scegliere fra terapia medica e terapia chirurgica

Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano) e Aldo Infantino (Pordenone)

12.00-12.20 Strategie terapeutiche di nuova generazione e protezione della fertilità
Stefano Luisi (Siena)

12.20-12.40 Prevenzione delle complicanze nella chirurgia per endometriosi
Marcello Ceccaroni (Verona)

12.40-13.00 Endometriosi e sessualità, fra omissioni diagnostiche e opportunità terapeutiche
Alessandra Graziottin (Milano)

13.00-13.15 Discussione

13.15-14.00 Lunch

Lettura magistrale

14.00
14.30

14.00-14.30 **Contraccezione estroprogestinica e sintomi mestruali: impatto sulla salute della donna**

Franca Fruzzetti (Pisa)

*Introducono: Alessandra Kustermann (Milano)
e Stefano Luisi (Siena)*

14.30
15.40

Fibromi uterini: strategie di personalizzazione terapeutica

Moderatori: Franca Fruzzetti (Pisa) e Alessandra Graziottin (Milano)

14.30-14.50 **Fibromi uterini e infertilità**

Alessandro Fasciani (Genova)

14.50-15.10 **Fibromatosi uterina: ruolo della miolisi in radiofrequenza**

Rodolfo Sirito (Genova)

15.10-15.30 **Fibromatosi uterina fra progetti di vita e bivi terapeutici**

Alessandra Graziottin (Milano)

15.30-15.40 **Discussione**

15.40
18.00

Il dolore pelvico, vulvare e vaginale: prospettive terapeutiche

*Moderatori: Alessandra Graziottin (Milano), Filippo Murina (Milano)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

15.40-16.00 **Dolore pelvico neuropatico, tra sistema nervoso centrale e cervello viscerale: quali terapie farmacologiche?**

Riccardo Torta (Torino)

16.00-16.20 **Dolore da candida, herpes e flogosi croniche vulvovaginali: dalla diagnosi ai protocolli terapeutici**

Filippo Murina (Milano)

16.20-16.40 **Dolore vulvo-vaginale, atrofia vulvo-vaginale e comorbilità sessuali, proctologiche, vescicali, sistemiche: terapie farmacologiche su indicazioni del Progetto Vu-Net**

Alessandra Graziottin (Milano)

16.40-17.00 **Dolore vulvare e disfunzione del pavimento pelvico: dalla semeiotica alle scelte fisioterapiche**

Arianna Bortolami (Padova)

17.00-17.30 **Discussione plenaria**

17.30-18.00 **Conclusioni**

*Alessandra Graziottin (Milano), Rodolfo Sirito (Genova)
e Vincenzo Stanghellini (Bologna)*

18.00 **Test ECM**

APPROFONDIMENTI DI FARMACOLOGIA

- Acido alfa-lipoico e omega-3 nel trattamento del dolore vulvare: razionale ed evidenze cliniche *Pag. 79*
- Salute vaginale di donne in postmenopausa con assunzione di un nutraceutico contenente equolo *Pag. 84*
- Sindrome della vescica dolorosa e dolore pelvico: ruolo dell'intestino nel ridurre l'infiammazione cronica vescicale *Pag. 91*
- Ospemifene: an alternative option for the treatment of vulvovaginal atrophy *Pag. 97*