

SCHEDA TECNICA
EQUOPAUSA COMPLETE
Compresse
Complemento alimentare



SCHEDA TECNICA

Denominazione del prodotto: EQUOPAUSA COMPLETE compresse

Composizione per compressa:

- RESEQUO:
 - o Soja fermentata e.s. tit. 40% in isoflavoni totali 200 mg
 - di cui Isoflavoni agliconi 80 mg
 - di cui Equolo 10 mg
 - o Resveratrolo da Uva (Vitis vinifera) 10 mg
- Melatonina 1 mg
- Magnesio 15% RDA
- Vitamina D3 100% RDA
- Vitamina K2 15% RDA

Introduzione

Equopausa Complete con **Resequo**[®] rappresenta il fitocomplesso innovativo, efficace nel ridurre i sintomi della menopausa e con effetti positivi e preventivi sulla salute delle ossa. La formulazione comprende, inoltre, Melatonina, Magnesio, Vitamina D3 e Vitamina K2.

Resequo[®] è l'esclusivo brevetto che associa alla Soja fermentata ad alto titolo in agliconi e ricca di equolo, il Resveratrolo da Uva. Questa associazione lavora in sinergia nel modulare con un'azione "Ormon-like" i recettori degli estrogeni per un'azione incisiva in grado di:

- ridurre i sintomi della menopausa
- migliorare il tono dell'umore
- favorire l'aumento della densità minerale ossea
- rallentare l'invecchiamento generale dell'organismo mediante stimolazione della biogenesi mitocondriale
- rallentare l'invecchiamento cutaneo mediante inibizione delle metallo proteasi di matrice
- contrastare il rallentamento del metabolismo e con esso il conseguente incremento ponderale.

La Menopausa

La menopausa è una delle tappe evolutive della vita della donna che talora può presentarsi in forma critica manifestando una serie di disturbi. I problemi per i quali si è dimostrato un nesso causale certo con la menopausa sono:

- Sintomi vasomotori (sudorazione, vampate di calore)
- Disturbi vaginali legati alla secchezza delle mucose
- Disturbi del sonno.

Altri disturbi associati frequentemente alla menopausa sono rappresentati da:

- Irritabilità
- Depressione
- Dolori osteoarticolari
- Aumento di peso
- Deficit cognitivo

In Italia le donne in menopausa superano i 13 milioni. L'età media della menopausa sempre nel nostro paese è di 50,8 anni. Cinque donne su cento vanno in menopausa spontanea prima dei 40 anni e 15 prima dei 45. Chi fuma entra in menopausa quasi un anno prima, soprattutto quelle che fumano più di 20 sigarette al giorno, lo stesso accade a chi non ha figli, mentre chi ha più di quattro figli va in menopausa oltre l'età media.

A livello terapeutico la Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) ha rappresentato per molti anni la soluzione a tutti i disturbi della menopausa ma recenti studi hanno dimostrato una correlazione tra la TOS e l'aumento del rischio di alcune forme di cancro e di alcune forme di patologie.

In Italia l'8,4% delle donne in età menopausale utilizza la terapia ormonale sostitutiva (TOS). Questo dato ci colloca al penultimo posto in Europa, davanti alla sola Grecia. Al primo posto si trova la Svezia (39%), seguita da Norvegia e Germania.

Mentre nel Nord Italia la TOS è utilizzata più o meno nella stessa percentuale della media europea, nelle regioni del sud la sua diffusione crolla al 5%.

In base alla Conferenza di Consenso svoltasi a Torino nel maggio 2008, la TOS va riservata alle donne con menopausa precoce, che deve essere considerata un quadro patologico, e a quelle con sintomi vasomotori e disturbi del sonno importanti e persistenti, mentre la secchezza vaginale dovrebbe essere trattata con preparati topici che risultano generalmente efficaci.

La TOS, sulla base degli studi attualmente disponibili, non è consigliabile a scopo preventivo per uno sfavorevole rapporto fra benefici e rischi (aumento del rischio di cancro)



Adattato da Jordan VC, Cancer Cell. 2004 mar; 5(3): 7-13

La medesima Conferenza di Consenso propone per il trattamento della menopausa come terapie non farmacologiche alternative:

- Attività fisica
- Dieta appropriata
- Integratori alimentari a base di fitoestrogeni, ossia gli “ormoni vegetali” in grado di ridurre i sintomi della menopausa.

I fitoestrogeni

I fitoestrogeni sono sostanze biologicamente attive che si possono riscontrare in maniera più consistente nella Soja, nel Trifoglio rosso ma sono comunque presenti anche in altre specie vegetali come ad esempio il luppolo ed i semi di lino ricchi di lignani.

Quando somministrati agli animali o alle donne i fitoestrogeni hanno dimostrato di produrre effetti attraverso diversi meccanismi:

- Interazione con i recettori per gli estrogeni per modulare l’espressione dei geni estrogeni-dipendenti
- Modulazione della biosintesi dell’ormone tiroideo
- Inibizione della proteina-chinasi ed interazione con le differenti fasi del ciclo cellulare
- Inibizione della topo isomerasi
- Azione antiossidante

I fitoestrogeni delle piante sono spesso coniugati con zuccheri sotto forma di glucosidi. I glucosidi sono solitamente meno disponibili della forma libera. Una volta introdotti nell’organismo i glucosidi sono idrolizzati ad agliconi tramite le beta-galattosidasi dei batteri intestinali. Gli agliconi rappresentano la forma attiva dei fitoestrogeni e possono essere assorbiti come tali o essere ulteriormente metabolizzati.

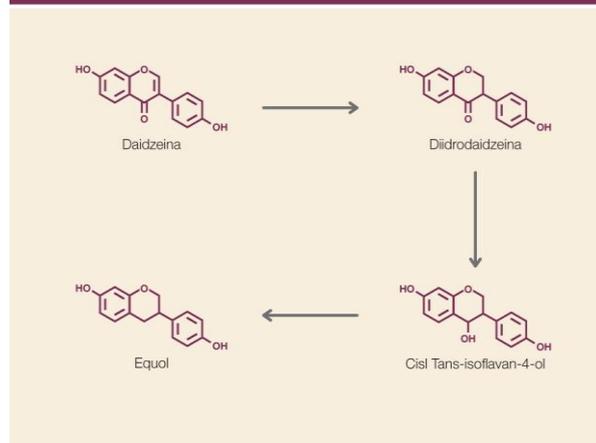
I principali isoflavoni si trovano nei legumi sotto forma di glucosidi. I semi di Soja sono particolarmente ricchi di daidzeina, genisteina e gliciteina, mentre la biocanina A e la formononetina si trovano nel trifoglio e nei germogli di erba medica.

L’Equolo (Soja fermentata)

Numerose pubblicazioni scientifiche riguardano gli estratti di Soja titolati in isoflavoni che costituiscono il rimedio naturale più noto e diffuso a livello mondiale. Gli studi però riportano risultati discordanti o comunque nel complesso modesti.

Nel Simposio Internazionale sul ruolo della Soja svoltosi a Tokyo nel 2008, è stata per la prima volta proposta una spiegazione per comprendere perché i preparati di Soja non sempre funzionano. La spiegazione risiede nell’Equolo, metabolita della daidzeina, scoperto per la prima volta nel 1932 nelle urine equine e soltanto 50 anni dopo individuato anche nelle urine umane. Questo isoflavone è prodotto in sede intestinale ad opera della flora microbica a partire dall’aglicone dalla dadzina.

METABOLISMO DELLA DAIDZEINA



Adattato da Lampe JW, Am. J. Clin. Nutr. 2009; 89 (suppl): 1664S-7S.

La conversione della daidzeina in Equolo avviene però solo nel 30% della popolazione occidentale mentre sale fino al 50-60% nelle popolazioni orientali a causa dell'elevato consumo di Soja e preparati di Soja fermentati. Questa scoperta ha permesso di distinguere le persone in due categorie: equolo-produttori e non equolo-produttori. In questo modo diventa comprensibile capire i risultati discordanti a carico della Soja. Solo le persone equolo-produttori sono in effetti in grado di convertire la daidzeina in Equolo traendo da esso i massimi benefici. L'Equolo è molto più potente rispetto ai tradizionali isoflavoni e presenta una maggiore affinità per i recettori beta degli estrogeni. La sua struttura simile all'estradiolo lo rende dotato di un'azione "Ormon-like" senza gli effetti collaterali e le controindicazioni degli ormoni. Esistono due enantiomeri dell'Equolo: la forma R e la forma S. A livello farmacocinetico entrambi gli enantiomeri sono rapidamente assorbiti, raggiungono nel plasma il picco massimo dopo 2-3 ore dalla somministrazione orale e presentano un'emivita di 6-7 ore.

L'Equolo in presenza della daidzeina e della genisteina svolge un forte effetto di modulazione dei recettori degli estrogeni di tipo beta, escludendo del tutto il recettore alfa coinvolto nella genesi di forme tumorali e varie patologie.

Il solo modo per poter fornire a livello nutrizionale una simile miscela è costituito dalla Soja fermentata. Si è scoperto che sottoponendo la soja tradizionale ad un processo fermentativo mediante l'impiego di batteri equolo-produttori è possibile ottenere una materia prima ad alto titolo in agliconi (tra cui daidzeina e genisteina) e naturalmente ricca in Equolo.

Tossicità dell'Equolo (Soja fermentata)

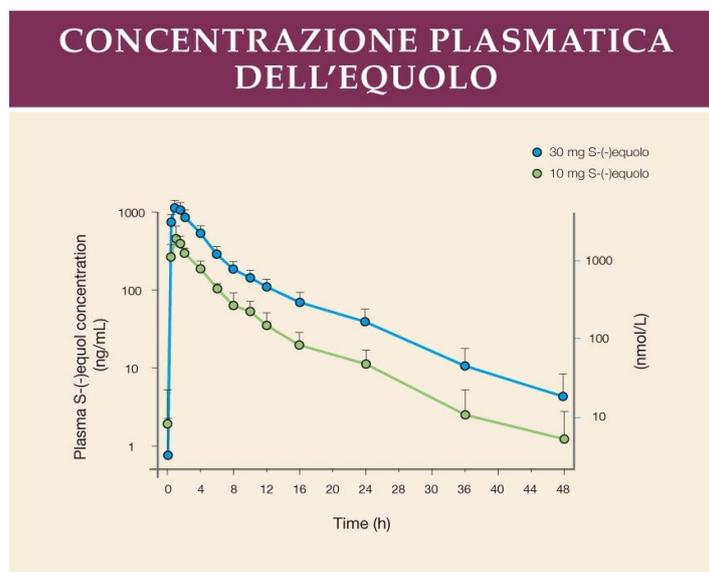
Gli studi di tossicità finora eseguiti hanno dimostrato la sicurezza di impiego di questo particolare isoflavone:

- LD50 >4000 mg/Kg
- NOAEL (studio di tossicità subcronica di 91 giorni) 2000 mg/Kg/die
- NOAEL (studio di fertilità sui ratti maschi e femmina) 1000 mg/Kg/die
- NOAEL (studio riproduttivo sui ratti) 2000 mg/Kg/die

Evidenze cliniche relative all'Equolo ed alla Soja fermentata

Equolo

L'Equolo ottenuto per fermentazione della soja, presenta una biodisponibilità più elevata delle daidzeina e della genisteina. Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato in donne in menopausa una biodisponibilità dell'82% sia alla dose di 10 mg al giorno sia alla dose di 30 mg/die. (Figura 10)



Setchell KDR et al. 2009, The Journal of Nutrition; 139:2037-43.

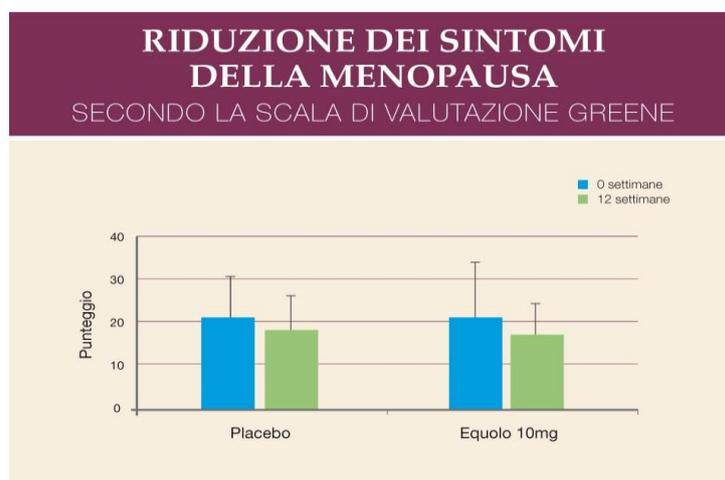
Dopo somministrazione orale, l'Equolo è assorbito rapidamente ed altrettanto rapidamente raggiunge la massima concentrazione nel plasma con un'emivita di 6-7 ore. L'elevata biodisponibilità dell'Equolo e la sua cinetica ottimale hanno consentito la somministrazione di piccole dosi per ottenere risultati significativi nella riduzione dei sintomi della menopausa.

A livello clinico uno studio pilota con l'Equolo è stato condotto su 134 donne in menopausa suddivise in 3 gruppi_

- Placebo
- EQ-1 (10 mg di equolo al giorno)
- EQ-3 (30 mg di equolo al giorno)

Si è monitorato l'effetto del supplemento sui sintomi della menopausa compreso il tono dell'umore.

Dopo 12 settimane si sono riscontrati benefici significativi sia a carico dei vari sintomi della menopausa sia in termini di miglioramento del tono dell'umore. I miglioramenti sono già visibili con la dose giornaliera di 10 mg di Equolo e diventano maggiormente significativi con la dose massima (Figura 12). Durante il trattamento non sono stati riscontrati effetti avversi significativi.



Adattato da Ishiwata N. 2009 Menopause; 16(1). 141-148.

In un altro studio su 105 donne in menopausa, i disturbi menopausali nel gruppo trattato con Equolo si sono ridotti in maniera statisticamente significativa rispetto al placebo.

Le pazienti non equolo-produttrici sono state divise in 4 gruppi:

- Placebo
- EQ-2 (2 mg di equolo al giorno)
- EQ-6 (6 mg di equolo al giorno)
- EQ-10 (10 mg di equolo al giorno)

Dopo 12 settimane 99 partecipanti hanno concluso lo studio. Il gruppo che ha assunto 10 mg di Equolo al giorno ha manifestato una riduzione significativa di tutti i sintomi.

La dose testata non ha indotto alcun effetto sugli organi riproduttori: lo spessore dell'endometrio è rimasto invariato. (Aso T. 2010 J. Nutr. 140: 1386S-1389S).

Un terzo studio per confermare gli effetti fisiologici dell'Equolo è stato condotto in donne in menopausa non equolo-produttrici. Sono state reclutate 160 donne che accusavano vampate (almeno una al giorno). Lo studio è durato 12 settimane. Le donne sono state divise in due gruppi: placebo e EQ-1 (10 mg di equolo al giorno).

Il gruppo che ha assunto 10 mg di Equolo al giorno ha avuto una riduzione statisticamente significativa della frequenza e della severità delle vampate, rispettivamente:

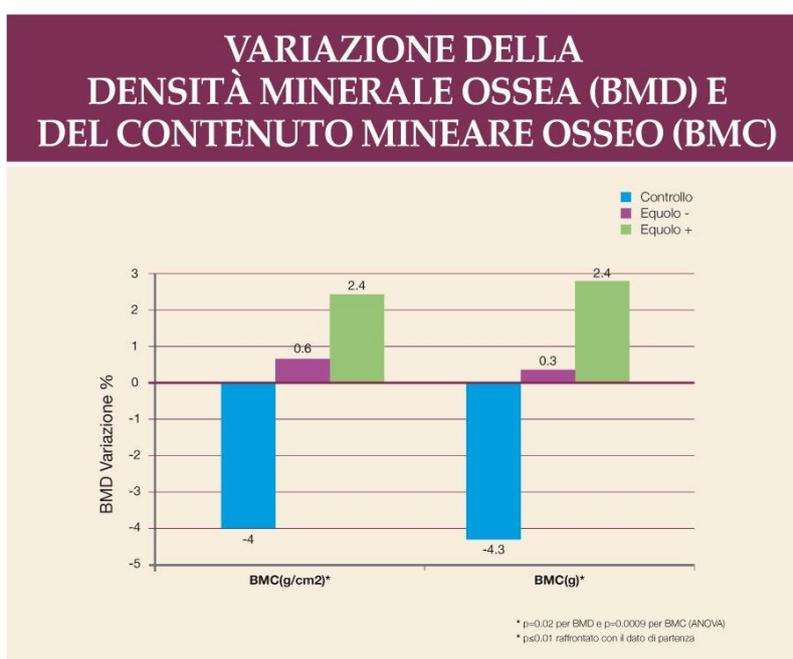
- P=0,0092
- P=0,0154

Sempre nello stesso gruppo si è osservata una riduzione statisticamente significativa rispetto al placebo della:

- Rigidità del collo e della spalla P=0,0070

(Aso T. 2010 J. Nutr. 140: 1386S-1389S).

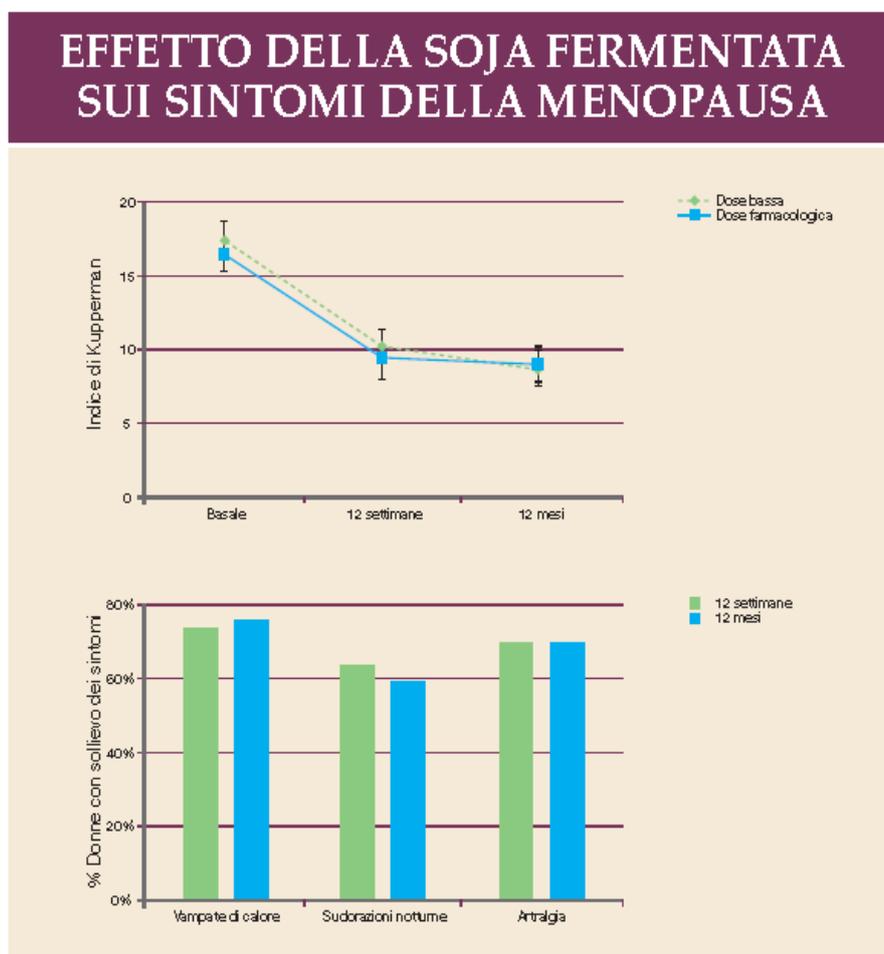
A livello osseo la somministrazione di una miscela di isoflavoni per un periodo di 2 anni in donne in -postmenopausa ha evidenziato nel gruppo equolo-produttore il maggiore incremento della densità minerale ossea (2,4%) e del contenuto minerale osseo (2,8%) rispetto al gruppo non equolo-produttore ed al controllo (placebo). Questi dati confermano l'efficacia dell'Equolo nel favorire il trofismo del tessuto osseo contrastando il fenomeno dell'osteoporosi (Figura 13).



Setchell DRK et al. 2002, The Journal of Nutrition, 132:3577-3584

Soja fermentata

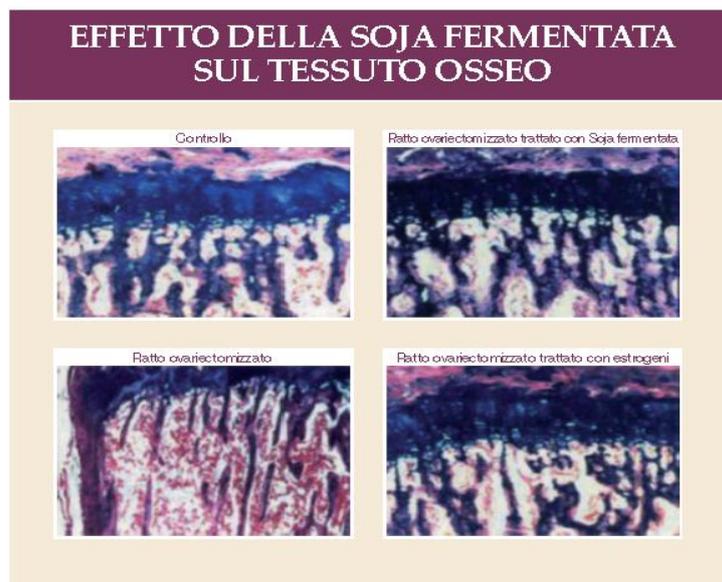
I sintomi tipici della menopausa nelle donne trattate con soia fermentata si sono ridotti in 3 donne su 4 (effetto positivo sulle vampate di calore nel 75% circa delle donne) con una diminuzione significativa dell'indice di Kupperman, effetto che si è mantenuto costante ad un anno di trattamento (Figura 4)



Yoles I. et al. Clin. Exp. Obstet. Gynecol. 2004; 31(2):123-6

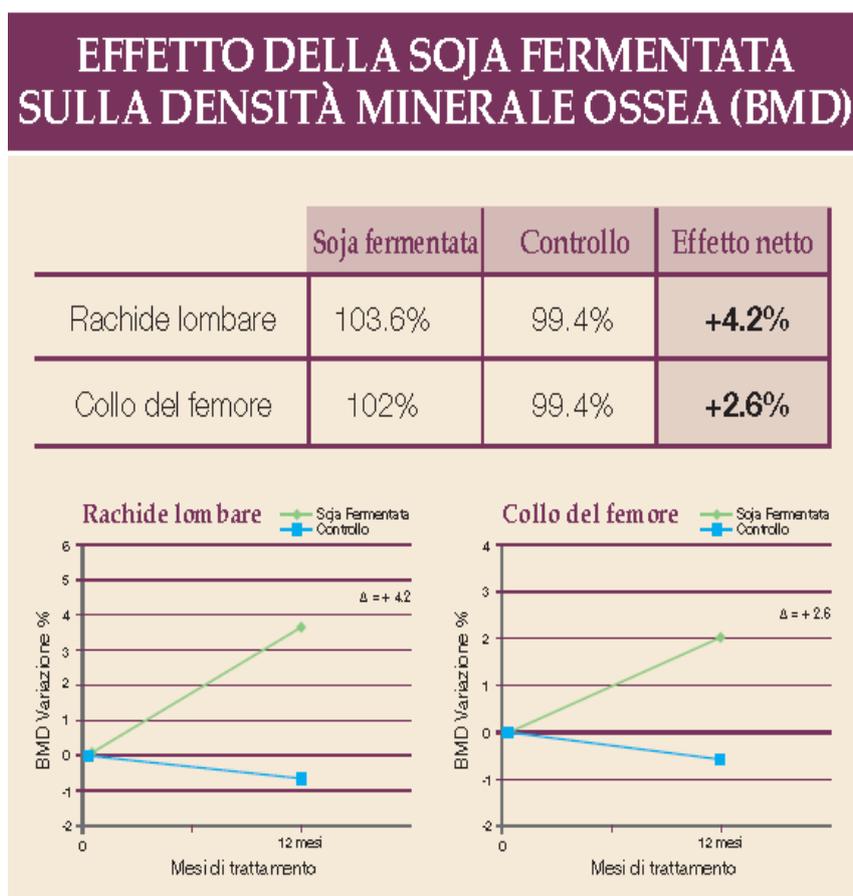
Per quanto riguarda la densità minerale ossea, si è dimostrato che la soia fermentata è efficace in maniera simile ai farmaci tradizionalmente impiegati per la cura dell'osteoporosi senza gli effetti collaterali propri di questi ultimi.

In uno studio pre-clinico condotto su ratti normali e ovariectomizzati, caratterizzati da una significativa riduzione del volume delle trabecole ossee oltre che dalla presenza di segni tipici dell'osteoporosi, la soia fermentata ripristina il volume di tali trabecole in misura analoga agli estrogeni. Inoltre la soia fermentata aumenta l'attività della creatina-chinasi (CK) nel tessuto osseo, un marker indice di stimolazione estrogenica (Figura 5)



Somjen D. et al. British Journal of Gynecology 2005; 112(7): 981-5.

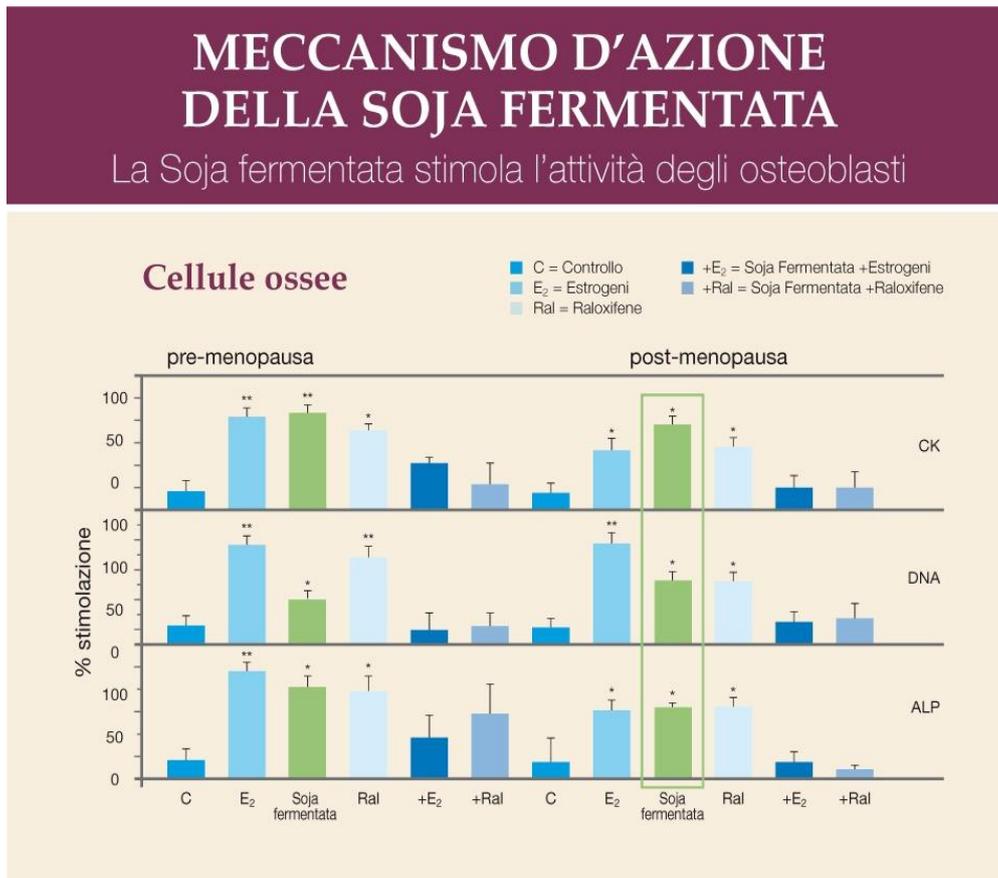
I risultati ottenuti negli studi sull'animale sono stati confermati nella donna. Un significativo aumento della densità minerale ossea (BMD), dopo un anno di trattamento con la soia fermentata, è stato rilevato, rispettivamente del 4,2% a livello del rachide lombare e del 2,6% a livello del collo femorale (Figura 6)



Yoles I. et al. Menopause 2003; 10(6):522-5.

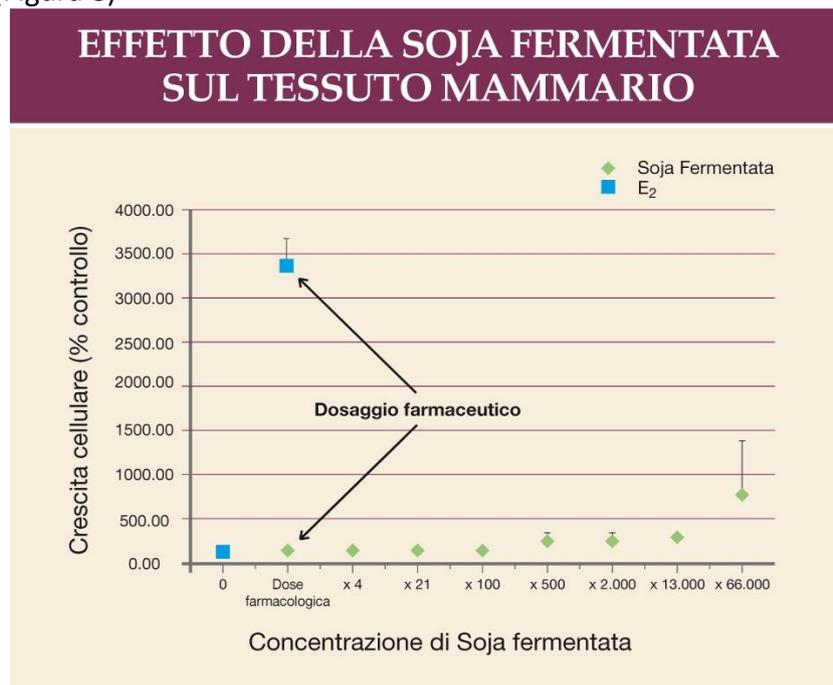
La soia fermentata stimola l'attività osteoblastica (aumento dell'attività di creatin-chinasi, DNA-sintetasi, alcalino fosfatasi) e induce una minor perdita di massa ossea nel periodo post-

menopausale, mantenendo in perfetto equilibrio la fase di demolizione e di rinnovamento delle strutture ossee (Figura 7)



Somjen D. et al. J. Steroid Biochem. Molecular Biol. 2006; 98:90-6.

In uno studio eseguito in vitro su cellule tumorali MCF-7 si è dimostrato che la soja fermentata non stimola i recettori estrogenici del tessuto mammario e quindi non induce proliferazione delle cellule tumorali (Figura 8)



Lilling G. The European Journal of Obstetrics and Gynecology 2007; 130 (1)

Effetti altrettanto positivi sono stati riscontrati a livello di utero ed endometrio: la soia fermentata non interferisce con le attività di questi tessuti. Donne trattate con soia fermentata per un anno non hanno evidenziato modificazioni dello spessore endometriale oltre che dei livelli ematici di FHS e di estrogeni e del profilo ormonale in generale (Figura 9)

ENDOMETRIO E LIVELLI ORMONALI DOPO 1 ANNO DI TRATTAMENTO CON SOJA FERMENTATA

	Gruppo di studio		Controllo	
	Pre	Post	Pre	Post
Endometrio (mm)	3.2	2.8	3.7	3.4
Media FSH (mIU/mL)	73.7	66.9	79.4	73.3
Media E ₂ (µmol/L)	105	92	110	105

Menopause 2003; 10(6): 522-525

Resveratrolo da Uva

Equopausa Complete, oltre alla Soia fermentata titolata in agliconi ed in Equolo, contiene anche Resveratrolo da Uva.

Il **Resveratrolo** (trans-3,5,4'-triidrossistilbene) è un composto polifenolico presente in grandi quantità in svariate specie di piante, tra le quali l'uva e le arachidi. La forma trans rappresenta la variante alla quale sono attribuite numerose proprietà farmacologiche e terapeutiche. La forma attiva del Resveratrolo può isomerizzare in quella cis a seguito dell'esposizione UV.

La struttura stilbene è correlata all'estrogeno sintetico dietilstilbestrolo. Due anelli fenolici sono legati da un doppio legame stilbene per generare il 3,5,4-triidrossistilbene.

Numerosi studi hanno investigato i benefici del Resveratrolo a carico di fegato, sistema nervoso centrale e apparato cardiovascolare e recentemente è stata individuata la capacità del polifenolo di attivare, a livello genetico in svariate modelli sperimentali, i "vitageni" responsabili del prolungamento della durata media della vita dell'organismo.

Farmacocinetica e biodisponibilità del Resveratrolo

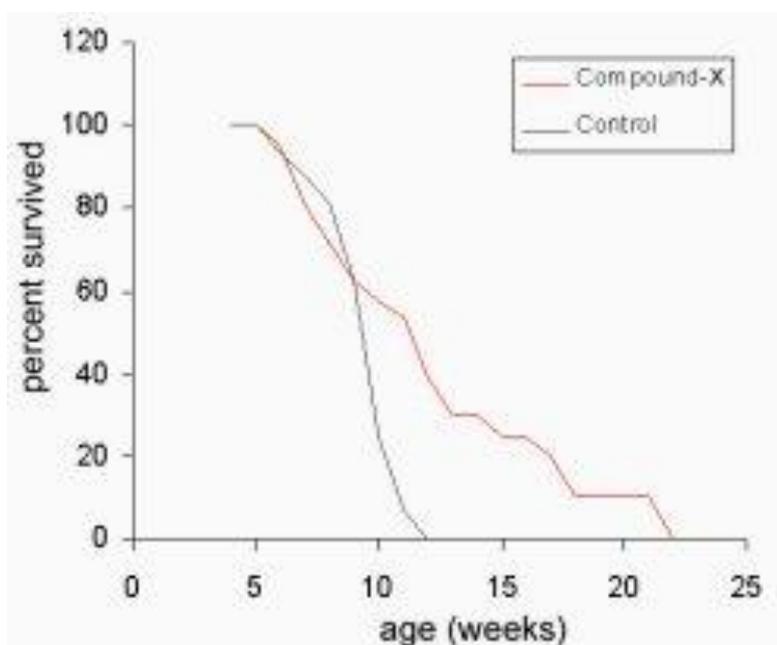
Studi eseguiti su topi, ratti e cani suggeriscono che il Resveratrolo sia assorbito e distribuito nel circolo sanguigno, raggiungendo concentrazioni significative sia nel sangue che in diversi organi. A livello epatico e nelle cellule epiteliali intestinali, il Resveratrolo è rapidamente metabolizzato in derivato solforato e glucuronidato. Recentemente Walle et al. (2004, Drug Metab. Dispos.) hanno esaminato l'assorbimento, la biodisponibilità ed il metabolismo del Resveratrolo marcato con ¹⁴C in sei volontari umani sia per via orale che per via endovenosa. Il Resveratrolo inalterato è stato riscontrato soltanto in tracce (<5 ng/ml) nel plasma, mentre la maggior parte della dose orale è stata eliminata con le urine. Tramite cromatografia liquida e spettrometria di massa sono stati identificati i metaboliti eliminati: solfati e acido glucuronico coniugati con gli anelli fenolici del Resveratrolo.

Azione anti-invecchiamento

La ricerca ha ormai assodato come la restrizione calorica possa indurre in svariate specie, dai lieviti ai mammiferi, un'estensione della durata media della vita. In particolare nel lievito i geni sirtuins (SIR2) sono in grado di estendere la durata della vita non solo in condizioni di restrizione calorica ma anche nell'ambito di una nutrizione normale. Gli enzimi sintetizzati dai geni SIR2 appartengono ad una grande famiglia di molecole denominate SIRs, che si sono conservate nell'arco dell'evoluzione: nicotinamide adenina dinucleotide (NAD)⁺ - deacetilasi proteine dipendenti. Questi enzimi giocano un ruolo primario nel regolare molteplici attività cellulari tra cui il gene silencing, il DNA repair e il DNA recombination. Sebbene il meccanismo con cui i geni SIRs siano coinvolti nell'invecchiamento dei mammiferi non sia ancora noto, studi recenti indicano la loro capacità di regolare la maturazione cellulare e la programmazione della morte cellulare (apoptosi). In uno studio recente Howitz e colleghi (Nature 2003) hanno dimostrato come il Resveratrolo rappresenti la fitoalexina più efficace nell'attivare i geni SIR2, mimando gli effetti della restrizione calorica. Lo studio, eseguito su lievito, ha causato un incremento del 70% la durata media della vita del microrganismo. L'attivazione dei geni SIRs è stata documentata anche da Wood et al. (Nature 2004) sia nel microrganismo *Caenorhabditis elegans* sia nel moscerino della frutta (*Drosophila melanogaster*), senza conseguenze negative sul ciclo riproduttivo.

SIR1 è un altro membro della famiglia dei geni SIRs: si tratta di una deacetilasi umana in grado di promuovere la sopravvivenza cellulare down-regolando il soppressore tumorale p53. Il target riconosciuto da SIR1 è la lisina 382 del p53. La deacetilazione di questo residuo aminoacidico diminuisce l'attività e la vitalità di p53 ed aumenta contemporaneamente la sopravvivenza cellulare a fronte di molteplici situazioni in grado di indurre un danno genomico. Sempre Howitz et al. (Nature 2003) hanno messo a punto un test di deacetilazione fluorescente specifico per i geni SIR1 umani, usando come substrato un peptide sintetico che racchiude il residuo di lisina 382 di p53. Il test eseguito in vivo ha evidenziato un'attivazione dei geni SIR1 concentrazione-dipendente. In particolare mentre dosi relativamente basse di Resveratrolo (0,5 mcM) stimolano i geni SIR1, dosi più elevate (> 50 mcM) hanno l'effetto esattamente opposto. Questa scoperta potrebbe giustificare i risultati talvolta discordanti riscontrati in letteratura a carico della capacità del Resveratrolo di promuovere la vitalità cellulare.

Valenzano et al. (Cell Cycle 2006) hanno dimostrato gli effetti lifespan del Resveratrolo su una particolare specie di pesciolini, *Nothobranchius furieri*, caratterizzati da un ciclo vitale estremamente breve. La somministrazione di Resveratrolo alle larve del pesciolino ha indotto, rispetto al gruppo di controllo, un incremento massimo del 59% della durata media del ciclo vitale. (circa 22 settimane)



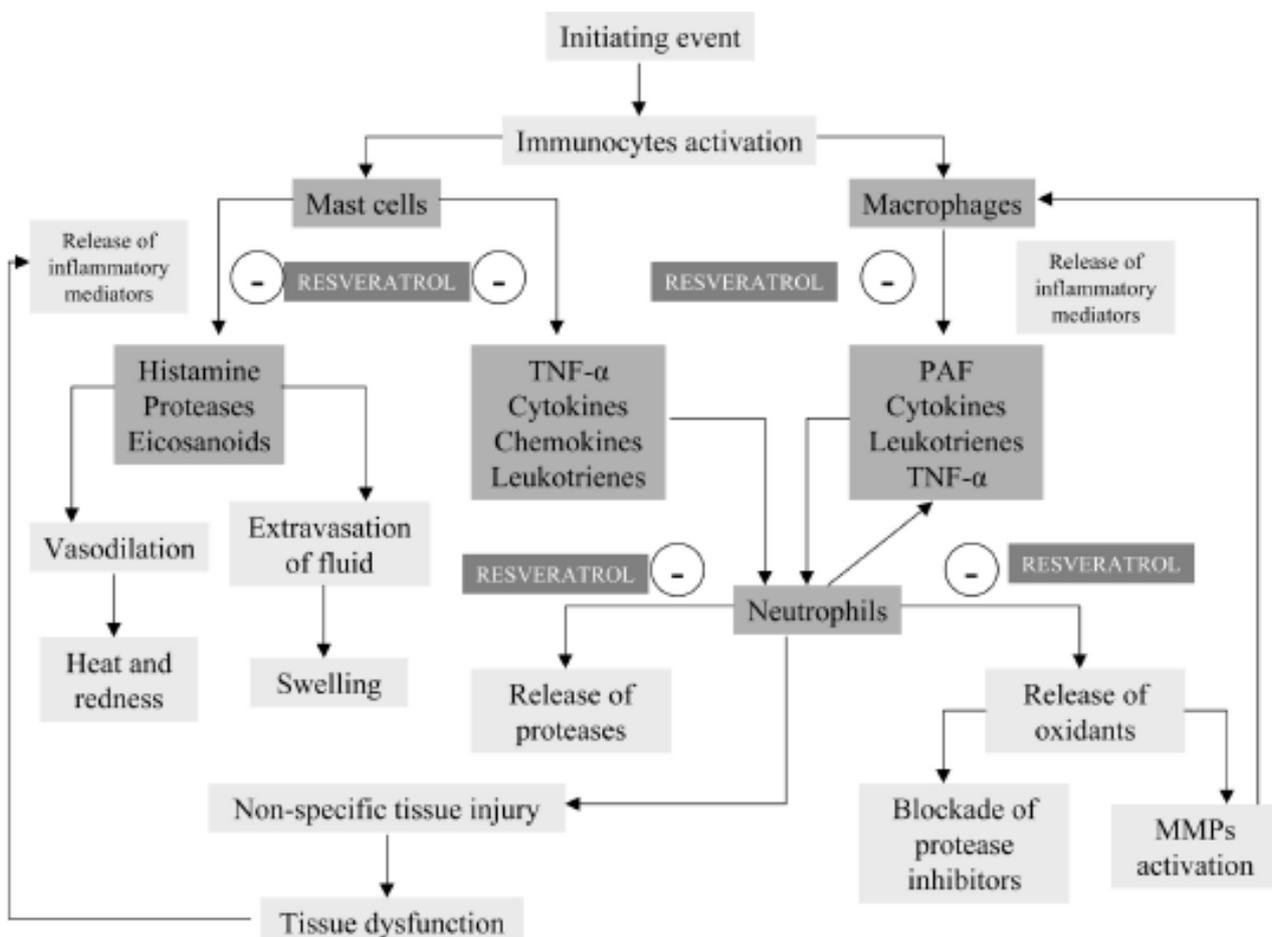
Azione antiossidante

I radicali liberi generati dall'ossigeno (ROS) sono noti per i loro effetti proinfiammatori e per la capacità di indurre danni rilevanti a carico del DNA. In vivo la somministrazione di Resveratrolo ha indotto un aumento della capacità antiossidante totale (CAT) ed una riduzione della lipoperossidazione a carico, soprattutto, delle membrane cellulari. Gli studi finora eseguiti non permettono di stabilire se l'azione antiossidante sia diretta o mediata dall'up-regulation di enzimi antiossidanti. L'attività antiossidante del Resveratrolo si esplica, comunque, anche nella prevenzione dell'ossidazione delle lipoproteine LDL, che rappresentano un importante fattore di rischio per l'insorgenza delle patologie cardiovascolari. E' molto probabile che l'attività antiossidante di questo polifenolo non sia semplicemente da attribuire alle sue proprietà scavenging ma rappresenti il risultato di complessi meccanismi capaci di influenzare diverse vie metaboliche dell'organismo.

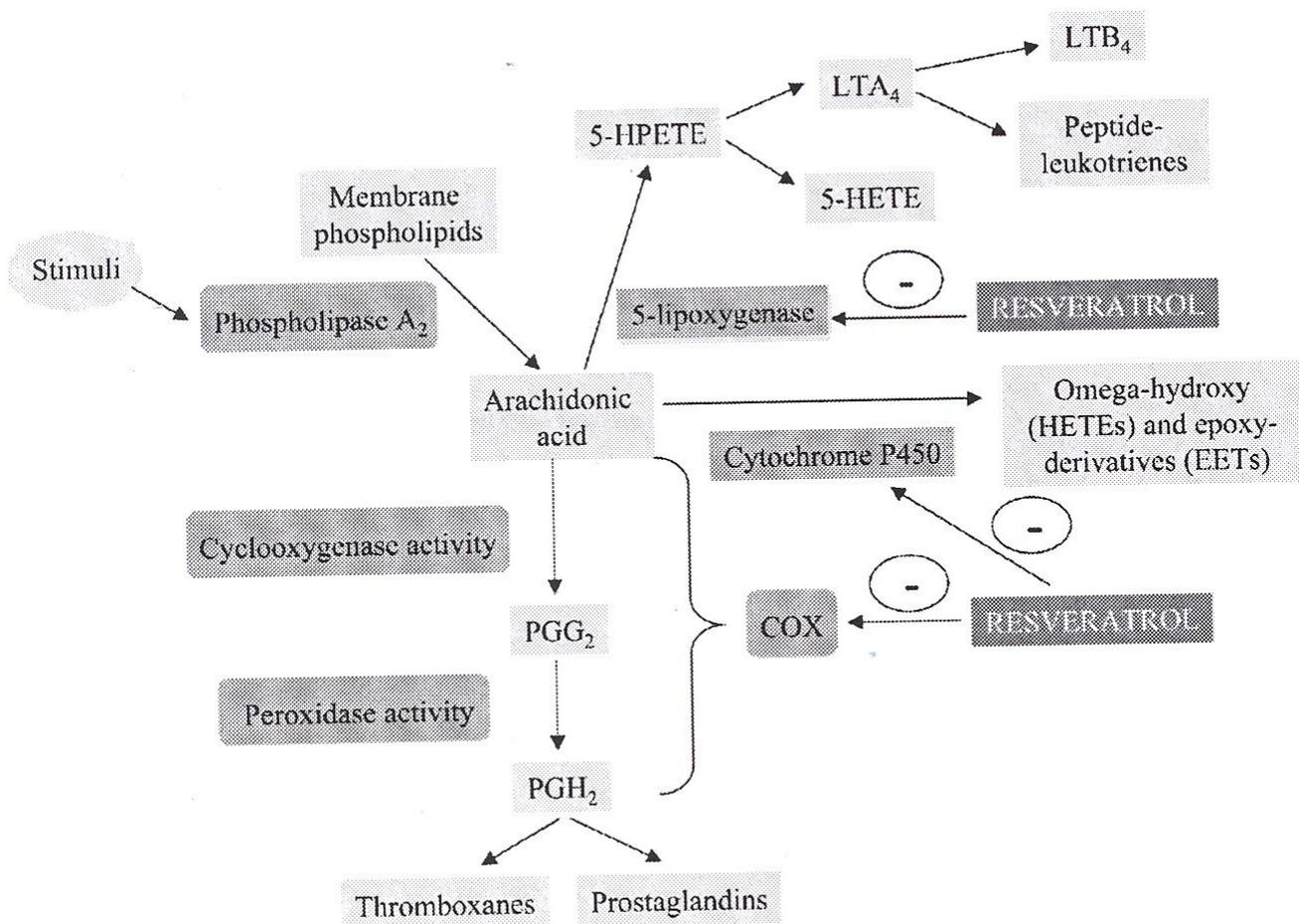
Azione antinfiammatoria

L'azione antinfiammatoria del Resveratrolo appare piuttosto complessa e mediata dalla capacità del polifenolo di intervenire a diversi livelli del processo infiammatorio. L'evento iniziale (stimolo offensivo) determina l'attivazione di immunociti come i mastociti ed i macrofagi. Entrambi questi elementi cellulari rilasciano molteplici mediatori dell'infiammazione e citochine, aventi il compito di richiamare nella regione interessata i neutrofili, a loro volta responsabili della produzione e del rilascio di enzimi proteolitici, metaboliti reattivi dell'ossigeno e altri ossidanti. La risposta infiammatoria si amplifica ulteriormente ed in condizioni normali la fase acuta dovrebbe esaurirsi nell'arco di poche ore o di pochi giorni, ma quando il fenomeno persiste si cronicizza determinando l'instaurarsi di un notevole stress ossidativo.

La figura sottostante illustra come il Resveratrolo sia in grado di modulare e regolare il rilascio di mediatori dell'infiammazione e citochine da parte di mastociti, macrofagi e neutrofili. (Mol. Nutr. Food Res. 2005)



I processi infiammatori, come già citato precedentemente, coinvolgono la sintesi di diversi mediatori, la maggior parte dei quali sono prodotti da due enzimi: la ciclo-ossigenasi e la lipo-ossigenasi. Gli enzimi suddetti sono responsabili della produzione di trombossani, potenti vasocostrittori, leucotrieni ad attività chemiotattica, prostaglandine e svariati metaboliti. Gli studi eseguiti su animali hanno confermato la capacità del Resveratrolo di ridurre l'infiammazione e l'edema causati da carragenina e da altri polisaccaridi. In particolare il polifenolo è in grado di inibire la sintesi di leucotrieni (LTB₄) bloccando l'enzima lipo-ossigenasi, responsabile della trasformazione dell'acido arachidonico. L'attività inibente del Resveratrolo a carico dell'enzima ciclo-ossigenasi si traduce, invece, in una minore sintesi di trombossani e prostaglandine (come illustra la figura sottostante).



Azione immunostimolante

In contrasto con gli effetti soppressivi nei confronti dei processi infiammatori, il Resveratrolo aumenta la risposta immunitaria nei topi trattati con dinitrofluorobenzene e previene l'immunosoppressione causata da etanolo. Ulteriori lavori, condotti su topi, hanno evidenziato le proprietà protettive del polifenolo nei confronti delle infezioni da virus herpes (HSV1 e HSV2).

Uno studio eseguito su colture cellulari e su animali, condotto dall'Istituto Superiore di Sanità e pubblicato sulla rivista scientifica *Journal Infectious Diseases*, ha dimostrato l'azione antinfluenzale del Resveratrolo. L'attività protettiva della molecola si esplica impedendo la replicazione dei virus influenzali all'interno delle cellule dell'epitelio respiratorio. Secondo lo studio italiano, il Resveratrolo sarebbe in grado di inibire una protein-chinasi, cioè l'enzima necessario all'ultimo passaggio della replicazione, durante il quale avviene l'assemblaggio delle proteine.

Azione protettiva a livello dell'apparato cardiovascolare

Il famoso paradosso francese relativo al vino rosso, deriva proprio dalla presenza del Resveratrolo in grado di ridurre il rischio di insorgenza di patologie cardiovascolari. Gli effetti del polifenolo a carico del suddetto apparato sono molteplici:

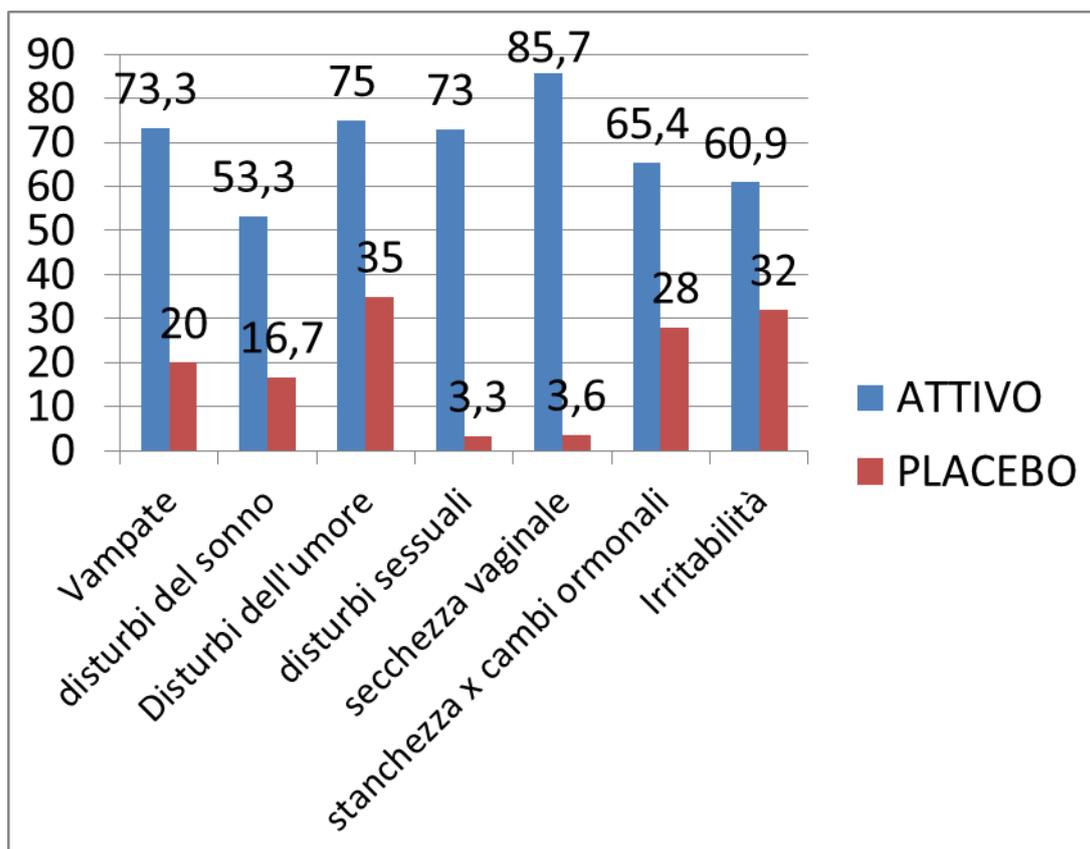
- riduzione dell'aggregazione piastrinica mediante inibizione degli enzimi ciclo-ossigenasi
- vasodilatazione mediante aumento della produzione di NO e induzione di una maggiore espressione della NO-sintasi endoteliale (eNOS) e inducibile (iNOS).
- riduzione dell'ossidazione delle LDL
- inibizione dei depositi di colesterolo e trigliceridi a livello epatico

In particolare **Resequo** è stato testato clinicamente su due campioni di donne. Il primo gruppo di 60 donne è stato seguito per 3 mesi consecutivi con l'obiettivo di monitorare la riduzione dei sintomi della menopausa (1 cpr/die); il secondo gruppo composto da altre 60 donne è stato monitorato per 12 mesi (sempre 1 cpr/die) con l'intento di valutare i benefici del prodotto in termini di aumento della densità minerale ossea. Entrambe le cliniche sono state effettuate in doppio cieco verso placebo.

Studio clinico 3 mesi:

Le donne selezionate erano di età compresa tra i 50 e i 55 anni.

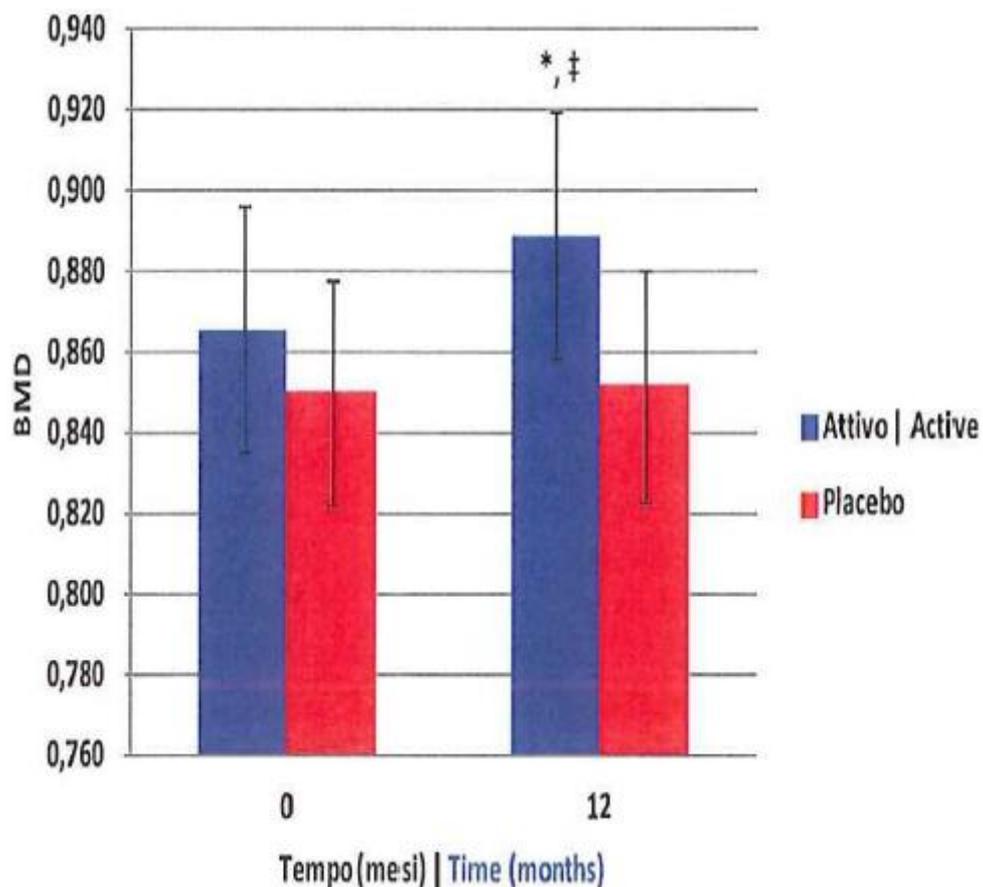
Il grafico mostra la percentuale di donne che hanno riportato una riduzione statisticamente significativo dell'entità del sintomo di riferimento rispetto al placebo:



In particolare si evidenzia come ca. il 75% delle donne trattate con l'attivo ha riportato una riduzione significativa delle vampate rispetto al 20% del placebo, mentre addirittura l'85% ha manifestato un decremento della secchezza vaginale rispetto al 3,6% di donne che hanno assunto il placebo.

Studio clinico 12 mesi:

Lo studio ha monitorato una serie di marker nel siero e nelle urine relativi al riassorbimento di tessuto osseo ed alla formazione di nuovo tessuto osseo. I parametri suddetti sono stati controllati al tempo zero, dopo 6 mesi ed al termine dello studio. Invece la DEXA è stata effettuata al tempo zero e dopo 12 mesi di trattamento. Il grafico sottostante mostra la variazione di BMD. I dati sono risultati statisticamente significativi sia rispetto al placebo sia rispetto al tempo zero. In media l'incremento di BMD monitorata a livello del femore è stato di ca. 3% annuo.



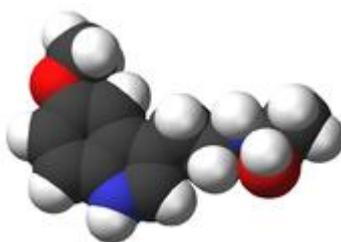
Legenda | Legenda

* , statisticamente significativo vs. DO | Statistically significant vs. DO

‡ , statisticamente significativo vs. Placebo | Statistically significant vs. Placebo

Placebo | Statistically significant vs. Placebo

La **Melatonina** è un ormone prodotto da una ghiandola posta alla base del cervello, la ghiandola pineale o epifisi. Questo ormone agisce sull'ipotalamo e svolge principalmente la funzione di regolare il ciclo sonno-veglia. Il nome le è stato attribuito per la sua proprietà di indurre la mutazione dei cromatofori, cioè delle cellule melanociti che trasportano il pigmento responsabile ad es. della colorazione della pelle.



La Melatonina rappresenta un ormone anomalo perché a differenza degli altri ormoni:

- è secreta anche da altri organi (quali ipofisi, tiroide, surrenali, gonadi) e non solo dalla ghiandola pineale;
- se si asporta la ghiandola pineale, la melatonina circolante non scompare, come invece accade quando sono rimosse le ghiandole endocrine citate al punto precedente;
- non esiste alcun fattore di rilascio per la melatonina;
- provoca effetti da sovradosaggio pressoché nulli.

La Melatonina è un composto indolico ampiamente presente in natura. La sua produzione circadiana detiene i livelli più alti durante le ore notturne. Poco dopo la comparsa dell'oscurità le sue concentrazioni nel sangue aumentano rapidamente e raggiungono il massimo tra le 2 e le 4 di notte per poi ridursi gradualmente all'approssimarsi del mattino. L'esposizione alla luce inibisce la produzione della Melatonina in misura dose-dipendente. Questa produzione ciclica è comune a tutti i sistemi viventi, dalle alghe, alle piante, agli animali, uomo incluso. Sebbene la Melatonina sia prevalentemente prodotta nella ghiandola pineale, dati recenti sulla distribuzione dei suoi recettori e dell'enzima chiave coinvolto nella sua sintesi (NAT) indicano che essa è sintetizzata localmente in molti altri tessuti. Oltre alla produzione endogena, questo ormone anomalo è assunto attraverso l'alimentazione: la si ritrova nel latte e nella maggior parte di frutta e verdura.

La capacità di sincronizzare l'orologio biologico interno in caso di variazioni indotte da repentini cambi di fuso orario è stato confermato anche da un recente editoriale del British Medical Journal che ha preso in considerazione una metanalisi di 10 trial randomizzati controllati, in cui la Melatonina è stata messa a confronto con un placebo in viaggiatori di lunghe percorrenze. Otto di questi studi hanno rilevato la reale efficacia dell'ormone nell'alleviare gli effetti del jet lag. Secondo i ricercatori sono sufficienti dai 2 ai 5 mg di questo ormone, quando di va a dormire il primo giorno dopo il viaggio e nei successivi 2-4 giorni, per assestare i propri ritmi sul nuovo fuso orario. L'induzione del sonno e il miglioramento del riposo notturno derivano quindi dalla regolarizzazione dei ritmi biologici ed in particolare dal riassetto del ciclo sonno-veglia indotto dalla Melatonina. Sembra che questo ormone risincronizzi anche il sistema neuroendocrino ed il sistema immunitario mantenendo la loro piena efficienza. La Melatonina incide sulla sintesi di svariati neurotrasmettitori (serotonina, dopamina, GABA, ecc) influenzando anche il tono dell'umore. Recenti studi le hanno attribuito proprietà antiossidanti alla stregua della Vitamina C per proteggere l'organismo dall'attacco dei radicali liberi.

La Melatonina è caratterizzata da un ottimo profilo di sicurezza ed anche questo dato si discosta decisamente dalla categoria degli ormoni. La sua LD50 orale, valutata nel 1983, nel topo e nel ratto equivale rispettivamente a 1g/Kg e 3g /kg.

La somministrazione cronica nell'uomo è stata effettuata in studi clinici controllati a dosi elevate, da 200 a 750 mg/die, senza effetti collaterali significativi, senza variazioni di tutti i parametri ormonali studiati (liberazione LH, FSH) e senza cambiamenti della libido e della funzione sessuale. Le sue applicazioni cliniche, dirette sull'uomo, rappresentano una prova tangibile della sicurezza d'uso di questa sostanza anche per periodi prolungati. (Prof. Fraschini, Editoriale Diaita Ansis, trimestrale maggio 1996,)

Nello studio di Seabra M.L. et al (J. Pineal res. 2000, "Randomized, double-blind clinical trial, controlled with placebo, of the toxicology of chronic melatonin treatment"), sono stati somministrati 10 mg di Melatonina per 28 giorni a 40 volontari suddivisi in maniera randomizzata in due gruppi. Al tempo zero e al termine del trattamento sono stati monitorati i seguenti parametri: esame del sangue con conta eritrocitaria, livelli di sodio, potassio, calcio, le proteine totali, albumina, glicemia, trigliceridi, colesterolo totale, HDL, LDL, VLDL, urea, creatinina, acido urico, GOT, GPT, bilirubina, GGT, fosfatasi alcalina, T3, T4, TSH, LH/FSH,

cortisolo e le concentrazioni sieriche di melatonina. In funzione dei parametri analizzati, al termine del trattamento alla dose di 10 mg al giorno, non sono stati evidenziati effetti avversi e collaterali.

In una review recente del 2006 è stata valutata l'efficacia e la sicurezza della Melatonina nell'ambito dei trattamenti relativi alla cura dei disturbi del sonno. In particolare per la safety della Melatonina sono stati considerati 17 studi randomizzati, controllati per un totale di 651 partecipanti, dai quali non è emerso alcun effetto avverso significativo. Gli studi considerati hanno avuto una durata variabile da pochi giorni fino ad un anno di assunzione, così come per le dosi da 0,5 fino a 10 mg/die. (Buscemi N. et al., 2006, "Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis", B.M.J., 332(7538): 385-93). A seguito della prima assunzione possono talvolta comparire in forma lieve mal di testa, o nausea, capogiri o insonnia ma tali manifestazioni spariscono nei giorni successivi di trattamento.

La produzione endogena di Melatonina declina a partire dai 40 anni e pertanto nella donna in premenopausa e menopausa la sua assunzione può essere utile per favorire la riduzione dei disturbi legati alla sfera del sonno.

Il **Magnesio** è quantitativamente il secondo minerale presente nei liquidi intracellulari: la sua quantità varia da 50 fino a 300 mg/Kg. Esso è un minerale essenziale per le cellule viventi. Coopera nel trasporto di sodio e potassio attraverso la membrana cellulare e influenza i livelli di calcio all'interno delle cellule. Il Magnesio intracellulare attiva l'esochinasi, enzima che converte il glucosio in glucosio-6-fosfato, primo gradino della glicolisi (processo attraverso il quale gli zuccheri vengono "bruciati" per produrre energia) necessaria per fornire energia a tutte le cellule, in particolare quelle nervose e muscolari che ne consumano una grande quantità. Lo stress tende ad esaurire le riserve di Magnesio dell'organismo. Una carenza di Magnesio produce nervosismo, ansietà, tic nervosi e insonnia di tipo II, caratterizzata da addormentamento regolare ma da frequenti risvegli notturni, per cui il soggetto si sveglia stanco anche dopo diverse ore di sonno.

Stimola le funzioni muscolari e normalizza il ritmo cardiaco: una carenza di Magnesio produce tensione muscolare e crampi muscolari diurni, dopo l'esercizio fisico, in particolare alle mani e ai piedi (i crampi notturni ai polpacci, durante il riposo, sono invece dovuti a carenza di calcio). L'ipomagnesemia può produrre ipertensione arteriosa e sembrerebbe inoltre favorire l'insorgenza di aterosclerosi, soprattutto in caso di dieta ricca di colesterolo. Anche il singhiozzo frequente è associato a carenza di magnesio.

Il Magnesio interviene in oltre 300 diversi processi metabolici (in particolare sul metabolismo delle proteine e degli acidi nucleici) ed è indispensabile per promuovere la funzionalità di numerosi sistemi enzimatici. Anche nelle donne che soffrono di sindrome dolorosa premestruale è stata riscontrata una carenza di Magnesio, unitamente ad un eccesso di calcio. Altro sintomo carenziale di Magnesio è rappresentato da una traspirazione eccessiva e da cattivo odore corporeo generalizzato (il cattivo odore dei piedi è invece caratteristico di una carenza di zinco). Insieme al calcio e al fosforo partecipa alla costituzione dello scheletro, infatti circa il 70% del Magnesio dell'organismo si trova nelle ossa.

La **Vitamina D** svolge diverse funzioni biologiche, anche se quella principale è la regolazione omeostatica del Calcio e, parallelamente, quella del Fosfato. Questa vitamina facilita infatti l'assorbimento intestinale del Calcio, interagisce con il paratormone per incrementare la mobilitazione di Calcio e Fosfato dal tessuto osseo e diminuirne l'eliminazione renale. L'omeostasi minerale consente alla Vitamina D3 di svolgere nell'organismo importanti funzioni

biologiche quali il corretto funzionamento di muscoli e nervi, del processo della coagulazione del sangue e dell'utilizzo dell'energia.

La **Vitamina K2**, variante della Vitamina K nota principalmente per il suo coinvolgimento nei processi di coagulazione del sangue, sta acquisendo sempre più importanza nell'ambito del trofismo delle ossa. Anche nota come Menaquinone-7, la Vitamina K2 è stata somministrata a basse dosi (180 mcg/die) per 3 anni consecutivi a donne (n=244) in postmenopausa al fine di valutare la sua efficacia nella prevenzione dell'osteoporosi. La determinazione della densità minerale ossea a livello del collo del femore e delle vertebre lombari ha evidenziato un effetto positivo e preventivo nel contrastare la perdita di massa ossea (Knapen MH et al., 2013). In un altro studio 62 donne in postmenopausa affette da artrite reumatoide con osteoporosi o osteopenia mai trattate, sono state suddivise in due gruppi a seconda della loro condizione clinica e trattate con alendronato e Vitamina K2 (45 mcg/die) o solo alendronato. Dopo un anno di trattamento il gruppo che ha ricevuto la combinazione di farmaco-Vitamina K2 ha ottenuto i risultati migliori nel favorire l'aumento della densità minerale ossea (Suzuki K et al., 2012).

Indicazioni

Equopausa Complete a base di **Resequo**[®], Melatonina, Magnesio, Vitamina D3 e Vitamina K2 rappresenta il fitocomplesso innovativo, efficace nel ridurre tutti i sintomi della menopausa e con effetti positivi e preventivi sulla salute delle ossa. La sua assunzione contribuisce ad attenuare disturbi vasomotori (sudorazione, vampate), insonnia, irritabilità, cattivo umore, calo della libido ed aiuta a contrastare l'invecchiamento generale dell'organismo e quello cutaneo indotto dal calo degli estrogeni, prevenendo il rallentamento metabolico ed il conseguente incremento ponderale.

Modalità d'uso

Per sfruttare appieno i benefici di **Equopausa Complete** si consiglia l'assunzione di 1 compressa al giorno, assunta la sera prima di andare a dormire, per almeno 3 mesi consecutivi.

Avvertenze

Non superare la dose giornaliera consigliata. Tenere fuori dalla portata dei bambini al di sotto dei 3 anni. Non assumere in gravidanza.

Natura del contenitore e confezione

Confezione astucciata da 20 compresse.

Durata di stabilità a confezionamento integro

36 mesi.

Speciali precauzioni per la conservazione

Conservare in luogo fresco ed al riparo dalla luce e dall'umidità.

Categoria di appartenenza

Complemento alimentare

Regime di dispensazione al pubblico

Libera vendita.

Ragione sociale e sede del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e/o del marchio

Paladin Pharma S.p.A.

Sede legale: Via Vincenzo Monti 12/A, 10126-TORINO.