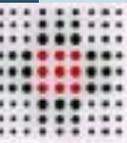


EFFETTI BENEFICI DELL'EQUOLO NEL TRATTAMENTO DELLA SINTOMATOLOGIA PERIMENOPAUSALE

Ferrara 18 MAGGIO 2019

 SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

DOTT.SSA CLAUDIA GUARALDI
U.O. OSTETRICA E GINECOLOGIA
CENTO (FE)



**XXIII CONGRESSO
NAZIONALE A.GI.CO.**

FERRARA
17 - 18 MAGGIO 2019
SALA IMBARCADERO
CASTELLO ESTENSE



*"È attraverso la salute della donna
che passa la salute della famiglia e di una società"*



Centro Salute Donna
AUSL FERRARA

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Unità Sanitaria Locale di Ferrara

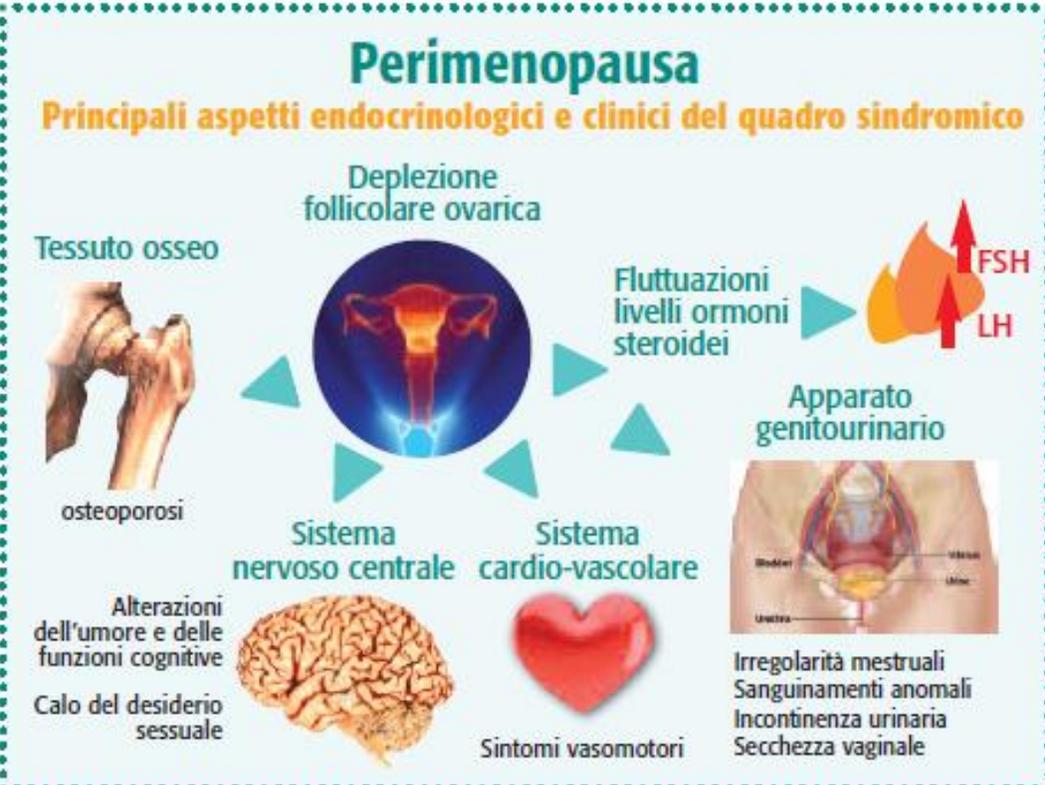
Perimenopausa

- ▶ Il termine perimenopausa, in accordo con le "Recommendations of Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW criteria)" dell'American Society for Reproductive Medicine (Soules MR, 2001) indica la fase di transizione della vita della donna compresa tra il periodo di completa fertilità (caratterizzato da regolarità della funzione endocrino-riproduttiva ovarica) e il periodo in cui la funzione riproduttiva risulta definitivamente cessata con la scomparsa dei flussi mestruali (postmenopausa).
- ▶ Tale fase è di durata variabile (mesi o anche anni) e si presenta normalmente tra i 45 e i 55 anni.
- ▶ Include il periodo immediatamente prima della menopausa fino al primo anno dopo l'ultima mestruazione. Il periodo immediatamente prima peraltro è molto variabile (da 2-10 anni prima, fino a 12 mesi dopo la cessazione ciclo) andando dal momento in cui si verificano le modificazioni biologiche, endocrine e cliniche che iniziano avvicinandosi alla menopausa quali inizio delle irregolarità mestruali associate ad aumento dell'ormone follicolo-stimolante (FSH).

FIGURA 1. Stadiazione dalla fase riproduttiva a quella non riproduttiva secondo STRAW

Stadi	Periodo Mestruale Finale (FMP)							
	-5	-4	-3	-2	-1	0	+1	+2
	Periodo riproduttivo			Transizione menopausale			Postmenopausa	
Terminologia	Precoce	Picco	Tardivo	Precoce	Tardivo	Precoce	Tardivo	
	Perimenopausa							
Durata dello stadio	Variabile			Variabile			1 anno	4 anni fino al decesso
Cicli mestruali	Da variabile a regolare	Regolare		Lunghezza del ciclo variabile (>7 giorni di differenza rispetto alla norma)	≥2 cicli saltati e un intervallo di amenorrea (≥60 giorni)	Amenorrea 12 mesi	Nessuno	
Alterazioni endocrine	FSH normale		TFSH	TFSH			TFSH	

*Stadi caratterizzati principalmente da sintomi vasomotori † = elevato
 Stadio 0: Periodo Mestruale Finale (FMP); Stadio -5: inizio periodo riproduttivo; Stadio -4: picco del periodo riproduttivo; Stadio -3: ultima fase del periodo riproduttivo; Stadio -2: inizio periodo di transizione menopausale; Stadio -1: ultima fase del periodo di transizione menopausale; Stadio +1: entro 5 anni dal periodo mestruale finale (FMP); Stadio +2: oltre i 5 anni periodo mestruale finale (FMP)





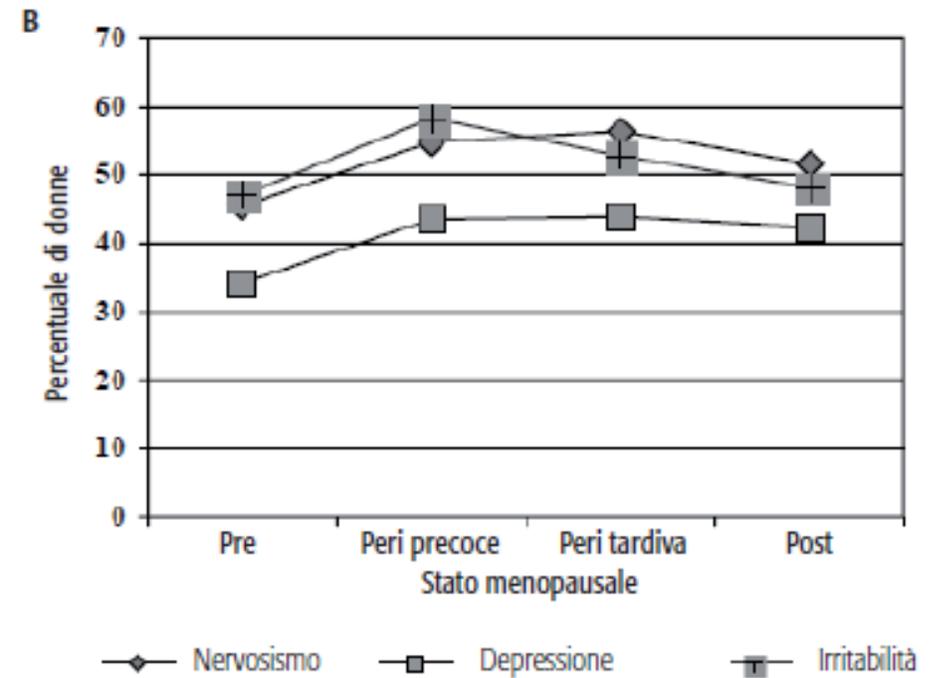
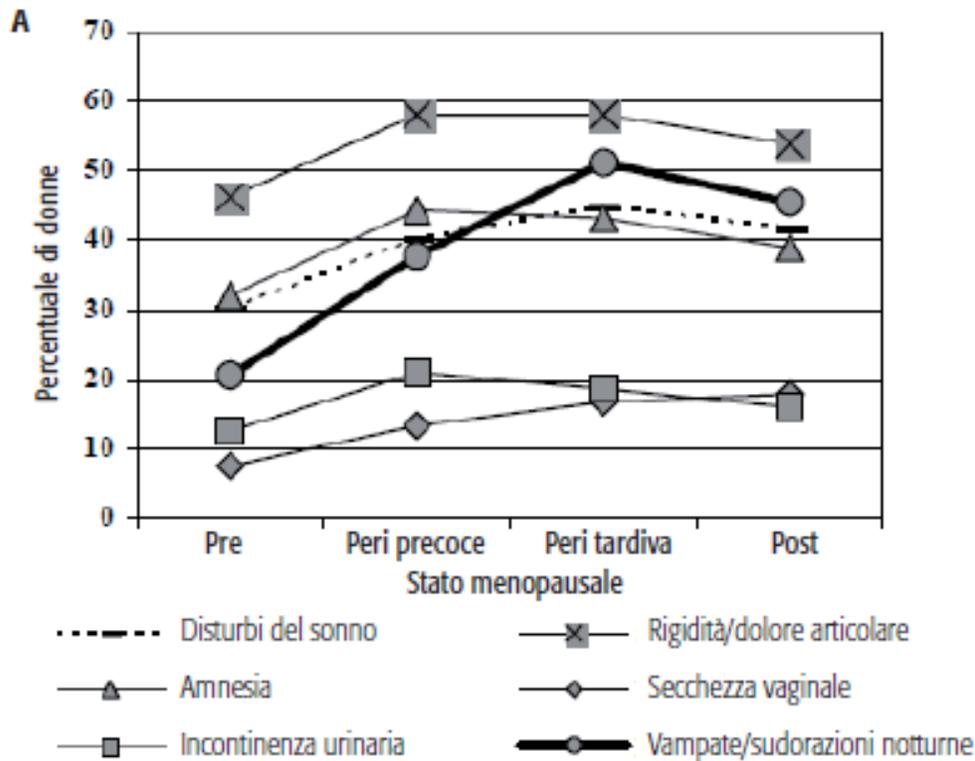
In perimenopausa

- ▶ I livelli di FSH tendono ad aumentare portando ad una incrementata risposta follicolare con conseguente aumentata produzione di estrogeni (*Jain A, 2005*). I livelli di FSH aumentano perchè diminuisce la secrezione follicolare di inibina (*Klein NA, 1996*). Tra gli estrogeni, aumenta particolarmente l'estradiolo, tanto da raggiungere concentrazioni superiori a quelle presenti in donne in età fertile. Questi valori tendono ad abbassarsi nelle ultime fasi della perimenopausa.
- ▶ i livelli di progesterone sono invece ridotti nelle prime fasi della perimenopausa, nonostante il ciclo mestruale sia ancora abbastanza regolare (*Santoro N, 2004*).
- ▶ nelle ultime fasi della perimenopausa, la follicologenesi si riduce e aumenta la frequenza di cicli anovulatori. La deplezione di follicoli porta ad una ridotta sintesi di inibina (*Santoro N, 1996*) riducendo quindi il suo feedback negativo sull'ipofisi.
- ▶ con la ridotta follicologenesi, si riduce gradualmente la sintesi di estrogeni e progesterone e per feedback negativo aumenta il release di GnRH ipotalamici facendo aumentare anche di 4 volte rispetto al periodo fertile, la produzione di FSH ed LH (ormone luteinizzante) ipofisari (*Klein NA, 1996*)



	ALTERAZIONI	DESCRIZIONE
Apparato Cardiovascolare	Sintomi vasomotori: vampate di calore	Circa il 65-75% delle donne sperimenta vampate di calore, più comunemente durante la tarda perimenopausa. L'intensità, durata e frequenza sono variabili.
	Dislipidemie	Il calo dei livelli di estrogeni può portare a cambiamenti sfavorevoli nei livelli di colesterolo nel sangue, tra cui un aumento della lipoproteina a bassa densità (LDL) che contribuisce ad un aumentato rischio di malattie cardiache.
Apparato genito-urinario	Irregolarità mestruale	Quando l'ovulazione diventa più irregolare, gli intervalli tra i periodi mestruali possono essere più o meno lunghi, il flusso può essere scarso o abbondante, ed è anche possibile saltare alcuni periodi. La perimenopausa precoce è definita come un cambiamento nella durata del ciclo mestruale per più di sette giorni. La tarda perimenopausa è caratterizzata da due o più periodi in un intervallo di 60 o più giorni.
	Problemi vaginali e della vescica	Quando i livelli di estrogeni diminuiscono, i tessuti vaginali possono perdere lubrificazione ed elasticità, rendendo i rapporti sessuali dolorosi. Bassi livelli di estrogeni possono anche aumentare il rischio di infezioni urinarie o vaginali. La perdita di tono dei tessuti può contribuire a incontinenza urinaria
	Diminuzione della fertilità	Come l'ovulazione diventa irregolare, la capacità di concepire diminuisce. Tuttavia, fintanto che si hanno periodi mestruali, la gravidanza, rimane possibile.
	Cambiamenti nella funzione sessuale	Durante la perimenopausa, l'eccitazione sessuale e il desiderio possono cambiare. Ma la maggior parte delle donne che hanno avuto una intimità sessuale soddisfacente prima della menopausa, non avranno grossi problemi.
Sistema Nervoso Centrale	Problemi del sonno	I problemi del sonno sono spesso causati da vampate di calore o sudorazioni notturne, ma a volte il sonno diventa irregolare anche senza questi sintomi.
	Cambiamenti di umore	Alcune donne sperimentano sbalzi d'umore, irritabilità o aumento del rischio di depressione durante la perimenopausa, ma la causa di questi sintomi può anche essere legata a disturbi del sonno causati da vampate di calore. Spesso viene anche riportata perdita della concentrazione e scarsa memoria.
Sistema osseo	Perdita di tessuto osseo	Con i livelli di estrogeni in declino, si inizia a perdere tessuto osseo più velocemente di quanto non venga sostituito, aumentando il rischio di osteoporosi.

Lo studio SWAN (Study of Woman's Health Across the Nation, Avis NE, 2001) ha valutato la percentuale di sintomi associati alla perimenopausa che colpisce le donne



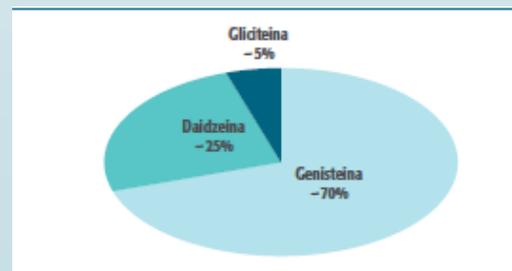
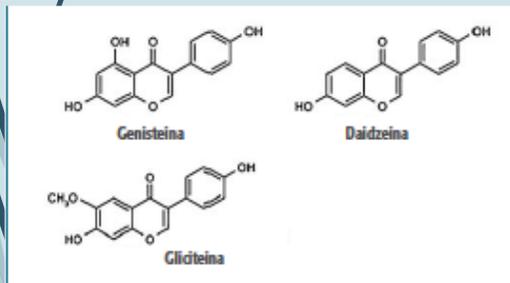
Varie terapie convenzionali possono essere proposte per mitigare e trattare i sintomi caratteristici della perimenopausa, dai contraccettivi orali, ai progestinici anche in forma di IUD medicate, ai farmaci per il trattamento dell'osteoporosi, ma in molti casi ci si può avvalere di integratori alimentari che presentano un razionale scientifico alla base del loro uso in questo ambito

FITOESTROGENI DALLA SOIA FERMENTATA

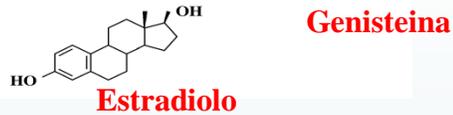
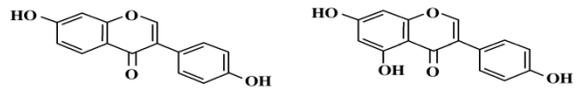


La soia (*Glicine max* L.Merril) appartiene alla famiglia delle fabacee originaria dell'Asia ad oggi è una delle colture più importanti nel mondo non solo come alimento base delle popolazioni asiatiche, ma come fonte di proteine sempre più utilizzata nell'alimentazione umana in tutto il mondo e per gli animali.

- Fra i costituenti della soia abbiamo gli isoflavoni per lo più sotto forma di glicosidi genistina daidzina e gliciteina i cui agliconi genisteina daidzeina e gliciteina sono i principali presenti nel seme di soia, nelle percentuali rispettivamente del 70%, 25% e 5%.



La dieta delle popolazioni asiatiche è da tempo oggetto di studio dal momento che numerosi dati epidemiologici hanno rivelato una possibile correlazione tra il consumo di derivati della Soia e la minore incidenza di alcune malattie, tipiche invece dei paesi occidentali (patologie cardiovascolari, disturbi legati all'età della menopausa, osteoporosi). Infatti si calcola che in media nella popolazione USA il consumo medio stimato di Isoflavoni della Soia sia di circa 1-2 mg/die mentre nelle popolazioni asiatiche è circa 47 mg/die (Adebamowo CA, 2005; Carratù B, 2005).



- Gli isoflavoni sono fitoestrogeni, i fitoestrogeni sono molti: isoflavoni flavanoni, flavonoidi, flavoni, lignani, coumestani e stilbeni; si differenziano per la loro struttura base e le catene laterali.
- L'interesse salutistico per i fitoestrogeni è legato alla loro analogia di struttura con l'estradiolo e alla capacità di modulazione sui recettori per gli estrogeni (ER), agiscono in diversi modi sia con effetti agonisti che antagonisti, legandosi sia al recettore ER α che ER β , agiscono praticamente come dei SERM.

Isoflavoni	R1	R2	R3	R4
Daidzeina	OH	H	H	OH
Daidzina	O-gluc	H	H	OH
Formononetina	OH	H	H	OCH ₃
Genisteina	OH	H	OH	OH
Genistina	O-gluc	H	OH	OH
Biochanina A	OH	H	OH	OCH ₃

Flavoni	R1	R2	R3	R4
Crisina	H	H	H	H
Norwogonin	OH	H	H	H
Baicaleina	H	OH	H	H
Apigenina	H	H	OH	H

Flavonoli	R1	R2	R3	R4
Quercetina	H	H	OH	OH
Kaempferol	H	H	OH	H
Miricetina	H	OH	OH	OH
Galangina	H	H	H	H

Flavononi	R1	R2	R3	R4
Pinocembrino	H	H	H	H
Narigenina	H	H	H	OH
Tassifolina	H	OH	OH	OH

Coumestani	R1	R2
Coumestrol	OH	OH
4'-metossi-coumestrol	OCH ₃	OH

Lignani	R1	R2	R2	R2
Enterodiolo	OH	H	H	H
Secoisolanciresinolo	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH
Enterolactone	OH	H	H	OCH ₃
Matairesinolo	OCH ₃	OH	OH	OCH ₃

Stilbeni	R1	R2	R3	R4
Resveratrol	OH	OH	H	OH
Pterostilbene	OCH ₃	OCH ₃	H	OH

FITOESTROGENI

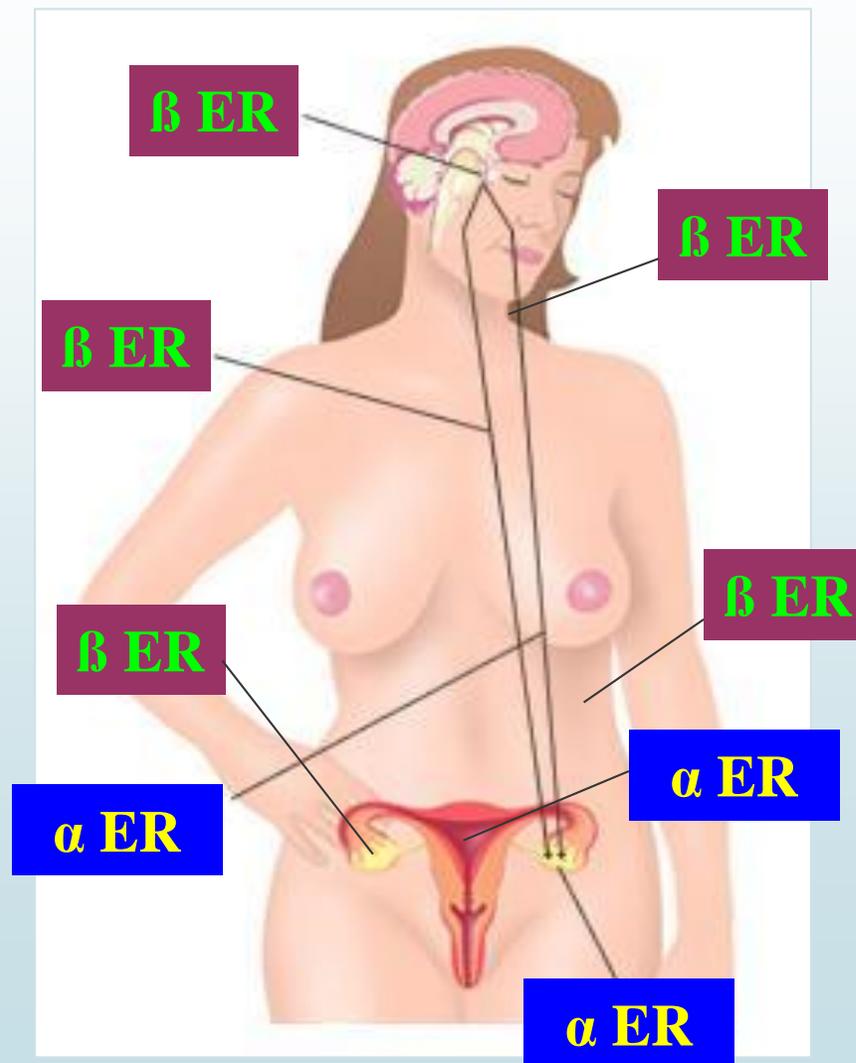
Isoflavoni

Genisteina

Alta affinità per ER β simile al 17 β Estradiolo. Affinità per ER α è il 6% dell'E2

Daidzeina

Debole affinità per ER α e per ER β . ER β > ER α



Isoflavoni della soia

- Studi preclinici per la maggior parte sui ratti hanno dimostrato la capacità degli isoflavoni di soia di prevenire l'osteoporosi e di avere un effetto cardioprotettivo
- Studi clinici hanno dimostrato che gli isoflavoni della soia riducono la perdita di massa ossea, migliorano la dislipidemia (riduzione colesterolo LDL), ed hanno un effetto cardioprotettivo ed in virtù della loro azione estrogenica riducono i sintomi neurovegetativi della menopausa senza avere effetti collaterali estrogenici su utero e mammella.

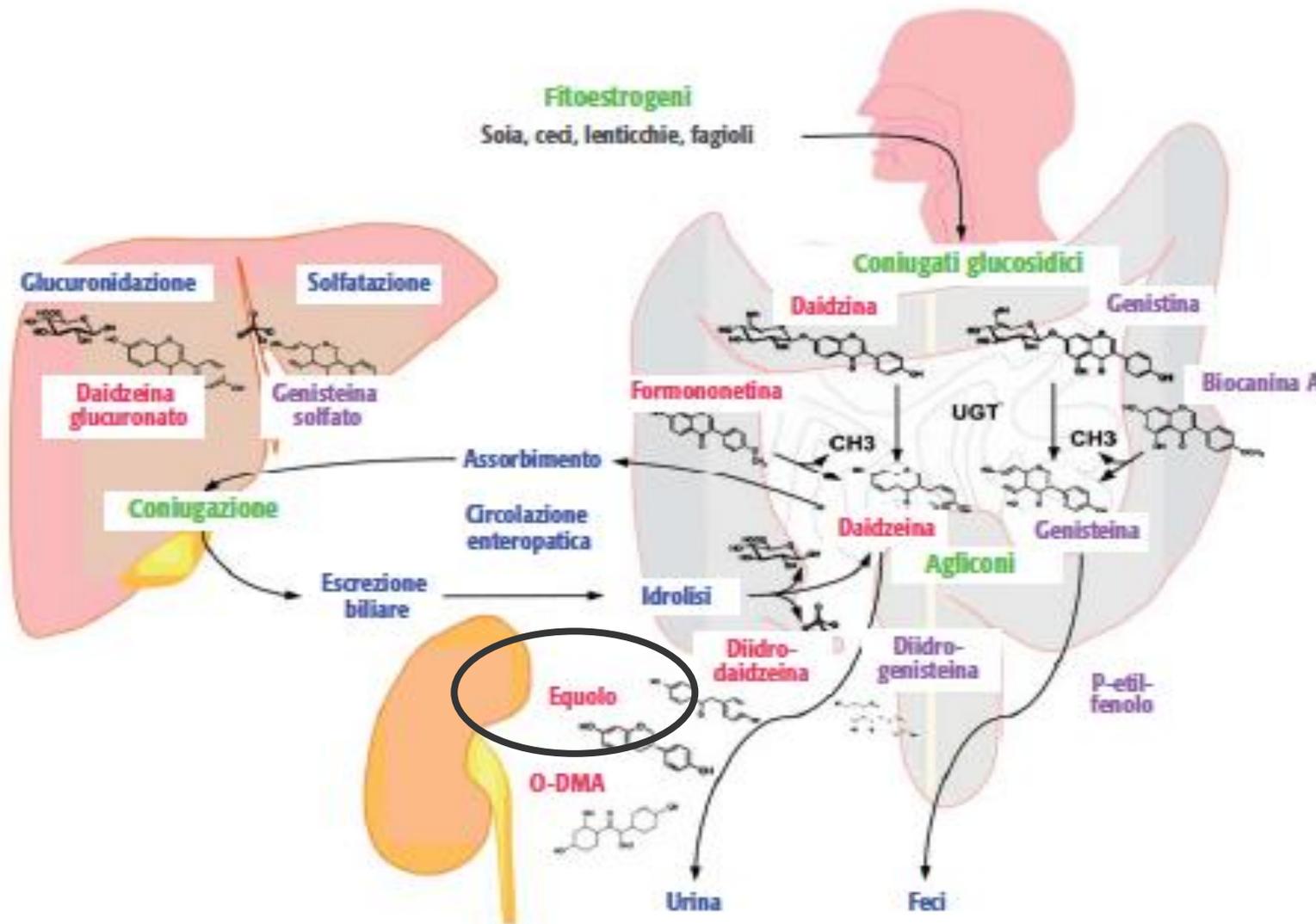
Questi effetti risultano maggiori nelle donne equolo produttrici

TABELLA 10. Metanalisi sull'effetto degli Isoflavonoidi sui disturbi neurovegetativi della menopausa

Autori dello studio	Composto in studio (n per trattamento + gruppo placebo)	Lunghezza del trattamento in studio (settimane)	Effetto del trattamento (effetto del placebo + effetto del farmaco)	Valore di p
Van Patten et al.	Isoflavoni 90 mg al giorno (n = 123)	12	0.6	*
Upmalis et al.	Genisteina e daidzeina 50 mg al giorno (n = 177)	12	Non riportato	= 0.08
Dalais et al.	Isoflavoni 53 mg al giorno (n = 52)	12	Non riportato	*
Murkies et al.	Farina di Soia 45 mg al giorno (n = 58)	12	- 1.2	= 0.82
Lewis et al.	Isoflavoni 42 mg o semi di lino 25 mg al giorno (n = 87)	16	0.2 IF -1.1 FX	*
Penotti et al.	Isoflavoni 36 mg al giorno (n = 62)	24	-0.7	*
Khaodhiar et al.	Isoflavoni 40 mg al giorno (n = 190)	12	-1.6	= 0.07
Evans et al.	Genisteina 50 mg al giorno (n = 82)	12	-2.3	= 0.026
Aso et al.	Metabolita della daidzeina (n = 160)	12	-0.9	= 0.009
Albertazzi et al.	Isoflavoni 67 mg al giorno (n = 104)	12	-1.6	< 0.01
Nahas et al.	Isoflavoni 100 mg al giorno (n = 80)	40	-2.3	< 0.001
Crisafulli et al.	Genisteina 55 mg al giorno (n = 60)	24	-1.3	< 0.001
Faure et al.	Genisteina e daidzeina 70 mg al giorno (n = 75)	16	-4.2	= 0.01
Ferrari	Genisteina 60 mg al giorno (n = 180)	12	-1.1	= 0.023

IF: Isoflavoni, FX: semi di lino.; * nessuna differenza significativa tra gruppi

Assorbimento, metabolismo ed escrezione degli isoflavoni



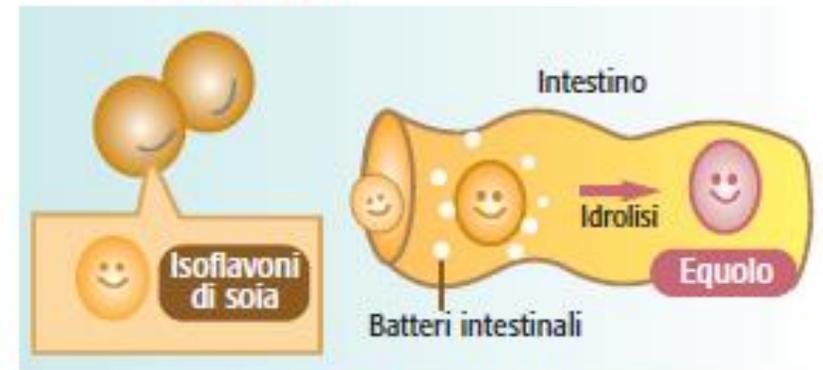
Gli Isoflavoni della Soia, presenti nella dieta come glucoconiugati, sono idrolizzati nell'intestino dagli enzimi UGT (glucuronosil-transferasi) prodotti dalla flora batterica intestinale e trasformati nelle forme attive (agliconi) genisteina e daidzeina, prodotte anche dalla demetilazione dei loro precursori biochanina A e formononetina. Gli agliconi sono assorbiti dal tratto intestinale e raggiunto il fegato vengono coniugati con acido glucuronico e solfato. Alcuni degli agliconi coniugati sono escreti nella bile dove sono idrolizzati, e alcuni degli agliconi non coniugati sono escreti nelle feci, mentre alcuni sono riassorbiti dal fegato attraverso la circolazione enteroepatica. Nel sangue gli Isoflavoni sono metabolizzati principalmente in Equolo e O-desmetilangolensina (O-DMA), che sono escreti nelle urine (Gencel VB, 2012).

Equolo

È stato visto che tutti i roditori ed una percentuale di circa il 25% della popolazione umana sono in grado di convertire la daidzeina in Equolo che risulta molto più attivo della daidzeina e degli Isoflavoni naturali (Setchell KD, 2010). Questa abilità nel produrre Equolo è direttamente legata agli effetti salutistici degli Isoflavoni (Setchell KD, 2002). Diversi studi clinici hanno dimostrato l'effetto positivo degli isoflavoni di soia su ad esempio il rischio cardiovascolare, sono stati condotti prevalentemente in donne orientali e si è osservato che tra queste, le donne che rispondono meglio alla supplementazione di isoflavoni sono quelle equoloproduttrici (Jou HI, 2008).

**L'equolo
è il metabolita
attivo della
daidzeina**

Equolo



**% Donne
equolo-produttrici
nella popolazione
mondiale**



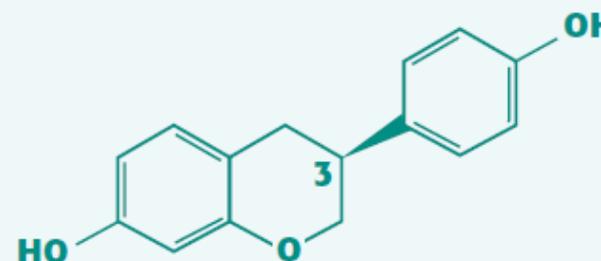
Equolo

L'Equolo è il metabolita attivo della daidzeina, uno dei principali isoflavoni nella soia, risulta formarsi dopo idrolisi intestinale degli isoflavoni glicosidici della soia (Setchell KD, 2002) e successiva biotrasformazione da parte della flora batterica colonica (Setchell KD, 1984). Le discrepanze osservate negli studi sugli isoflavoni, sono dovute proprio alla diversa capacità della flora batterica di metabolizzare la daidzeina ad Equolo. Così, il 50-55% delle donne orientali abituate ad una alimentazione a base di soia, grazie ad una glucosidasi prodotta a livello intestinale, sono equolo-produttrici, mentre solo il 27-30% delle donne occidentali possiede questo enzima (Setchell KD, 2002). Nel diverso metaboloma delle donne orientali rispetto a quelle occidentali, risiedono dunque i diversi risultati ottenuti in seguito alla somministrazione di isoflavoni della soia.

La Soia fermentata contiene già direttamente Equolo per cui, rispetto all'impiego degli Isoflavoni della Soia, non necessita della somministrazione di lattobacilli per la sua trasformazione.

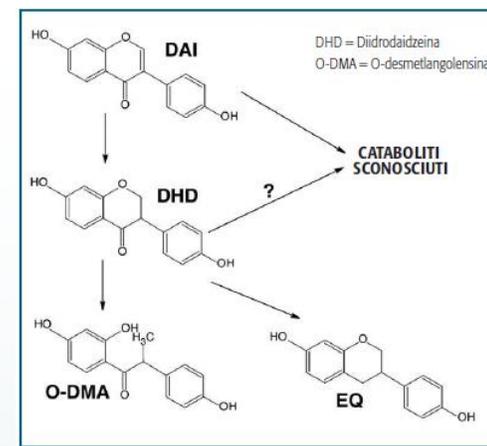
In seguito a queste osservazioni, grande interesse scientifico è stato dedicato all'Equolo. La sua biodisponibilità è maggiore di quella di genisteina e daidzeina, i principali isoflavoni della soia (Setchell KD, 2005), e ha un'affinità selettiva per i recettori degli estrogeni ER β , paragonabile all'estradiolo e 4 volte superiore rispetto alla daidzeina (Shutt DA, 1972). L'efficacia estrogenica è stata confermata anche da numerosi studi clinici (Aso T, 2010; Ishiwata N, 2009).

Equolo: azione estrogenica



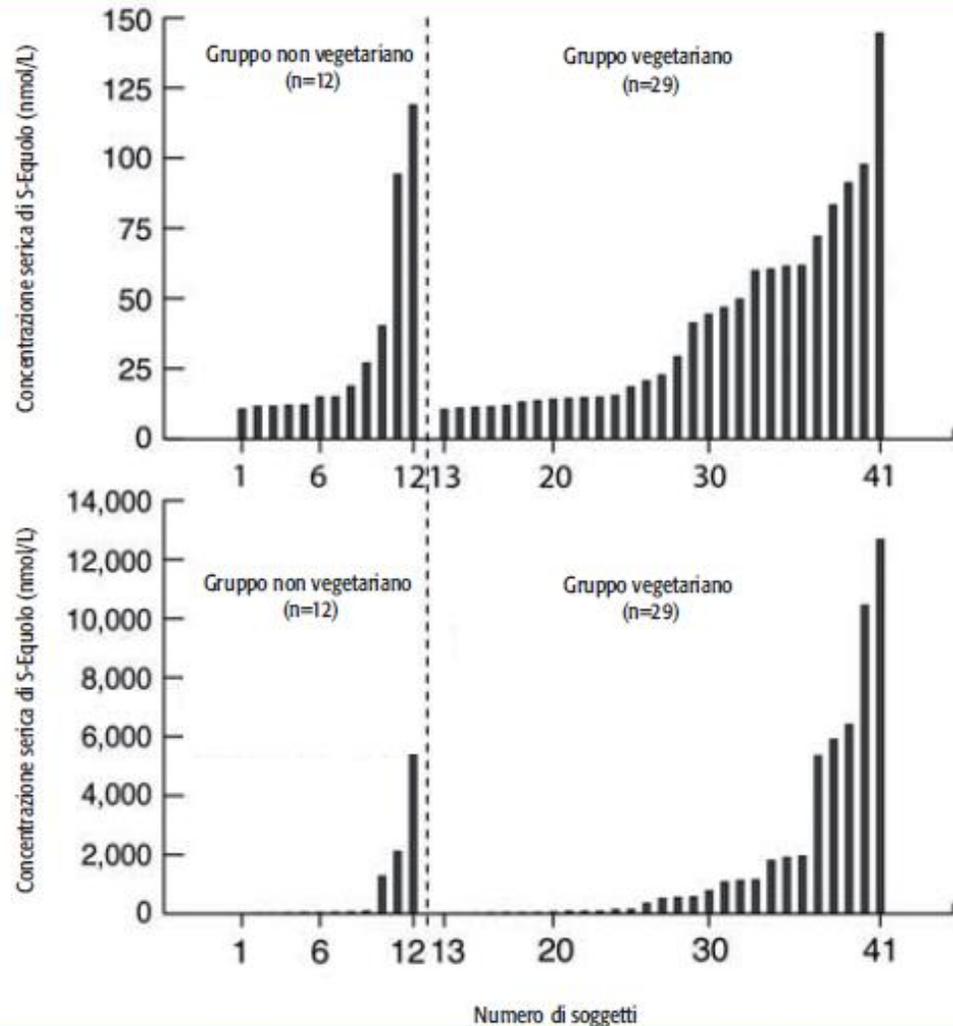
- Equolo: affinità selettiva di *binding* per i recettori estrogenici paragonabile a quella dell'estradiolo e circa 4 volte superiore rispetto all'affinità del suo precursore daidzeina

Equolo



- Dopo la sua identificazione nell'urina di cavalle gravide nel 1932, nel 1940, si osservò che, nelle campagne australiane le pecore avevano smesso di figliare. La causa venne individuata nel trifoglio rosso, ricco di Isoflavoni ed in particolare di daidzeina, che era diventato, in quei tempi di guerra, elemento esclusivo della loro alimentazione. Si iniziò a parlare di «malattia del trifoglio», infertilità provocata da un eccesso di fitoestrogeni (*Setchell KDR, 2002*).
- L'Equolo non è una molecola di origine vegetale essendo prodotta esclusivamente dal metabolismo batterico intestinale (*Setchell KDR, 2002*), come evidenziato dagli studi eseguiti sui neonati alimentati con latte di Soia (*Setchell KDR, 1997; Setchell KDR, 1998*) e da studi effettuati sui ratti senza microflora batterica, alimentati con una dieta contenete Soia e che invece non producevano Equolo (*Axelsson M, 1981*).
- La popolazione può essere quindi classificata in produttori e non produttori di Equolo (*Setchell KDR, 2002*) dove il produttore di Equolo è definito come un individuo che presenta livelli serici di Equolo pari a 20 nM (5 ng/mL) o una concentrazione urinaria di Equolo nelle 24-h di 82 nM (20 ng/mL), (*Setchell KDR, 2006*)

	EQUOLO	DAIDZEINA
$T_{1/2}$ (h)	8.76	9.34
Vd (L)	86.7	236.44
Cl/F (L/h)	6.85	17.5
AUC (mg/mL • h)	3646	1470



In uno studio di farmacocinetica in volontari sani di sesso femminile si è dimostrato che l'equolo ha una più alta biodisponibilità ed una clearance più lenta rispetto alla daidzeina, in altri studi si è dimostrato che l'equolo viene rapidamente assorbito e raggiunge il picco di concentrazione plasmatica dopo 2-3 ore dall'assunzione.

Equolo

► Studi preclinici

► Azione estrogenica

► I primi studi in vitro dell'Equolo, isolato dall'urina di pecora hanno mostrato un'affinità di legame per i recettori estrogenici paragonabile a quella dell'estradiolo, e circa 4 volte superiore rispetto all'affinità del suo precursore daidzeina (*Shutt DA, 1972*).

► In particolare, l'Equolo ha mostrato una maggiore affinità per i recettori ER β piuttosto che per i recettori ER α (*Setchell KDR, 2005*). In studi recenti condotti in modelli animali di tumore al seno è stato esaminato il ruolo dell'Equolo nell'accrescimento dei carcinomi mammari: l'Equolo non stimola la crescita di cellule umane MCF-7 ER-positivo impiantate in topi privi di timo (*Ju YH, 2006*), né stimola la crescita del carcinoma mammario indotto dall'agente carcinogeno dimetilbenz[a]antracene (*Brown NM, 2010*).

► Protezione da osteoporosi

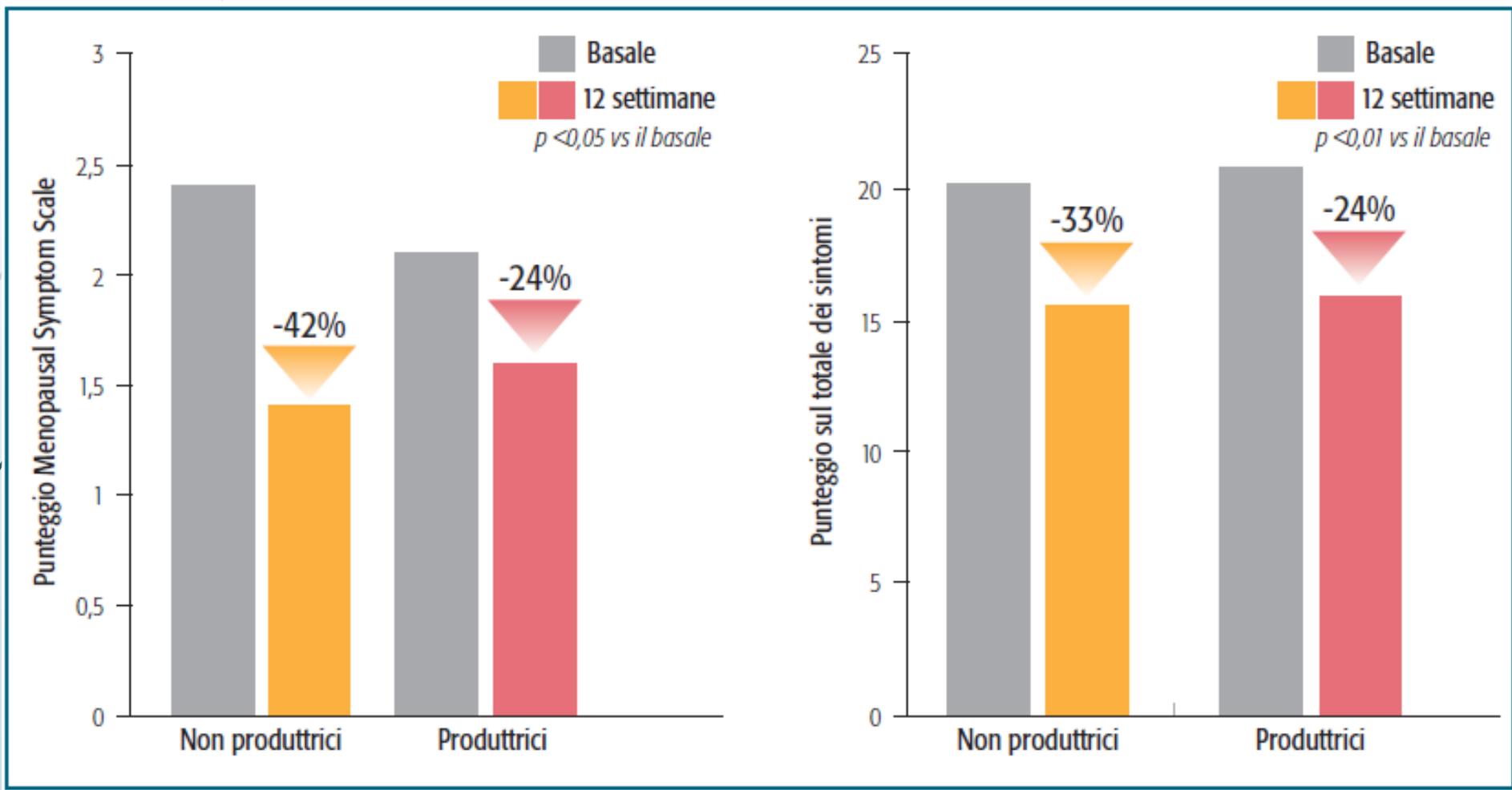
► In un modello sperimentale di osteoporosi (ovariectomia), è stato dimostrato che l'Equolo previene la perdita di tessuto osseo in misura paragonabile all'estradiolo, senza esercitare attività estrogenica sulla muscolatura uterina (*Fujioka M, 2004*). Quindi si può concludere che l'Equolo, analogamente ai SERM (Selective Estrogen Receptor Modulators), riduce la perdita ossea senza però avere attività estrogenica sugli organi riproduttivi.

Studi clinici

- **Protezione da osteoporosi**
- Sono stati valutati gli effetti sulla densità ossea ottenuti arricchendo la dieta di 128 donne giapponesi in menopausa con 75 mg di Isoflavoni per più di 24 settimane. È stato dimostrato un notevole miglioramento della densità del tessuto osseo nelle donne produttrici di Equolo rispetto a quelle non produttrici di Equolo (*Wu J, 2006; Wu J, 2007*).
- Uno studio doppio cieco (*Ishimi Y, 2010*) randomizzato condotto su 54 donne giapponesi nella prima fase della menopausa, trattate con 75 mg/d di Isoflavoni per un anno ha dimostrato che gli Isoflavoni hanno: significativamente aumentato la concentrazione plasmatica di Equolo solo nelle donne produttrici di Equolo ($p=0.04$ vs controlli), ma non nelle donne non produttrici di Equolo;
 - limitato la perdita ossea maggiormente nelle donne produttrici di Equolo specialmente a livello dell'anca (-0.46% vs -2.28% ; $p<0.05$) e del trocantere del femore (-0.04% vs -2.61% ; $p<0.05$)
 - ridotto l'accumulo di massa grassa in misura maggiore nelle donne produttrici di Equolo. I risultati di questi studi evidenziano che il trattamento con Isoflavoni protegge dall'osteoporosi solo le donne produttrici di Equolo.
- Si conferma, quindi, la necessità di supplementare direttamente Equolo.
- Infatti i risultati più convincenti sono descritti in uno studio, doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 93 donne in menopausa, non produttrici di Equolo. Lo studio ha dimostrato che il trattamento con Equolo (2-6-10 mg/d per un anno), ha (*Tousen Y, 2011*):
 - aumentato dose-dipendentemente la concentrazione plasmatica e urinaria di Equolo;
 - alla dose di 10 mg/d ha ridotto del 23.94% la concentrazione urinaria di deossipiridinolina, mentre nel gruppo controllo tale riduzione era del 2.87% ($p = 0.020$).
- ✓ **Questi dati indicano che la supplementazione con Equolo ha ridotto il riassorbimento osseo. Inoltre l'Equolo ha prevenuto anche la riduzione della BMD totale del corpo.**

Studi clinici

- ▶ **Riduzione dei sintomi vasomotori**
- ▶ Diversi studi hanno esaminato l'effetto dell'Equolo integrato nella dieta di donne in menopausa. L'assunzione giornaliera di 10 mg di Equolo per 12 settimane da parte di donne in menopausa riduce l'intensità e la frequenza di vampate, rigidità del collo e delle spalle ed improvvise sudorazione, irritabilità e sintomi somatici (*Aso T, 2010*).
- ▶ Analogamente, uno studio doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, condotto su 134 donne in perimenopausa/inizio menopausa (età 40-59 anni) ha dimostrato che la supplementazione con Equolo 10 mg/3 volte al giorno per 12 settimane, ha ridotto i sintomi tipici della perimenopausa sia nelle donne non produttrici che produttrici di Equolo. Utilizzando un apposito questionario, è infatti stato osservato che l'Equolo ha significativamente ridotto la depressione (Depression scores, $p < 0.05$), la tensione e l'ansia (Tension-Anxiety score, $p < 0.05$), e la fatica (Fatigue score, $p < 0.01$) mentre è migliorata la sensazione di benessere (Vigore-score, $P < 0.05$). Inoltre, riduce significativamente ($p < 0.05$) il punteggio relativo ai sintomi vasomotori, che comprende vampate, sudorazione e freddo, così come il punteggio totale relativo alla qualità di vita diminuisce da 20.2 ± 7.5 a 13.6 ± 6.2 ($p < 0.01$) (*Ishiwata N, 2009*)





Profilo di tollerabilità e di sicurezza

Non sono stati riscontrati effetti collaterali importanti, né interazioni con farmaci da parte dell'Equolo.

La selettività dell'Equolo per i recettori ER β può fornire un migliore profilo di sicurezza rispetto a quei composti che sono selettivi per i recettori ER α . Infatti, studi riguardanti donne in menopausa (*Cheng G, 2007*), non hanno rilevato incremento dello spessore endometriale misurato mediante ultrasuoni dopo 12 settimane di trattamento con 60 mg di Isoflavoni. In questo studio la mammografia è stata effettuata prima e dopo il trattamento; non è stato inoltre riscontrato alcun segnale di proliferazione cellulare nel seno. Inoltre l'espressione di ER α non è stata stimolata dal trattamento. Usando il marker della proliferazione Ki67 non è stato riscontrato alcuno stimolo della proliferazione indotta da Isoflavoni né per l'endometrio né per il tessuto mammario. **Gli studi sino ad oggi condotti con Equolo hanno dimostrato che questa molecola è sicura a dosi molto più alte di quelle associate ai suoi effetti terapeutici.**

S-equol: A Potential Nonhormonal Agent for Menopause-Related Symptom Relief

Wulf H. Utian, MD, PhD, DSc,¹ Michelle Jones, MD, FAAPF,² and Kenneth D. R. Setchell, PhD³

TABLE 1. SUMMARY OF THE S-EQUOL INTERVENTION* RANDOMIZED CONTROL STUDIES INVESTIGATING FOR EFFICACY OF MENOPAUSAL SYMPTOMS AND SAFETY MARKERS

Reference	Subject	Equol producing status	Age criteria, yrs	Study period, wks	Number randomized (Analyzed [†])	Compliance, %	Placebo run-in period	Treatment groups (dose timing)	Main outcomes for the marker of menopausal symptoms	Safety outcomes
Ishiwata et al. 2009 ³⁶	Pre-(n = 39), Peri-(n = 25) and Post-(n = 70) menopausal Japanese women	Producers (34%) and non-producers (66%)	40–59	12	134 (127)	94.8	No	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg S-equol/d (1 time at breakfast) • 30 mg S-equol/d (3 times at each meal) • Placebo (Matching either 1 or 3 times) 	30 mg/d in Peri- and post-menopausal equol non-producers (n = 19) vs placebo (n = 19) <ul style="list-style-type: none"> • Somatic and total menopausal scores (P < 0.05) • Tension-Anxiety, Depression-Dejection, Fatigue (P < 0.01) and Vigor in POMS (P < 0.05 except for fatigue) 	<ul style="list-style-type: none"> • AE: generalized rash (n = 1) in 30mg/d • No significant changes in blood FSH, LH, estradiol, and progesterone levels between at baseline and 12-wk
Aso 2010 ³⁷	Postmenopausal Japanese women	Non-producers	40–60	12	105 (99)	94.3	No	<ul style="list-style-type: none"> • 2 mg S-equol/d • 6 mg S-equol/d • 10 mg S-equol/d • Placebo (Twice after breakfast and dinner) 	10 mg/d at 6 wks (n = 22) vs placebo (n = 15) <ul style="list-style-type: none"> • Change in shoulder stiffness in SMI (P < 0.05) 	<ul style="list-style-type: none"> • No effect on the reproductive organs (uterine endometrial thickness and cytological analysis of vaginal epithelium)
Aso et al. 2012 ³⁸	Postmenopausal Japanese women	Non-producers	45–60	12	160 (126)	97.6	Yes	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg S-equol/d • Placebo (Twice after breakfast and dinner) 	10 mg/d (n = 66) vs placebo (n = 60) <ul style="list-style-type: none"> • Change in HF frequency (P < 0.05) • HF score, and Neck or shoulder muscle stiffness score in the checklist[‡] (P < 0.015 in both) • Neck or shoulder muscle stiffness in 	<ul style="list-style-type: none"> • No treatment-related AEs • No changes in the clinical laboratory tests including FSH, estradiol, TSH, T₃ and T₄

Reference	Subject	Equol producing status	Age criteria, yrs	Study period, wks	Number randomized (Analyzed [†])	Compliance, %	Placebo run-in period	Treatment groups (dose timing)	Main outcomes for the marker of menopausal symptoms
Jenks et al. 2012 ³⁹	Postmenopausal US women	Producers (28%) and non-producers (72%)	45–65	8	(102)	86.3	Yes	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg S-equol/d • 20 mg S-equol/d • 40 mg S-equol/d • Soy isoflavone active comparator control (Twice in morning and evening) 	40 mg/d (n=25) <ul style="list-style-type: none"> • Change in HF frequency (P<0.021) 10 (n=24) and 20 mg/d (n=27) <ul style="list-style-type: none"> • Muscle and joint pain score in GCS (P<0.01) >8 HF at baseline, 20 (n=19) and 40 mg/d (n=12) <ul style="list-style-type: none"> • Change in HF frequency (P<0.05 and 0.01, respectively)
Oyama et al. 2012 ⁴⁷	Postmenopausal Japanese women	Non-producers	45–65	12	101	96.0	N/A	<ul style="list-style-type: none"> • 10 mg S-equol/d • 30 mg S-equol/d • Placebo 	N/A

Summary and Conclusions

The evidence, while limited, suggests that S-equol may present a viable nonhormonal agent for the alleviation of VMS. Future placebo-controlled trials will better enable the strength of these data from small trials of S-equol on VMS in Western women to be better evaluated. A secondary analysis of a trial involving U.S. women found that S-equol was more efficacious than isoflavones, which were used as the positive control for VMS. All of the published clinical intervention trials have used an S-equol-containing supplement, which contains multiple other potentially active components. Only after future studies with pure S-equol will it be possible to determine the exact role of S-equol on VMS. Nevertheless,

the current data are tantalizing enough to suggest that there may for some women be benefits from considering the use of S-equol in menopause, not only for its potential for alleviating VMS but also because of possible other unrelated benefits, such as skin health. Given the apparent safety of S-equol it is reasonable for clinicians to discuss with their patients the use of S-equol as a treatment option for VMS, especially for those women not wanting to use pharmaceuticals.

*All S-equol intervention studies were accomplished via SE5-OH, which is a fermented soy germ including S-equol. [†]Analyzed number for S-equol efficacy. Evaluation Form Checklist including daily HF frequency and severity record. [‡]unrelated to treatment by PI, GCS, Green Climacteric Scale; POMS, Profile of Mood index; using a 4-point scale for complaints (0: no, 1: mild, 2: moderate, 3:severe) of 10 menopausal symptoms (facial flushing, perspiration, chilliness of the shortness of breath, insomnia, irritability, depression, headache/ dizziness/ nausea, fatigue, stiff shoulder/ back pain/ pain of extremities); VAS, Visual Analog Scale; AE, adverse event; FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; TSH, thyroid-stimulating hormone; T₃, triiodothyronine; T₄, thyroxine; SHBG, sex hormone-binding globulin; ECG, electrocardiogram.

POSITION STATEMENT

Nonhormonal Efficacy. The literature on soy foods and extracts, including derivatives and metabolites, has been the subject of intense Menopause scrutiny through meta-analyses (eg, Chen and colleagues⁶³); systematic reviews (eg, Utian and colleagues⁶⁴; Kronenberg and Fugh-Berman⁶⁵); a NAMS Translational Science Symposium and publication⁶⁶; and a Cochrane Collaboration analysis⁶⁷—all within the last 2 to 4 years.

The most recent randomized, blinded, comparative clinical trials on soy isoflavonoids reviewed in the analyses have found them to be no more effective than a placebo. Most studies have been criticized for numerous study design defects. Other limitations are that manufacturing processes are multiple and largely uncontrolled, with resulting composition and batch-to-batch variation that may differ significantly, and that any benefits associated with isoflavones may occur more slowly and to a lesser extent than those achieved with traditional medications. In addition, there may be a difference between women who can convert the isoflavone daidzein to equol—and hence show efficacy of a supplement—and nonconverters, who would be unlikely to respond. A deficiency in most studies has been the fact that the study population has not been so defined. A supplement containing natural S-equol has been developed for women who do not have the capacity to produce equol,^{64,66,67} but additional research is needed to determine whether the supplement may be effective for these women. **Level II evidence**

Abstract

Objective: To update and expand The North American Menopause Society's evidence-based position on nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms (VMS), previously a portion of the position statement on the management of VMS.

Methods: NAMS enlisted clinical review available evidence. Five different literature, experts created a document

Results: Nonhormonal management option, either because of medical contraindications, lifestyle changes, mind-body techniques. The costs, time, and effort involved as compared with medications all need to be carefully considered.

Conclusions: Clinicians need to be aware of nonhormonal management options such as behavioral therapies or use of inappropriate or ineffective medications. To a lesser extent, clinical hypnosis have been used as nonhormonal medication approved by the FDA. Other selective serotonin reuptake/norepinephrine reuptake inhibitors of efficacy. Recommend with caution mindfulness-based stress reduction, and other complementary therapies.

Additional studies of these therapies are needed, or inconclusive data suggesting the following should not be recommended as proven therapies for managing VMS: cooling techniques, avoidance of triggers, exercise, yoga, paced respiration, relaxation, over-the-counter supplements and herbal therapies, acupuncture, calibration of neural oscillations, and chiropractic interventions. Incorporating the available evidence into clinical practice will help ensure that women receive evidence-based recommendations along with appropriate cautions for appropriate and timely management of VMS.

Key Words: Complementary therapies – Hot flashes/diet therapy – Hot flashes/drug therapy – Hot flashes/prevention and control – Menopause – Post-menopause.

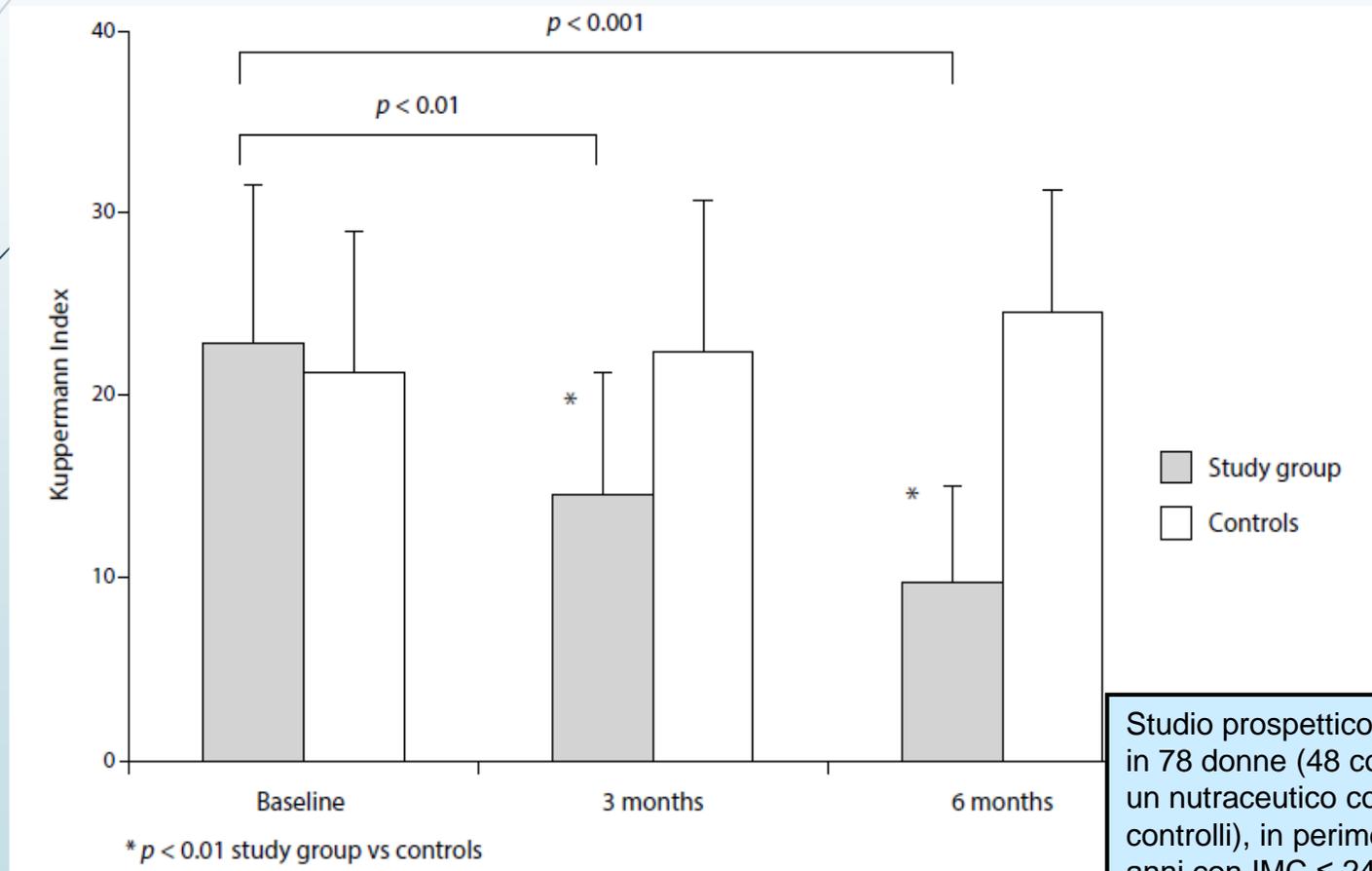
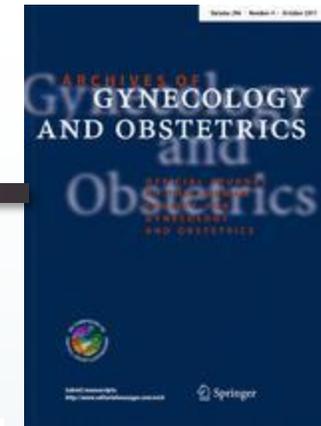
About 30% of North American women have the ability to identify and metabolize daidzein to equol. Equol is a nonsteroidal estrogen. Using the literature, experts created a document that binds to both estrogen receptors but with a high affinity for ER- β ; thus, it is often designated as an ER- β agonist. Equol is produced from daidzein by intestinal bacteria and is thought to be a stable characteristic that is best revealed after a soy challenge of just a few days. Equol has two isomers, S(-)-equol and R(+)-equol. Only S(-)-equol is detected in the plasma of equol-producing women and thought to have any biologic activity. By far the most exciting research opportunities in the area of soy isoflavone menopausal health concern the potential benefits of equol and the unanswered issue of whether equol is merely a marker for some beneficial effect of gut bacteria on steroid metabolism. More research is needed that compares equol producers with equol non-producers.

identify and metabolize daidzein to equol. Equol is a nonsteroidal estrogen. Using the literature, experts created a document that binds to both estrogen receptors but with a high affinity for ER- β ; thus, it is often designated as an ER- β agonist. Equol is produced from daidzein by intestinal bacteria and is thought to be a stable characteristic that is best revealed after a soy challenge of just a few days. Equol has two isomers, S(-)-equol and R(+)-equol. Only S(-)-equol is detected in the plasma of equol-producing women and thought to have any biologic activity. By far the most exciting research opportunities in the area of soy isoflavone menopausal health concern the potential benefits of equol and the unanswered issue of whether equol is merely a marker for some beneficial effect of gut bacteria on steroid metabolism. More research is needed that compares equol producers with equol non-producers.

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

Villa P, Amar ID, Bottoni C, Cipolla C, Dinoi G, Moruzzi MC, Scambia G, Lanzone A

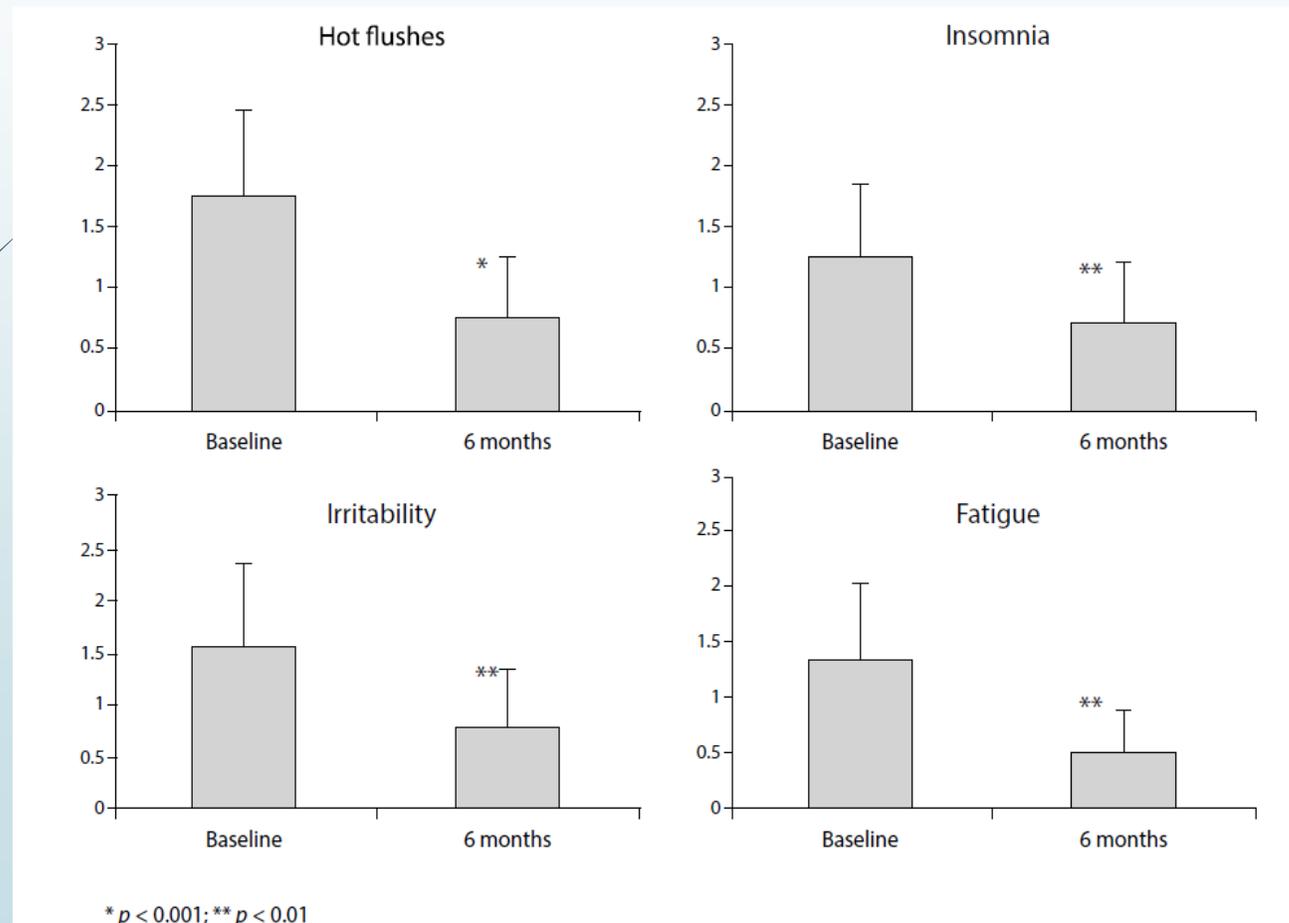
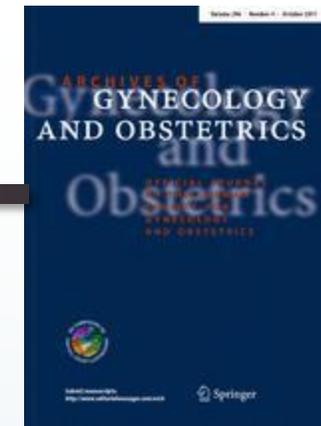


Studio prospettico, osservazionale condotto in 78 donne (48 con la supplementazione di un nutraceutico contenente Equolo e 30 controlli), in perimeopausa (età media 49,3 anni con $IMC \leq 24$) con sintomi vasomotori e STRAW tra -2 e +1

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

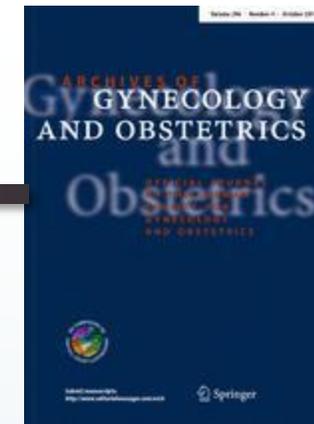
Villa P, Amar ID, Bottoni C, Cipolla C, Dinoi G, Moruzzi MC, Scambia G, Lanzone A



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

Villa P, Amar ID, Bottoni C, Cipolla C, Dinoi G, Moruzzi MC, Scambia G, Lanzone A



	Study group			Controls		
	Baseline	6 months	<i>p</i>	Baseline	6 months	<i>p</i>
BMI, kg/m ²	23.1 ± 3.9	22.5 ± 2.8 ←		23.5 ± 2.6	24 ± 1.9	
E2, pg/mL	69.1 ± 77.3	75.8 ± 87.7		72.4 ± 46.1	68.8 ± 87.7	
FSH, mUI/mL	48.5 ± 27.9	50.0 ± 28.9		45.4 ± 29.0	50.0 ± 28.9	
LH, mUI/mL	25.7 ± 14.6	30.3 ± 20.4		22.1 ± 13.3	29.5 ± 23.8	
Total cholesterol, mg/dL	208.2 ± 33.7	198.2 ± 27.2 ←		194.7 ± 18.7	212.1 ± 27.1	0.05
LDL cholesterol, mg/dL	122.0 ± 32.0	120.7 ± 25.1		121.8 ± 17.6	114.5 ± 30.1	
HDL cholesterol, mg/dL	64.9 ± 15.0	67.1 ± 12.5* ←		60.5 ± 11.1	58.1 ± 13.3	
Triglycerides, mg/dL	91.4 ± 30.0	88.0 ± 39.6 ←		92.7 ± 33.1	92.2 ± 43.7	
Glucose mg/mL	88.7 ± 6.2	87.3 ± 5.7		88.9 ± 10.2	89.5 ± 8.5	
Insulin, μUI/mL	8.6 ± 2.5	8.4 ± 2.5		8.9 ± 2.7	9.1 ± 3.3	
Vitamin D, ng/mL	22.6 ± 8.0	30.4 ± 8.8	0.01	19.3 ± 5.0	22.7 ± 4.7	

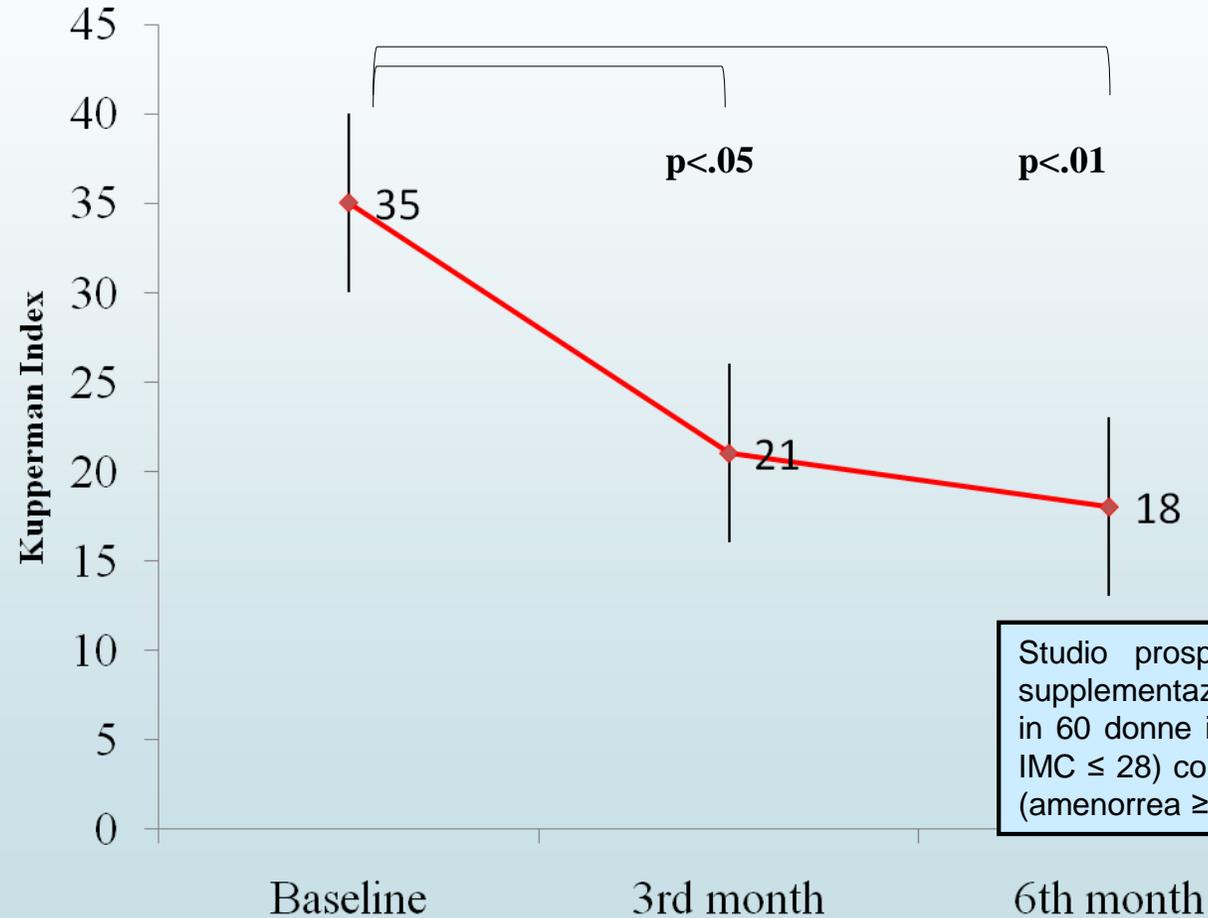
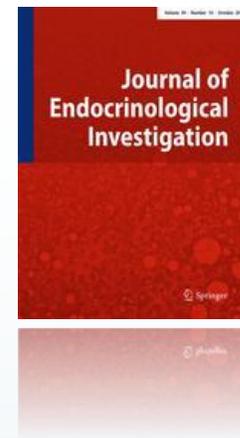
BMI body mass index, *E2* estradiol, *FSH* follicle-stimulating hormone, *HDL* high-density lipoprotein, *LDL* low-density lipoprotein, *LH* luteinizing hormone

* *p* < 0.05 for patients vs controls at 6 months

Effects of nutraceuticals on quality of life and sexual function of perimenopausal women

S. Caruso^{1,2} · S. Cianci¹ · M. Cariola¹ · V. Fava^{1,2} · A. Rapisarda¹ · A. Cianci^{1,2}

[J Endocrinol Invest.](#) 2017 Jan;40(1):27-32

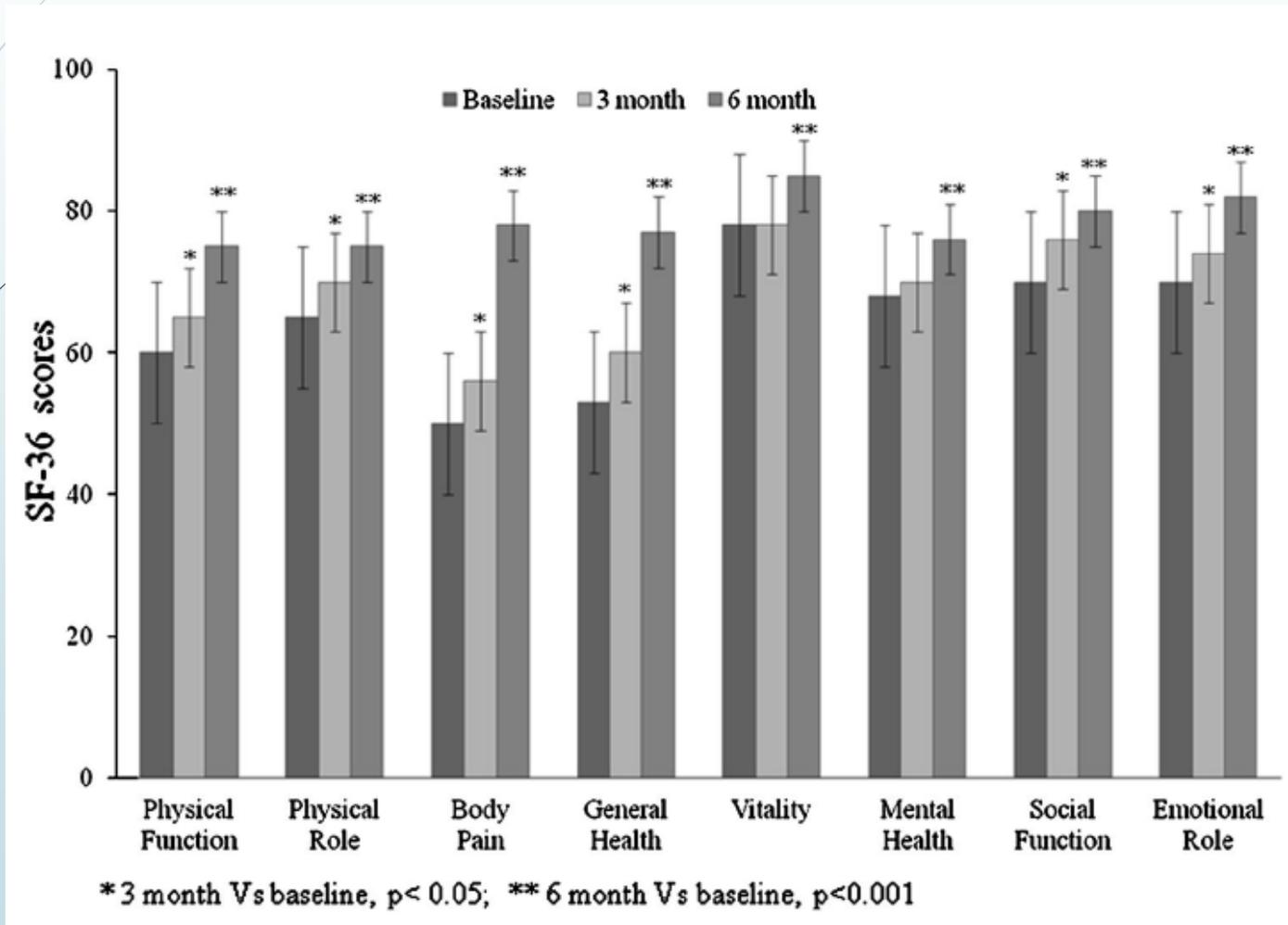
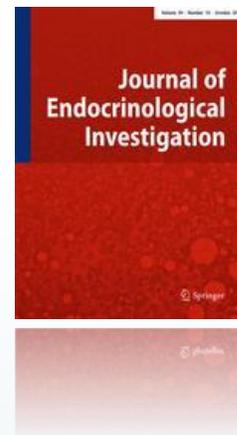


Studio prospettico, osservazionale condotto, con la supplementazione di un nutraceutico contenente Equolo, in 60 donne in perimeopausa (età media 52,4 anni con IMC \leq 28) con sintomi vasomotori e STRAW tra -1 e +1 (amenorrea \geq 60 gg e FSH $<$ 25 UI/L)

Effects of nutraceuticals on quality of life and sexual function of perimenopausal women

S. Caruso^{1,2} · S. Cianci¹ · M. Cariola¹ · V. Fava^{1,2} · A. Rapisarda¹ · A. Cianci^{1,2}

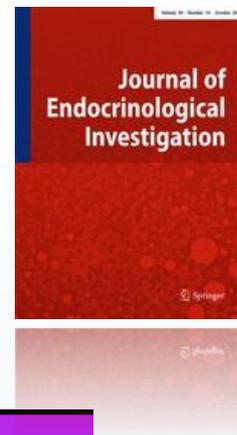
[J Endocrinol Invest.](#) 2017 Jan;40(1):27-32



Effects of nutraceuticals on quality of life and sexual function of perimenopausal women

S. Caruso^{1,2} · S. Cianci¹ · M. Cariola¹ · V. Fava^{1,2} · A. Rapisarda¹ · A. Cianci^{1,2}

[J Endocrinol Invest.](#) 2017 Jan;40(1):27-32



FSFI items	Baseline	3 month follow-up	6 month follow-up	p-value 3 month vs baseline	p-value 6 month vs baseline
Desire	3.4 ±1.3	3.3±1.2	3.6±1.1	NS	0.05
Arousal	4.1±1.1	4.1±1.2	4.6±1.2	NS	0.03
Lubrication	4.1±1.2	4.2±1.1	4.5±1.3	NS	0.05
Orgasm	3.9±1.1	4.1±1.3	4.8±1.2	NS	0.01
Satisfaction	3.8±1.1	4.1±1.4	4.6±1.1	NS	0.02
Dyspareunia	4.4±1.2	4.7±1.2	5.5±1.3	NS	0.03
FSFI Total score	23.1±1.2	23.7±1.4	27.6±1.5	NS	0.001
FSDS score	18.1±1.4	17.3±1.3	11.3±1.2	NS	0.001

EQUOLO E DISTROFIA VULVOVAGINALE

Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol

Caruso S, Cianci S, Fava V, Rapisarda AMC, Cutello S, Cianci A.
Menopause 2018;25(4):430-435

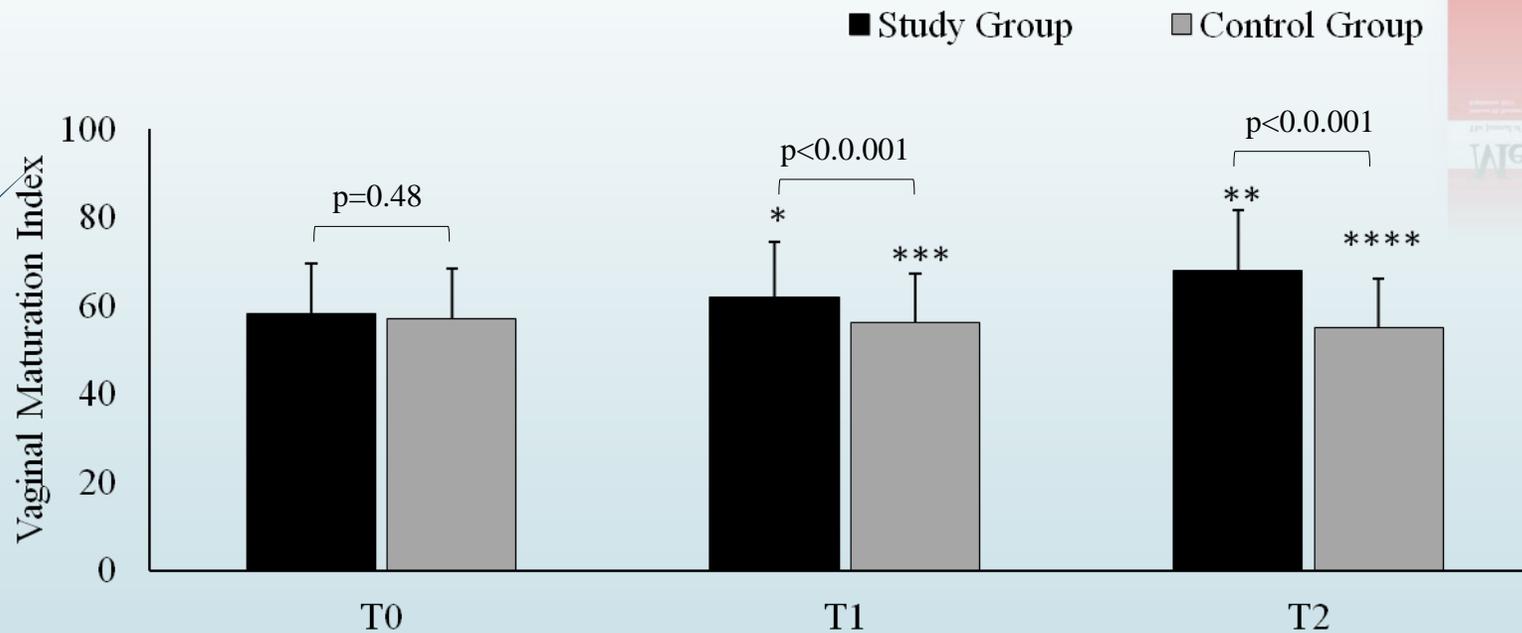
- ▶ Per valutare gli effetti dell'equolo sui sintomi vaginali è stato condotto uno studio su 126 donne in postmenopausa, 72 trattate con l'integratore contenente equolo per 8 mesi e 54 controlli non trattati.
- ▶ L'equolo è un agonista non ormonale del recettore estrogenico $Er\beta$ paragonabile all'estradiolo e 4 volte superiore agli isoflavoni di soia.
- ▶ Sono stati analizzati i seguenti parametri:
 - maturazione vaginale
 - atrofia vaginale
 - pH vaginale
 - Dispareunia

I RISULTATI DELLE TRATTATE RISPETTO AI CONTROLLI SONO STATI TUTTI STATISTICAMENTE SIGNIFICATIVI A 4 E A 8 MESI

Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol



Caruso S, Cianci S, Fava V, Rapisarda AMC, Cutello S, Cianci A.
Menopause 2018;25(4):430-435



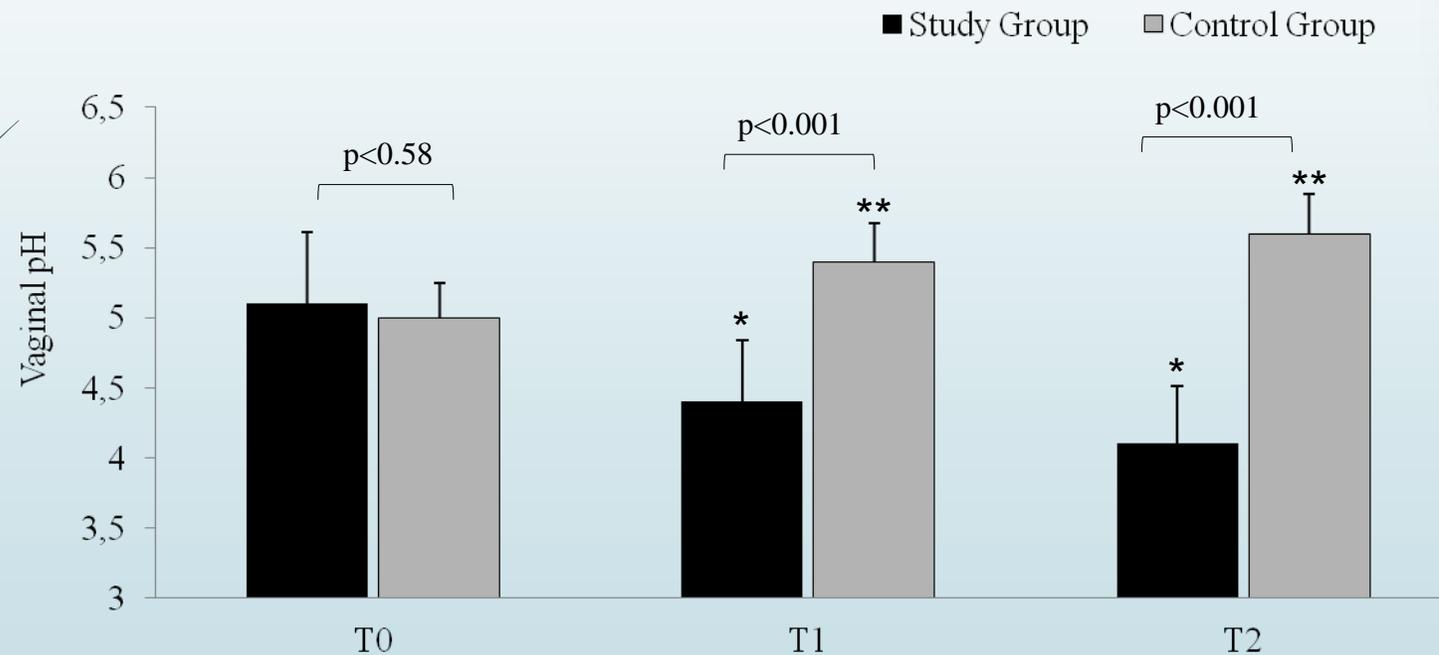
*Vs T0, p < 0.05 ; ** Vs T0, p < 0.001
*** Vs T0, p=0.46; **** Vs T0, p=0.20



Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol

Menopause. 2018 : 10.1097/GME.0000000000001061.

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



* Vs T0, p < 0.001 ; ** Vs T0, p < 0.05



Vaginal health of postmenopausal women on nutraceutical containing equol

Menopause. 2018 : 10.1097/GME.0000000000001061.



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

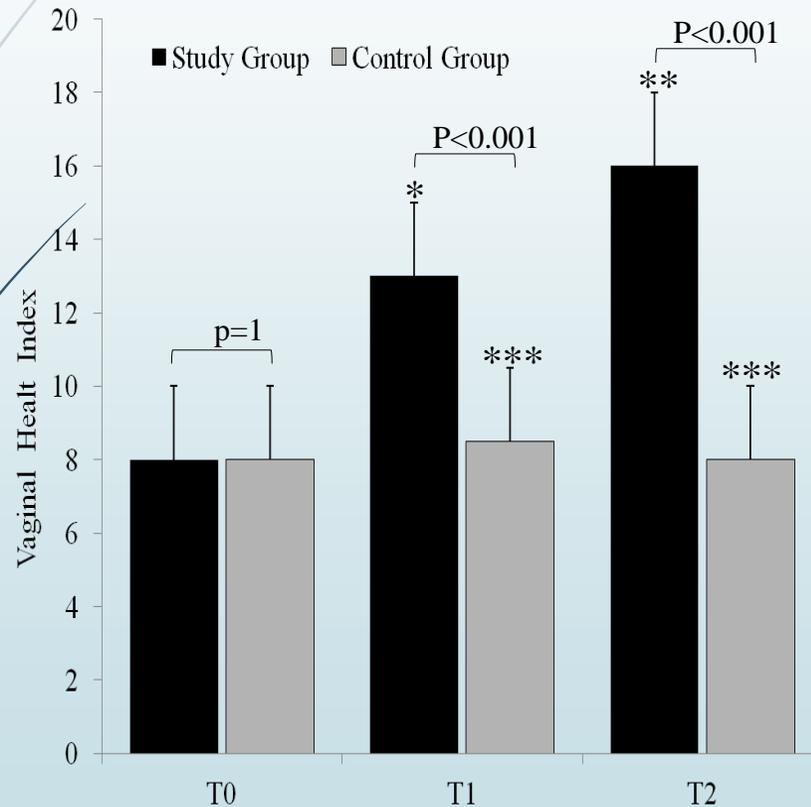


TABLE 2. *Dyspareunia of postmenopausal women on nutraceutical containing equol*

Dyspareunia	T0	T1	T2	P^a	
				T1 vs T0	T2 vs T0
Study group, <i>n</i>	72	65	59		
	5.1 ± 1.3	4.7 ± 1.1	3.8 ± 1.2	0.06	0.001
Control group, <i>n</i>	54	45	35		
	4.9 ± 1.5	5.1 ± 1	5.3 ± 1.5	0.44	0.22
P^b	0.42	0.04	0.001		

Intra and intergroup statistical evaluation after 4 (T1) and 8 (T2) months.

^aPaired Student's *t* test.

^bA two-sided *t* test for independent samples by ANOVA.

*Vs T0, p<0.01; ** Vs T0 p<0.001;

*** Vs T0, p=1



S. Caruso-Research Group for Sexology- Univ Catania



CONCLUSIONI

- ▶ L'equolo può rivestire perciò un interessante ruolo nel suo utilizzo come principio attivo non farmacologico nel trattamento dei sintomi vasomotori e nella modulazione dei sintomi vaginali perimenopausali con un ampio spettro di azioni e nessun effetto collaterale
- ▶ Potrebbe essere accettato dalle donne che non vorrebbero utilizzare la TOS o che non possono utilizzarla
- ▶ Diversi studi scientifici supportano il suo utilizzo anche se sono necessari ancora nuovi studi ed esperienze per confermare il suo ruolo e la sicurezza d'uso.

Grazie per l'attenzione...

