

# FARMA CI

---

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Comitato Scientifico Editoriale

BASSETTI M.  
DI BIAGIO A.  
FERRARA P.

MARZETTI A.  
PACE F.  
SCAGLIONE F.

VAIRA D.  
VERALDI S.

---

**Volume 22 - n. 1/2023**

---

**Gennaio-Aprile 2023**

MEDIZIONI

## COMITATO SCIENTIFICO EDITORIALE

Prof. MATTEO BASSETTI Direttore della Clinica Malattie Infettive Ospedale Policlinico San Martino, Genova	Prof. ANDREA MARZETTI Chief of ENT Department - Head&Neck Area Frosinone - Alatri Hospital Center
Prof. ANTONIO DI BIAGIO Clinica Malattie Infettive Ospedale San Martino, Genova	Prof. FABIO PACE UOC di Gastroenterologia ed Endoscopica Digestiva ASST Bergamo Est - Seriate (BG)
Prof. PIETRO FERRARA Dipartimento di Scienze Pediatriche, Università Cattolica del S. Cuore, Policlinico Universitario "A. Gemelli", Roma e Università Campus Bio-Medico, Roma	Prof. FRANCESCO SCAGLIONE Dipartimento di Oncologia ed Emato-Oncologia, Università degli Studi di Milano
	Prof. DINO VAIRA Dipartimento di Medicina Clinica, Università di Bologna
	Prof. STEFANO VERALDI Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Fondazione I.R.C.C.S., Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

# FARMACI

AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Direttore Responsabile: Antonio Guastella

©2023 **MEDIZIONI** S.r.l.  
Via Monte delle Gioie, 13 - 00199 Roma  
Tel. 06.81153040/06.40413168 - Fax. 06.40419131  
medizioni@medizioni.it - medizioni@ohtpec.it

Vol. 22 - n. 1/2023 - gennaio-aprile  
Reg. Trib. di Roma n. 238 del 23/5/2002  
Periodicità quadrimestrale

Tutti i diritti sono riservati.  
Nessuna parte può essere riprodotta in alcun modo  
(comprese fotocopie), senza il permesso scritto dell'editore.

Stampa: CSC Grafica Srl  
Via A. Meucci, 28 - 00012 Guidonia (Roma)

Finito di stampare nel mese di aprile 2023

# FARMA CI

---

## AGGIORNAMENTO CONTINUO PER LA PRATICA CLINICA

Pubblicazione quadrimestrale - Volume 22 - n. 1 - gennaio-aprile 2023

### Indice

---

<b>Esperienza clinica del nutraceutico a base di Monacolina K, Berberina, Bergamotto, Vitamina K2, Coenzima Q10 (Liponamed) in pazienti con dislipidemia lieve-moderata e steatosi epatica non alcolica</b>	<b>3</b>
<i>Rachele Liliana Ferrara</i>	
<hr/>	
<b>Nuovi approcci terapeutici nella gestione dell'IBS</b>	<b>10</b>
<i>Fabio Pace</i>	
<hr/>	
<b>Il trattamento intravaginale con DHEA (prasterone) nelle donne in postmenopausa con sindrome da vescica iperattiva</b>	<b>17</b>
<i>Salvatore Caruso</i>	

---



# Esperienza clinica del nutraceutico a base di Monacolina K, Berberina, Bergamotto, Vitamina K2, Coenzima Q10 (Liponamed) in pazienti con dislipidemia lieve-moderata e steatosi epatica non alcolica

Rachele Liliana Ferrara

Radiodiagnostica - Istituto Clinico Città Studi - Milano

## Abstract

**Obiettivo:** Obiettivo primario è determinare gli effetti di Liponamed sul profilo dei lipidi plasmatici di soggetti con ipercolesterolemia lieve-moderata valutando le differenze dei livelli di Colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, Trigliceridi e Glicemia a digiuno, prima e dopo 60 giorni di trattamento con Liponamed, associato a una dieta consigliata. L'obiettivo secondario dello studio consiste nel determinare se l'utilizzo di Liponamed modifichi il grado di steatosi epatica dei pazienti studiati.

**Pazienti e Metodi:** Abbiamo selezionato 30 pazienti non idonei alla terapia con statine (in accordo con le LG ESC/EAS 2019) a cui è stato somministrato Liponamed, una combinazione di riso rosso fermentato, Bergamotto, Berberina, Coenzima Q10 e Vitamina K2, somministrata

sotto forma di 1 compressa al giorno per la durata di 60 giorni, associata alle raccomandazioni fondamentali per uno stile di vita sano.

**Risultati:** Sulla base dei dati raccolti, l'utilizzo di Liponamed è stato associato a una riduzione generale dei valori del profilo lipidico nei 30 soggetti partecipanti allo studio. Per quanto riguarda i dati ecografici è stato rilevato un globale miglioramento del grado di steatosi epatica.

**Conclusioni:** I risultati di questo studio sugli effetti della somministrazione dell'integratore alimentare Liponamed per 60 giorni consecutivi, in pazienti con rischio cardiovascolare moderato/basso, mostrano una complessiva riduzione dei valori biochimici associati ad un aumentato rischio cardiovascolare e, in associazione, un miglioramento generale del grado di steatosi epatica.

## Introduzione

Per dislipidemia si intende un difetto nel metabolismo dei lipidi che comporta un aumento delle concentrazioni circolanti di colesterolo e trigliceridi nel sangue. La dislipidemia è caratterizzata da elevati livelli sistemici di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) e, spesso, da basse concentrazioni di colesterolo lipoproteico ad alta densità (HDL-C) (1). In generale l'LDL-C sono lipoproteine a bassa densità che hanno il compito di trasportare il colesterolo dal fegato ai vari tessuti dell'organismo. L'HDL-C (cosiddetto colesterolo "buono") sono lipoproteine ad alta densità con la funzione di portare il colesterolo in direzione opposta, dai tessuti al fegato, il quale provvede poi ad eliminarlo. I livelli di HDL sono inversamente correlati alla malattia aterosclerotica; pertanto, è bene cercare di aumentare i livelli di HDL. Studi osservazionali hanno dimostrato come il 60-70% degli adulti presenti livelli di lipidi fuori norma. Livelli elevati di colesterolo lipoproteico a bassa densità (LDL-C) sono un importante fattore di rischio modificabile per la malattia cardiovascolare aterosclerotica (ASCVD) (2).

Le malattie cardiovascolari (CVD), di cui quella aterosclerotica (ASCVD) è la componente principale, sono responsabili di oltre 4 milioni di decessi in Europa ogni anno (3).

Il target primario nella prevenzione e nel trattamento delle malattie cardiovascolari consiste nel ridurre la concentrazione di LDL-C e trigliceridi. Le linee guida per la gestione della dislipidemia della Società Europea di Cardiologia (ESC) e della Società Europea di Aterosclerosi (EAS), sono state aggiornate alla fine del 2019 alla luce dei recenti studi che prevedono l'uso di agenti ipolipemizzanti innovativi in combinazione con le statine (3). Le nuove linee guida sostengono il raggiungimento di bassi livelli di LDL-C negli individui a più alto rischio, seguendo il paradigma "lower is better" (3). Inoltre, i pazienti con ASCVD accertata rimangono comunque ad aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori anche nel contesto di un trattamento ipolipemizzante ottimale. Livelli elevati di trigliceridi contribuiscono a tale rischio residuo (4). Infatti, elevati livelli sierici di trigliceridi e acidi grassi liberi sono associati a conseguenze negative per la salute, soprattutto tra i pazienti che soffrono di obesità, diabete o disordini congeniti del metabolismo.

In presenza di un eccesso di acidi grassi liberi, la capacità dei tessuti di metabolizzare il glucosio viene compromessa determinando insensibilità ai recettori insulinici. Di conseguenza, elevati livelli di trigliceridi e acidi grassi liberi possono causare una cascata di squilibri cardio-metabolici. Inoltre, i sottoprodotti dei trigliceridi, chiamati lipoproteine ricche di trigliceridi o particelle di lipoproteine residue, riescono ad oltrepassare la barriera endoteliale, accelerando il processo aterosclerotico. L'eccessivo accumulo di lipidi nel fegato, principalmente sotto forma di trigliceridi, dà origine alla steatosi epatica non alcolica (NAFLD). La NAFLD è la malattia epatica più comune al mondo ed è stata spesso associata ad obesità, iperlipidemia e insulino-resistenza. Gli acidi grassi liberi (FA) sono i principali mediatori della steatosi epatica; i pazienti con NAFLD hanno livelli elevati di FA circolanti correlati alla gravità della malattia. Nella NAFLD, i FA di origine esogena o endogena si accumulano negli epatociti e provocano danni al fegato (5).

Nella prevenzione primaria, secondo le linee guida internazionali, uno stile di vita sano rappresenta il primo approccio alla dislipidemia anche in associazione a prodotti nutraceutici. In caso di insuccesso, sono necessari farmaci come le statine, trattamento ipolipemizzante di scelta in virtù dell'ampia evi-

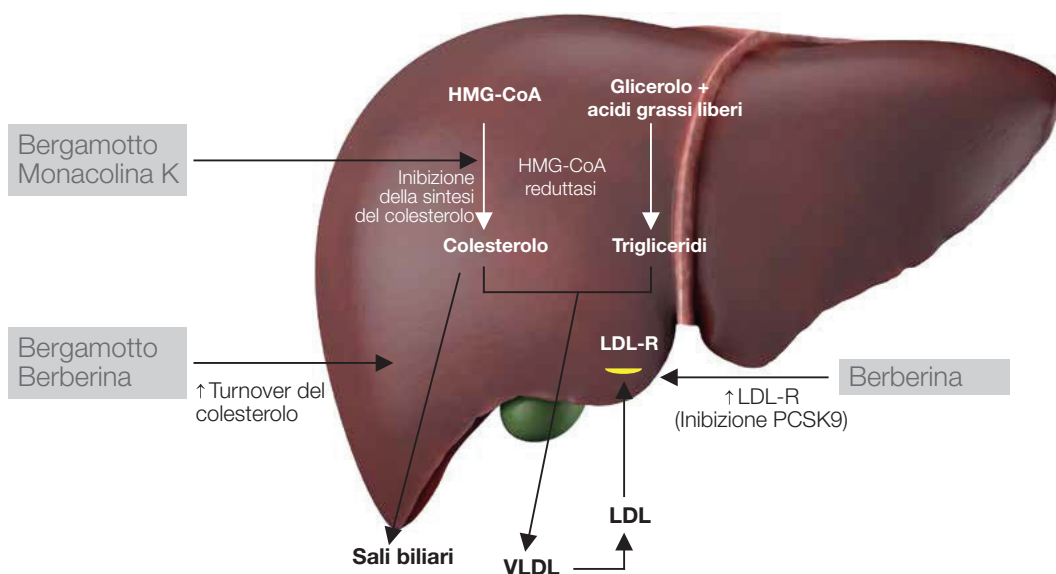
denza di efficacia e sicurezza nel ridurre sia LDL-C che MACE (Major Adverse CV Event) (6).

I cambiamenti terapeutici dello stile di vita volti a perseguire un controllo accettabile dei fattori di rischio cardiovascolari, tra cui la dislipidemia, sono limitati dalla scarsa aderenza e persistenza da parte dei pazienti. Allo stesso modo, la ridotta compliance a lungo termine ai farmaci ipolipemizzanti, spesso dovuta ad effetti collaterali, è una questione di cruciale importanza nel campo della prevenzione cardiovascolare. Pertanto, sono auspicabili strategie terapeutiche efficaci e sicure nel ridurre i livelli di lipidi sierici.

Negli ultimi anni, combinazioni di nutraceutici che rivendicano effetti ipolipemizzanti sono state testate in diverse popolazioni (7).

Liponamed è un mix sinergico di principi attivi funzionali per un approccio naturale alle dislipidemie. I prodotti di origine naturale che compongono Liponamed (riso rosso fermentato, Bergamotto, Berberina, Coenzima Q10, Vitamina K2) possono essere usati da soli oppure in sinergia. È stato dimostrato che alcuni nutrienti come la monacolina, il Bergamotto e la Berberina agiscono specificatamente su alcuni dei principali meccanismi che regolano la sintesi del colesterolo a livello epatico (Fig. 1).

**Figura 1.** Attività di monacolina, bergamotto e berberina sulla sintesi del colesterolo.



LDL-R – low-density lipoprotein receptor, PCSK9 – proprotein convertase subtilisin/kexin type 9, VLDL – very-low-density lipoprotein.

Il riso rosso fermentato è il prodotto della fermentazione del riso ad opera del lievito *Monascus purpureus*. La fermentazione arricchisce il prodotto finale di sostanze come le monacoline, simili ai farmaci più utilizzati per contrastare il colesterolo (statine). In particolare, la Monacolina K è strutturalmente identica alla lovastatina e anche il meccanismo d'azione è simile: la Monacolina K inibisce l'enzima chiave nella sintesi del colesterolo, l'HMG-CoA reduttasi (8). Una metanalisi condotta su 93 studi clinici, che hanno coinvolto in totale 9.625 pazienti, ha dimostrato l'efficacia dell'assunzione quotidiana di Monacolina K nel ridurre del 15-25% i livelli plasmatici di colesterolo LDL in 6-8 settimane, riducendo significativamente anche i livelli di trigliceridi (9).

Nel 2013 l'Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare (EFSA), ha concluso che, essendo la monacolina da riso rosso fermentato strutturalmente identica alla lovastatina, ne condivide anche il profilo degli effetti avversi per quanto riguarda il tessuto muscoloscheletrico, il connettivo, il fegato, il sistema nervoso, il tratto gastrointestinale, la cute e il tessuto sottocutaneo. Successivamente, è stato mostrato come le monacoline da riso rosso fermentato, quando utilizzate negli integratori alimentari, provocano reazioni avverse gravi a dosi di 10 mg/giorno. Per questo motivo è vietato l'uso di monacoline totali da riso rosso fermentato a livelli pari o superiori a 3 mg per dose di prodotto giornaliera.

Il Bergamotto è un agrume originario del Sud Italia con un contenuto particolarmente elevato di flavonoidi, tra cui neocitrina, naringina e neoesperidina, importanti per i loro benefici a livello cardiovascolare, infatti sono in grado di ridurre la formazione di colesterolo, limitare il trasporto di colesterolo nel sangue ed esercitare azione antiossidante (8,10). Inoltre, il Bergamotto è in grado di aumentare la biodisponibilità della Monacolina K e la loro associazione esplica un'azione sinergica nell'inibire l'HMG-CoA reduttasi e limitare la sintesi epatica del colesterolo (10). In uno studio controllato e randomizzato condotto su 237 pazienti con ipercolesterolemia è stato mostrato come l'utilizzo di Bergamotto abbia ridotto significativamente i livelli di LDL-C e trigliceridi anche nel sottogruppo di pazienti che non tolleravano le statine (10).

La Berberina è un alcaloide vegetale dotato di numerose attività farmacologiche, tra cui proprietà antimicrobiche, ipoglicemizzanti e ipocolesterolemizzanti (8,10). Il suo ruolo protettivo nei confronti dell'aterosclerosi è correlato alla sua capacità di ridurre il colesterolo, aumentando l'espressione dei recettori per le LDL nell'epatocita (8). Studi *in vivo* hanno

dimostrato come la Berberina sia in grado di ridurre significativamente i livelli di LDL-C e il colesterolo totale, con effetti paragonabili a quelli delle statine. Una metanalisi condotta su 27 studi clinici, per un totale di 2.569 pazienti, ha confermato l'efficacia della Berberina nel ridurre i livelli di LDL-C e migliorare altri parametri lipidici (10).

La Vitamina K2 appartiene alle vitamine liposolubili che si accumulano nel fegato ed è fondamentale per il benessere delle ossa. Specificatamente aiuta a prevenire il cosiddetto "paradosso del Calcio", fenomeno per cui a bassi livelli di Calcio nelle ossa corrispondono elevati livelli di Calcio a livello vascolare (11). Pertanto, la Vitamina K2 svolge un ruolo protettivo nelle malattie cardiovascolari, rallentando la calcificazione a livello vascolare (11). Uno studio osservazionale, condotto su 4.581 soggetti non trattati con altri antidislipidemici (*Rotterdam study*), ha dimostrato l'attività della Vitamina K2 nel migliorare l'assetto lipidico (12).

Infine, il Coenzima Q10 possiede una spiccata attività antiossidante, particolarmente importante nella prevenzione del danno vascolare, in quanto lo stress ossidativo è determinante nella genesi della placca aterosclerotica (13). Inoltre, il Coenzima Q10, in associazione con Monacolina K, ha un'azione sinergica nell'inibire LDL-C e può essere utile per la salute vascolare (8).

## Materiali e Metodi

Nello studio sono stati selezionati 30 pazienti non idonei alla terapia con statine a causa della loro classificazione di rischio, o già in trattamento con un integratore alimentare nutraceutico in linea con le linee guida ESC, nello studio è stato consigliato Liponamed già autorizzato in Italia a partire da settembre 2021 (Liponamed®, codice PARAF 983307632) somministrato sotto forma di 1 compressa al giorno in corrispondenza del pasto principale per la durata di 60 giorni, associato alle raccomandazioni fondamentali per uno stile di vita sano.

I criteri di inclusione nello studio sono stati: femmine e maschi di età compresa tra i 35 e i 65 anni con rischio cardiovascolare moderato/basso considerato come LDL-C compreso tra 100 e 150 mg/dL.

I criteri di esclusione, invece, sono stati: obesità (BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>), pazienti in terapia con altri integratori (compresi quelli a base di polifenoli della mela) per ipercolesterolemia nei tre

mesi precedenti al reclutamento, e pazienti affetti da disturbi intestinali.

### Composizione del nutraceutico

Liponamed è una formula che contiene 4 ingredienti utili per la gestione dei lipidi nel sangue. Ogni compressa gastroresistente contiene: Berberis (*Berberis aristata* 83 mg di cui Berberina 63 mg); Bergamotto (*Citrus x bergamia* Risso & Poit. 100 mg); riso rosso fermentato (*Monascus purpureus* Went. 58 mg) con Monacolina K al 5% (equivalente a meno di < 3 mg); Coenzima Q10 (20 mg); Vitamina K2 (Menachinone) 75 µg e relativi eccipienti.

La Berberina è scarsamente assorbita, con conseguente bassa biodisponibilità dopo somministrazione orale (<1%) (14), per cui dovrebbe essere usata ad alte dosi (fino a 500 mg/die) per ottenere il suo effetto portando, di conseguenza, ad effetti collaterali indesiderati. Per ovviare a questa problematica Liponamed è stato realizzato in un granulatore a letto fluido a flusso ellittico che permette di aumentare in misura significativa la biodisponibilità della Berberina. In aggiunta, la Berberina riduce la biodisponibilità della Monacolina K del riso rosso fermentato e, allo stesso tempo, ne aumenta la metabolizzazione, per cui è necessario modulare in tempi diversi il rilascio delle due sostanze. Per questa ragione, nelle compresse Liponamed, è stata utilizzata la tecnologia bistrato che permette la cessione, in tempi differenziati, della Berberina e della Monacolina K, ottimizzandone così l'assorbimento.

### Obiettivo dello studio

Obiettivo primario di questo studio è determinare gli effetti di Liponamed sul profilo dei lipidi plasmatici di soggetti con ipercolesterolemia lieve-moderata, in assenza di terapia farmacologica nei tre mesi precedenti al reclutamento. In particolare, sono state valutate le differenze dei livelli di Colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, Trigliceridi e Glicemia a digiuno prima e dopo 60 giorni di trattamento con Liponamed, associato a una dieta consigliata. L'obiettivo secondario dello studio consiste nel determinare se l'utilizzo di Liponamed è in grado di modificare il grado di steatosi epatica nei pazienti con ipercolesterolemia lieve-moderata.

### Monitoraggio

Il monitoraggio dell'effetto derivante dall'assunzione di Liponamed sul profilo lipidico dei soggetti reclutati è stato condot-

to attraverso la determinazione dei livelli di Colesterolo totale, LDL-C, HDL-C, Trigliceridi, e Glicemia a digiuno al tempo zero (T0), ovvero prima dell'inizio del trattamento e a T1 ovvero dopo 60 giorni di trattamento.

Per quanto riguarda l'effetto di Liponamed sulla steatosi epatica, le rilevazioni sono state eseguite tramite ecografie epatiche, realizzate a T0 e dopo 60 giorni di trattamento. Il grado della steatosi epatica è stato definito in quattro differenti categorie: assente, grado lieve, grado medio e grado marcato (15).

Il grado lieve (I) è rappresentato da un lieve aumento diffuso degli echi fini nel parenchima epatico con visualizzazione normale del diaframma e dei bordi dei vasi intraepatici. Il grado medio (II) è rappresentato da un moderato aumento diffuso degli echi fini con una visualizzazione leggermente compromessa dei vasi intraepatici e del diaframma. Il grado marcato (III) è rappresentato da un marcato aumento degli echi fini con scarsa o nessuna visualizzazione dei bordi dei vasi intraepatici, del diaframma e della porzione posteriore del lobo destro del fegato (15).

## Risultati

Sulla base dei dati raccolti, l'utilizzo di Liponamed è stato associato a una riduzione dei valori del profilo lipidico nei 30 soggetti partecipanti allo studio. Nello specifico: il valore medio del Colesterolo totale all'inizio della terapia era 203,53 mg/dL mentre, alla fine del trattamento, ha raggiunto valori medi di 186,76 mg/dL (-8%) (Fig. 2). Nel caso di LDL-C

Figura 2. Colesterolo medio.

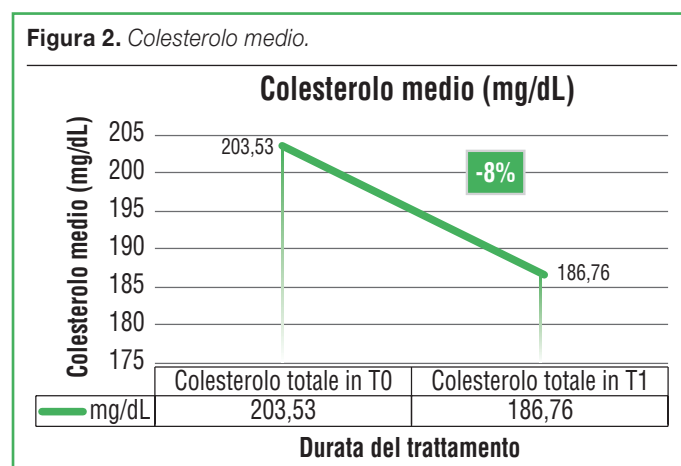




Figura 3. LDL-C medio.

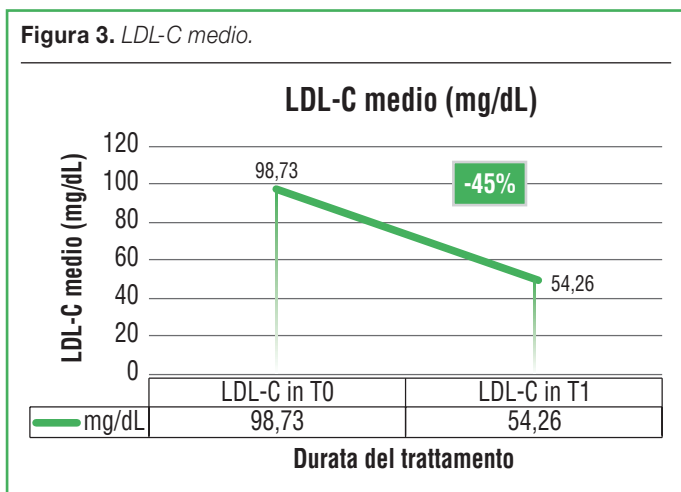


Figura 6. Glicemia a digiuno media.

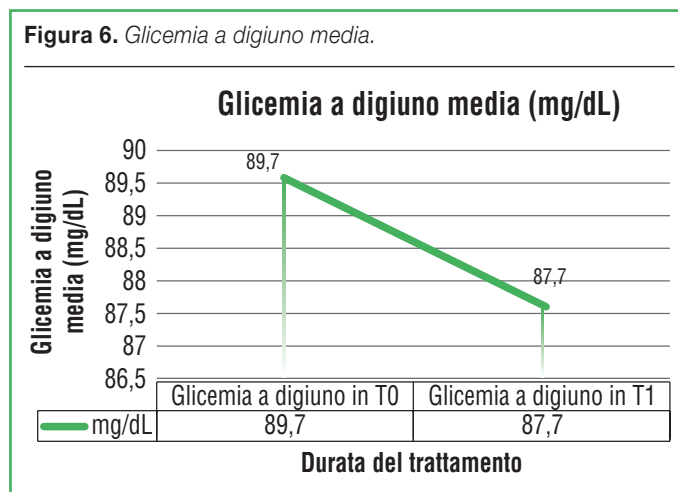


Figura 4. HDL-C medio.

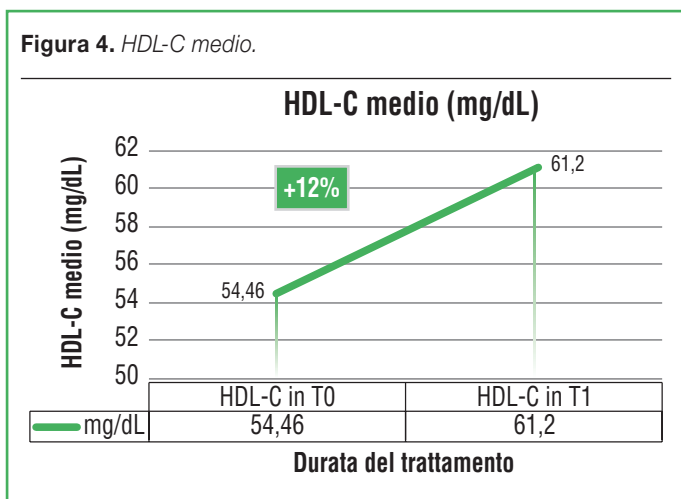
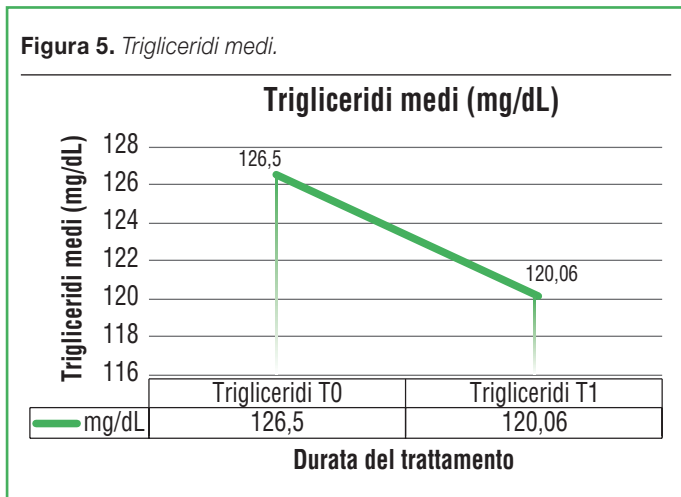


Figura 5. Trigliceridi medi.

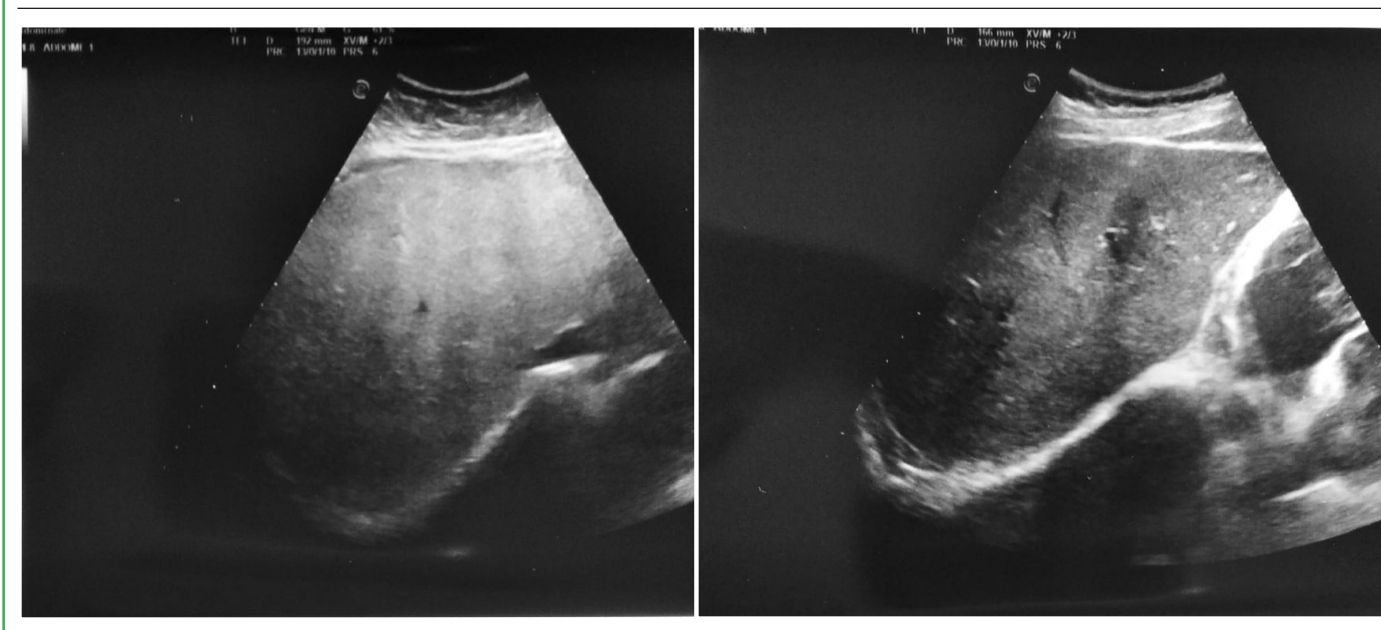


e HDL-C, il valore medio in T0 era rispettivamente 98,73 mg/dL e 54,46 mg/dL mentre in T1 è diminuito ad una media di 54,26 mg/dL (-45%) per quanto riguarda LDL-C mg/dL (Fig. 3) ed è aumentato a 61,2 mg/dL di HDL-C (+12%) (Fig. 4). Il valore medio di Trigliceridi iniziale era di 126,5 mg/dL raggiungendo, poi, valori medi di 120,06 mg/dL (Fig. 5). Infine, considerando la glicemia a digiuno prima del trattamento si rilevava un valore medio di 89,7 mg/dL con valori a 60 giorni di Liponamed di 87,7 mg/dL (Fig. 6).

Analizzando i dati ecografici riguardanti il grado di steatosi epatica nei pazienti arruolati nello studio è stato rilevato un miglioramento del grado di steatosi epatica in diversi soggetti. Prima dell'inizio del trattamento tutti i 30 pazienti erano affetti da steatosi epatica di diverso grado, 11 mostravano un grado lieve, 15 un grado medio e 4 un grado marcato. Alla fine dei 60 giorni di somministrazione di Liponamed in 10 pazienti la steatosi epatica risultava assente, 14 erano regrediti ad un grado lieve, 6 ad un grado medio e nessun paziente presentava un grado marcato (Fig. 7).

Grado di steatosi epatica	N. pazienti in T0	N. pazienti in T1
Assente	0	10
Lieve	11	14
Medio	15	6
Marcato	4	0

**Figura 7.** A sinistra immagine ecografica del fegato in T0. A destra immagine ecografica del fegato in T1. Le differenze ecografiche dimostrano la regressione della steatosi dopo il trattamento con Liponamed e dieta consigliata.



## Discussione

Diverse linee di evidenza hanno stabilito che l'LDL-C elevato è la prima causa modificabile di ASCVD e che, in generale, "lower is better". Di conseguenza, le recenti linee guida europee e statunitensi riguardanti la dislipidemia sottolineano l'importanza di abbassare l'LDL-C e le altre apolipoproteine ricche di colesterolo per ridurre il rischio cardiovascolare. Molti pazienti, tuttavia, non sono in grado di raggiungere gli obiettivi di LDL-C con l'utilizzo dei soli stili di vita oppure non tollerano eventi avversi della terapia farmacologica.

In questo studio è stato analizzato l'effetto di Liponamed, un mix sinergico di principi attivi funzionali per un approccio naturale, composto da riso rosso fermentato, Bergamotto, Berberina, Coenzima Q10 e Vitamina K2 sulla dislipidemia. I risultati ottenuti analizzando 30 pazienti dopo 60 giorni di trattamento, mostrano come l'assunzione dell'integratore alimentare Liponamed permetta di ottenere il miglioramento dei parametri sia biochimici, legati all'assetto lipidico, sia ecografici, legati al livello di steatosi epatica. A livello biochimico si nota, infatti, una diminuzione media del valore di Colesterolo Totale di 16,77 mg/dL (- 8%), una riduzione media del LDL-C di 44,47 mg/dL (- 45%) e, al contrario, il valore medio del HDL-C è au-

mentato di 6,74 mg/dL (+ 12%). Analizzando i Trigliceridi si è rilevato un valore medio in T1 di 6,44 mg/dL più basso rispetto a T0, e la glicemia a digiuno è diminuita di 2 mg/dL.

Analizzando i cambiamenti ecografici tra T0 e T1 si nota un globale miglioramento del grado di steatosi epatica, con regressione completa in 10 casi e abbassamento del grado di steatosi nei restanti pazienti, con nessun paziente affetto da steatosi epatica marcata in T1.

Resta, ovviamente, di grande importanza sottolineare come questi risultati siano stati raggiunti anche grazie all'adeguata alimentazione che i pazienti hanno seguito e che è imprescindibile per la buona riuscita del controllo lipidico, insieme alla regolarità dell'assunzione del prodotto.

In considerazione dei promettenti risultati di questo studio e delle nuove evidenze che sottolineano l'importanza di una prevenzione precoce (16), si potrebbe pensare di allargare i criteri di eleggibilità per il trattamento con Liponamed anche a soggetti con ipercolesterolemia a rischio cardiovascolare "basso" (0-1% secondo la nota 13- ESC) che non prevede la rimborsabilità per le statine-ezetimibe, o a rischio cardiovascolare "basso-moderato" (<20% secondo ISS-Cuore) senza indicazione all'uso delle statine-ezetimibe, ma che, oltre allo stile di vita, desiderano/richiedono un intervento aggiuntivo

farmacologico e/o “naturale” per abbassare il colesterolo e, di conseguenza, il rischio cardiovascolare.

## Conclusioni

In conclusione, i risultati di questo studio sugli effetti della somministrazione dell'integratore alimentare Liponamed per 60 giorni consecutivi, in pazienti con rischio cardiovascolare moderato/basso, sul profilo lipidico, mostrano una complessiva riduzione dei valori biochimici che caratterizzano l'aumentato rischio cardiovascolare. Infatti, il Colesterolo totale, l'LDL-C, i Trigliceridi e la Glicemia a digiuno mostrano risultati medi inferiori rispetto a prima del trattamento. Il valore medio dell'HDL-C, invece, è aumentato alla fine del trattamento, valore inversamente correlato al rischio cardiovascolare. Questi dati confermano l'efficacia del trattamento in esame. Non sorprende notare come, a conseguenza del miglioramento lipidico grazie all'utilizzo di Liponamed, anche il grado di steatosi epatica nei pazienti analizzati è decisamente migliorato, portando ad una diminuzione del rischio di progressione a NAFLD.

## Bibliografia

1. Mach, F. et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 41, 111–188 (2020).
2. Zhang, Y. et al. Association Between Cumulative Low-Density Lipoprotein Cholesterol Exposure During Young Adulthood and Middle Age and Risk of Cardiovascular Events. *JAMA Cardiol* 6, 1406 (2021).
3. Packard, C., Chapman, M. J., Sibartie, M., Laufs, U. & Masana, L. Intensive low-density lipoprotein cholesterol lowering in cardiovascular disease prevention: opportunities and challenges. *Heart* 107, 1369–1375 (2021).
4. Atar, D. et al. New cardiovascular prevention guidelines: How to optimally manage dyslipidaemia and cardiovascular risk in 2021 in patients needing secondary prevention? *Atherosclerosis* 319, 51–61 (2021).
5. Vergani, L. Fatty Acids and Effects on In Vitro and In Vivo Models of Liver Steatosis. *Curr Med Chem* 26, 3439–3456 (2019).
6. Cimaglia, P. et al. Effectiveness of a Novel Nutraceutical Compound Containing Red Yeast Rice, Polymethoxyflavones and Antioxidants in the Modulation of Cholesterol Levels in Subjects With Hypercholesterolemia and Low-Moderate Cardiovascular Risk: The NIRVANA Study. *Front Physiol* 10, (2019).
7. Pirro, M. et al. The effects of a nutraceutical combination on plasma lipids and glucose: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res* 110, 76–88 (2016).
8. Cicero, A. F. G. et al. Lipid lowering nutraceuticals in clinical practice: position paper from an International Lipid Expert Panel. *Archives of Medical Science* 5, 965–1005 (2017).
9. Liu, J. et al. Liu J et al. Chinese red yeast rice (*Monascus purpureus*) for primary hyperlipidemia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chinese Medicine*. 2006, 1:4 doi:10.1186/1749-8546-1-4. *Chin Med* 1, 4 (2006).
10. Banach, M. et al. The Role of Nutraceuticals in Statin Intolerant Patients. *J Am Coll Cardiol* 72, 96–118 (2018).
11. Mandatori, D. et al. The Dual Role of Vitamin K2 in “Bone-Vascular Crosstalk”: Opposite Effects on Bone Loss and Vascular Calcification. *Nutrients* 13, 1222 (2021).
12. Geleijnse, J. M. et al. Dietary Intake of Menaquinone Is Associated with a Reduced Risk of Coronary Heart Disease: The Rotterdam Study. *J Nutr* 134, 3100–3105 (2004).
13. Jorat, M. V. et al. The effects of coenzyme Q10 supplementation on lipid profiles among patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Lipids Health Dis* 17, 230 (2018).
14. Chen, N. et al. The oral bioavailability, excretion and cytochrome P450 inhibition properties of epiberberine: an in vivo and in vitro evaluation. *Drug Des Devel Ther* Volume 12, 57–65 (2017).
15. Gerstenmaier, J. F. & Gibson, R. N. Ultrasound in chronic liver disease. *Insights Imaging* 5, 441–455 (2014).
16. Stock, J. Targeting LDL cholesterol: Early treatment is key to population health. *Atherosclerosis* 300, 37–38 (2020).

## Acronimi

LDL-C: Colesterolo Lipoproteico a Bassa Densità; HDL-C: Colesterolo Lipoproteico ad Alta Densità; ASCVD: Malattia Cardiovascolare Aterosclerotica; CVD: Malattie Cardiovascolari; ESC: Società Europea di Cardiologia; EAS: Società Europea di Aterosclerosi; NAFLD: Steatosi Epatica Non Alcolica; FA: Acidi Grassi; MACE: Major Adverse CV Event; EFSA: Autorità Europea per la Sicurezza Alimentare

# Nuovi approcci terapeutici nella gestione dell'IBS

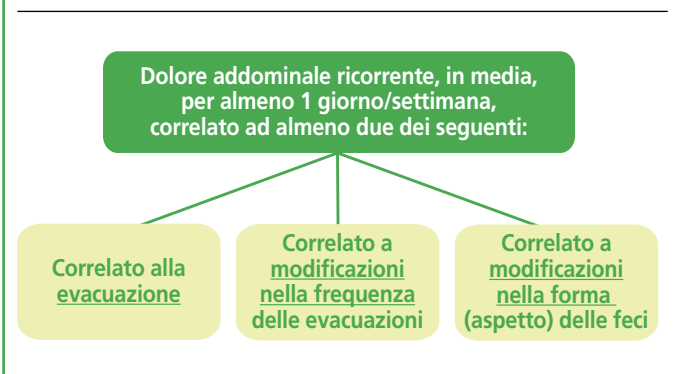
Fabio Pace

Direttore UOC Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva  
ASST Bergamo Est - Seriate (BG)

## Definizione, epidemiologia e manifestazioni cliniche

La sindrome dell'intestino irritabile (in inglese Irritable Bowel Syndrome o IBS) costituisce un disturbo funzionale cronico dell'apparato digerente, insieme alla dispepsia, al dolore addominale cronico, e ad altri ancora. Dal 2016, la Fondazione di Roma per i disturbi funzionali ha ribattezzato questi ultimi come disturbi dell'Interazione Intestino-Cervello. L'IBS è caratterizzata da sintomi quali dolore addominale, meteorismo e alterazioni dell'alvo, in assenza di alterazioni biochimiche, strumentali o comunque di "imaging". In questa, come nelle altre sindromi funzionali digestive, mancano pertanto dei biomarkers che consentirebbero una diagnosi certa. I criteri diagnostici, standardizzati a livello internazionale, sono quindi basati sui sintomi; i più recenti sono quelli di Roma IV (Fig. 1) (1).

**Figura 1.** Criteri di Roma IV per la diagnosi di IBS (da: Lacy et al. 2016; mod.).



## Epidemiologia

Per quanto riguarda la prevalenza (cioè il numero di casi esistenti annualmente), a livello mondiale viene stimato un dato pari all'11,2% della popolazione generale, con notevoli differenze tra nazione e nazione (Fig. 2) (2). I dati riguardanti

**Figura 2.** Prevalenza globale di IBS in base ai criteri di Roma III (da: Oka et al. 2020; mod.).



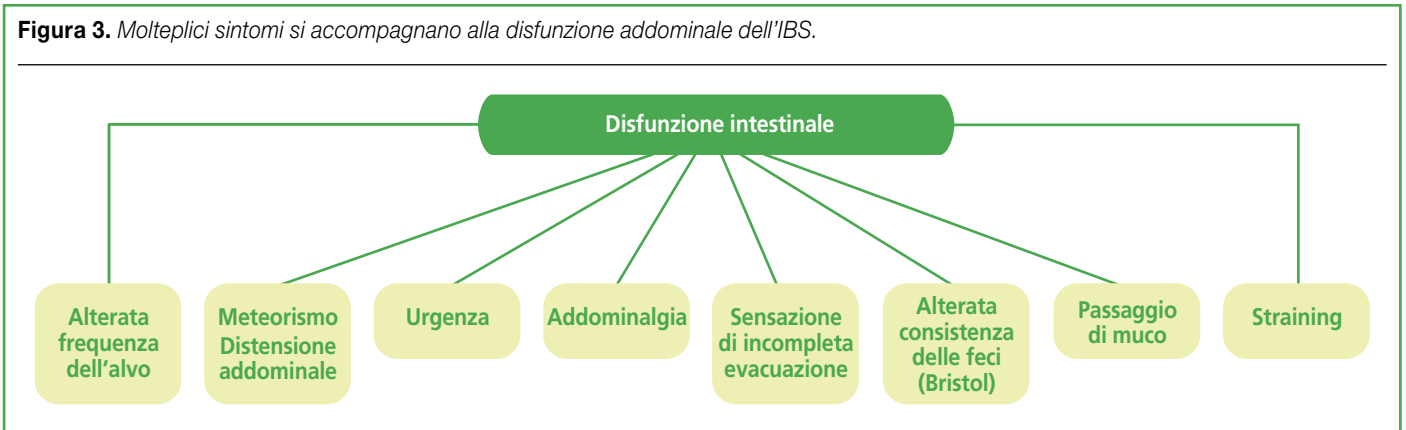
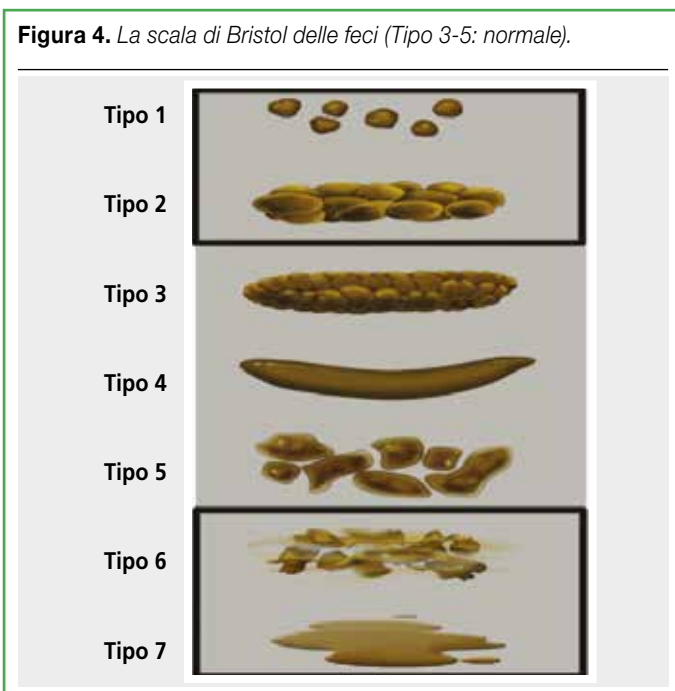
l'Italia, utilizzando sempre i criteri di Roma III, sembrerebbero nettamente inferiori, attestandosi a circa il 7% (range: 5,4-11,5%). La prevalenza della sindrome appare quasi universalmente superiore nella donna, con un rapporto di 1,4-2:1 nei diversi studi, e tende a decrescere con l'età.

La distribuzione dei casi tra medico di base, specialista e centro di riferimento terziario può essere rappresentata graficamente come una piramide, in cui una ridotta percentuale di pazienti (la punta della piramide) è osservata nei centri di riferimento, una elevato numero viene visto dal medico di medicina generale, ma la maggior parte presenta sintomi sporadici e pertanto non si rivolge al medico.

## Sintomatologia

I sintomi addominali sono molteplici (Fig. 3). Esiste peraltro una importante comorbidità extra-intestinale, almeno nei casi di severità medio-elevata, quali ansia, depressione, emicrania, fibromialgia, disuria, dispareunia, insonnia, stanchezza cronica.

In base alle alterazioni della consistenza fecale, testata con la scala di Bristol, i pazienti vengono caratterizzati come prevalentemente stitici (IBS-C, dominanza di tipo 1 e 2) o diarroidici (IBS-D, dominanza di tipo 6 e 7), oppure alternanti (IBS-A) (Fig. 4).

**Figura 3.** Molteplici sintomi si accompagnano alla disfunzione addominale dell'IBS.**Figura 4.** La scala di Bristol delle feci (Tipo 3-5: normale).

zione viscerale. A questi fattori si è aggiunta di prepotenza nell'ultimo decennio la possibilità che l'IBS sia un disturbo associato alla alterazione del microbiota (o disbiosi) intestinale.

Una sintesi dei vari meccanismi fisiopatologici coinvolti è presentata nella figura 5 (3).

Esistono evidenze provenienti da numerosi studi e da vari ambiti geografici che indicano come l'IBS si associ a una riduzione della biodiversità microbica con un'alterazione della composizione del Microbiota intestinale (MI) (cioè, con la disbiosi intestinale). In particolare, una recente meta-analisi (Tab. I) (4) condotta su 23 studi, per un totale di 1.340 partecipanti reclutati da Nord America, Europa e Asia, ha indicato che nei pazienti con IBS esiste una significativa riduzione dell'abbondanza relativa di *Lattobacilli* e *Bifidobatteri*, una maggiore abbondanza di *Escherichia coli*, senza differenze apprezzabili in *Bacteroidi* ed *Enterococco fecali*.

## Diagnosi

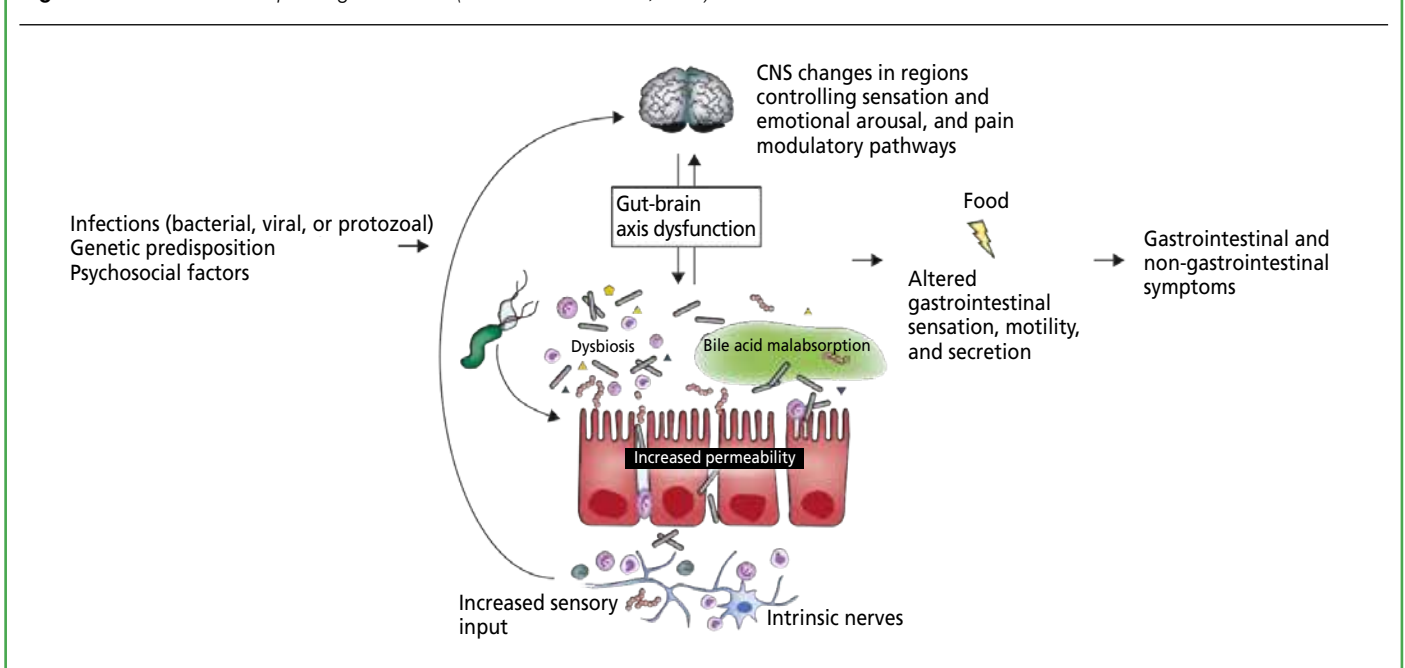
La diagnosi di IBS, come sopra ricordato, è basata sui sintomi, mediante l'adozione dei Criteri di Roma e sull'effettuazione di pochi esami di laboratorio/strumentali, in base al sintomo dominante. Un allargamento del "work-up" diagnostico va considerato se sono presenti segni di "allarme", o se sussistono situazioni psicologiche particolari, quali:

- l'esordio recente dei sintomi in un soggetto di età > 45 anni, in particolare se con familiarità positiva per tumore colo-rettale;
- l'ematochezia o la proctorragia;

## Patogenesi

Tradizionalmente (modello bio-psico-sociale), l'IBS viene considerata a patogenesi multifattoriale, in cui convergono fattori genetici (probabilmente poco rilevanti), fattori ambientali (in particolare tipo di dieta e ricchezza in FODMAP, stress psicologico, pregresse gastroenteriti infettive), che comportano una reazione patologica dell'asse intestino-cervello, con successiva alterazione della motilità intestinale e della perce-

**Figura 5.** Meccanismi fisiopatologici dell'IBS (da: Ford et al. 2020; mod).



- una particolare ansietà del paziente, specie se affetto da tumore-fobia;
- la esplicita richiesta del paziente di una valutazione diagnostica più approfondita.

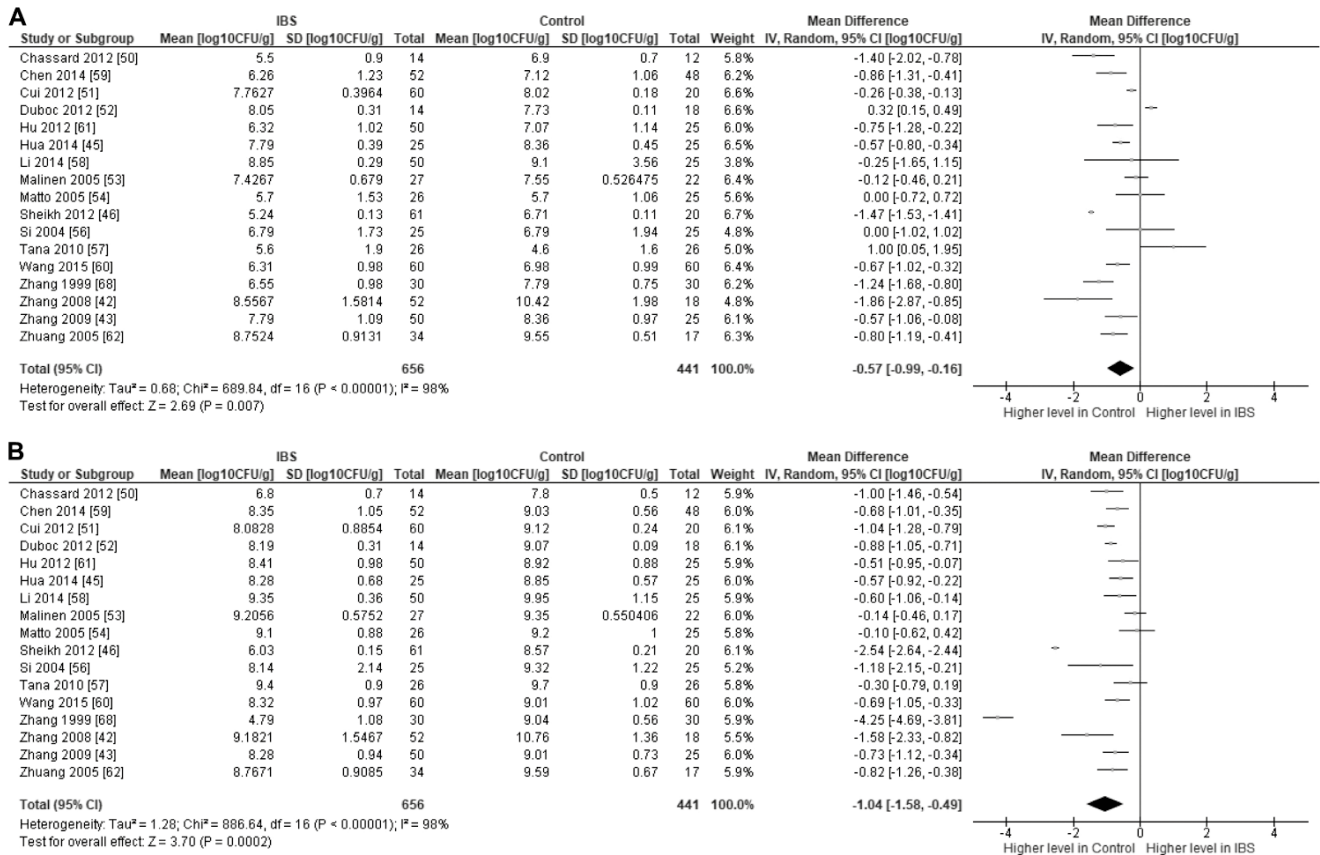
Nel corso della valutazione iniziale, è indicato prescrivere un limitato numero di esami di laboratorio (emocromo, TTG, calprotectina fecale, PCR), in base al principale sintomo riferito dal paziente. La pancoloscopia è indicata solo se il paziente è di età > 45 anni o se il sangue occulto fecale è risultato positivo. L'esecuzione di una ecografia dell'addome superiore non aumenta l'accuratezza diagnostica di IBS, ma può permettere di obiettivare patologie organiche diverse, come la colelitiasi silente, la presenza di cisti epatiche, nonché di misurare lo spessore delle pareti intestinali nel sospetto di malattie infiammatorie croniche.

Nel paziente con diarrea dominante può essere utile eseguire una valutazione degli ormoni tiroidei, un esame parassitologico delle feci ed un breath test al lattosio per individuare eventuali intolleranze al disaccaride. In un secondo tempo, può essere indicato, perdurando il sintomo, la ricerca di parassiti intestinali come la Giardia lamblia mediante esame parassitologico e coproculturale, ed un esame fisico-chimico delle feci per la valutazione (qualitativa) dei grassi fecali.

Infine, può essere necessaria l'effettuazione di una biopsia rettale per escludere patologie rare come la colite microscopica (linfocitica o collagenosica).

Nel paziente con stipsi dominante è importante rivedere accuratamente le abitudini alimentari, consigliando, laddove carente, un aumento del consumo di fibre e dell'introito di liquidi. In un secondo tempo, in caso di mancata risposta terapeutica, il paziente potrà effettuare una valutazione funzionale completa, iniziando dalla valutazione del tempo di transito colico con markers radiopachi, l'esecuzione di una manometria ano-rettale (per valutare la sensibilità alla distensione e la compliance rettale ed escludere patologie motorie molto rare come l'Hirschprung o più frequenti come l'anismo, cioè una contrazione paradossa dello sfintere anale esterno), ed eventualmente uno studio radiologico (RX o RMN) defecografico, per valutare l'esistenza di prolapsi rettali o di dissinergie del pavimento pelvico. È molto importante inoltre escludere l'esistenza di una stipsi iatrogena, ad esempio legata all'assunzione di farmaci, in particolare gli antidepressivi triciclici, che possono indurre tale effetto collaterale.

Infine, nel paziente con dolore addominale dominante vanno considerate attentamente le relazioni tra l'insorgenza del dolore e l'assunzione dei pasti, l'evacuazione, etc., valutando

**Tabella I.** Meta-analisi sulla abbondanza di *Bifidobatteri* (A) e *Lattobacilli* (B) fecali in pazienti con IBS vs controlli sani (da: Wang et al. 2019; mod.).

do la necessità di indagini supplementari come l'esecuzione di un clisma opaco o di esami ginecologici laddove appropriati. Per pazienti con dolore (o meteorismo), va valutata la possibilità di ostruzione meccanica, di intolleranza ad alcuni alimenti (in particolare il lattosio o i FODMAP - fermentable oligo- disaccharides and polyols), o di sovraccrescita batterica intestinale (SIBO), eseguendo ad esempio breath test al lattosio, lattulosio o al glucosio. Gli ultimi due hanno tuttavia un valore diagnostico modesto, essendo soprattutto indicativi di transito intestinale accelerato.

## Terapia

Il primo passo è quello di impostare una terapia rivolta al sin-

tomo preponderante, ricordando comunque che in generale le varie terapie nell'IBS presentano un'efficacia (intesa come superiorità rispetto al placebo), che non supera il 25-30%.

## Stipsi

Il confine tra stipsi cronica idiopatica e IBS con prevalente stipsi è piuttosto labile; pur trattandosi in entrambi i casi di disturbi funzionali addominali, nella prima prevale una difficoltà alla defecazione ed è assente il dolore o il fastidio addominale. L'integrazione alimentare con preparati contenenti fibre (agenti formanti massa), rappresenta il più frequente presidio terapeutico adoperato nella IBS. Il rationale della somministrazione delle fibre risiede nella loro capacità di aumentare il contenuto idrico delle feci, e quindi la massa, costituendo un gel capace di lubrificarle, e determinando in

tal modo una riduzione del tempo di transito intestinale. Tali effetti, in particolare su volontari sani, sono stati ben documentati da una meta-analisi della letteratura di qualche anno fa, tutt'ora molto citata.

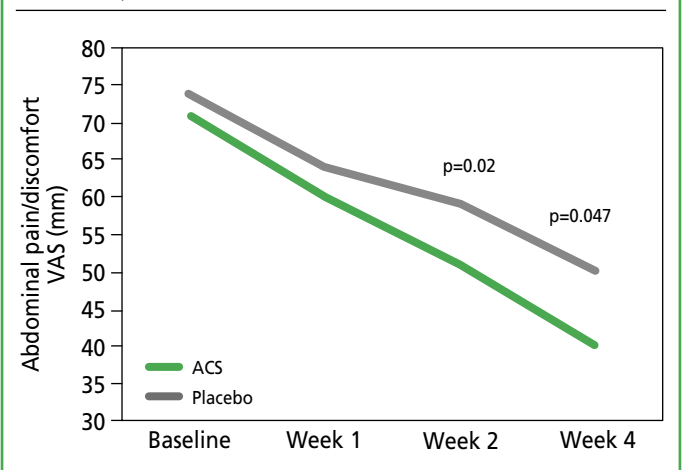
### Diarrea

I farmaci antidiarroici vedono al primo posto la loperamide, un derivato dagli oppioidi, che rallenta il transito intestinale, aumenta l'assorbimento intestinale di acqua e di ioni e il tono dello sfintere rettale. Il farmaco è da preferire al difenossilato o alla codeina poiché non attraversa la barriera ematoencefalica, e quindi è privo di effetti centrali. Impiego sporadico ha avuto in letteratura la colestiramina, una resina che assorbe gli acidi biliari endogeni; tuttavia, il malassorbimento legato alla deplezione di acidi biliari può a sua volta indurre un'accelerazione del transito intestinale e quindi diarrea, e pertanto tale farmaco non appare razionale come prima scelta. L'antagonista 5-HT<sub>3</sub> ondansetron esercita anche un effetto di rallentamento del tempo di transito intestinale: un piccolo studio-pilota condotto su pazienti con predominante diarrea non ha tuttavia prodotto i risultati sperati. Terapie di secondo livello sono basate sull'uso di agonisti 5-HT<sub>4</sub> come la prucalopride o di secretagoghi intestinale, come la linaclotide. La prucalopride ha mostrato notevole efficacia in pazienti con stipsi cronica, ma non vi sono dati in pazienti con IBS a stipsi dominante. La linaclotide ha mostrato un interessante NNT negli studi autorizzativi (circa 5), ma ha un costo elevato e non mancano effetti collaterali.

### Dolore addominale

I farmaci più impiegati in questo sottogruppo di pazienti sono gli antispastici, prevalentemente di tipo antimuscarinico e i calcio-antagonisti; i primi (dicyclomina, cimetropio, prifinio), bloccano l'attività colinergica dei neuroni responsabili dell'attività contrattile intestinale, i secondi (ottilonio bromuro, pinaverio, olio essenziale di menta), prevengono l'influsso del calcio nelle fibrocellule muscolari, impedendo la reazione actina-miosina, necessaria alla contrazione stessa. Esistono poi dei farmaci con azione miorelaxante diretta, come la mebeverina, farmaco che agisce con meccanismo simile alla papaverina; la trimebutina, un farmaco che agisce sui recettori periferici degli oppioidi, inibendo la motilità colica (ma stimolando quella del piccolo intestino). Da qualche anno un nuovo antispastico si è aggiunto a quelli tradizionalmente disponibili, l'Alverina citrato con simeticone (ACS), un farma-

**Figura 6.** Andamento del dolore addominale nei due gruppi di pazienti con IBS. ACS è l'alverina citrato (60 mg/d) con simeticone (300 mg/d), durante le 4 settimane dello studio (da: Wittmann et al. 2010; mod.).



co in grado di ridurre la sensibilità della cellula del muscolo liscio al calcio, ed inoltre un inibitore selettivo del recettore 5-HT<sub>1A</sub>. Questo prodotto ha dimostrato, in un vasto trial clinico controllato con placebo, della durata di 4 settimane e condotto su 412 pazienti con IBS diagnosticato in base ai criteri di Roma III, di ridurre significativamente il dolore addominale e lo score sintomatico globale (Fig. 6) (5).

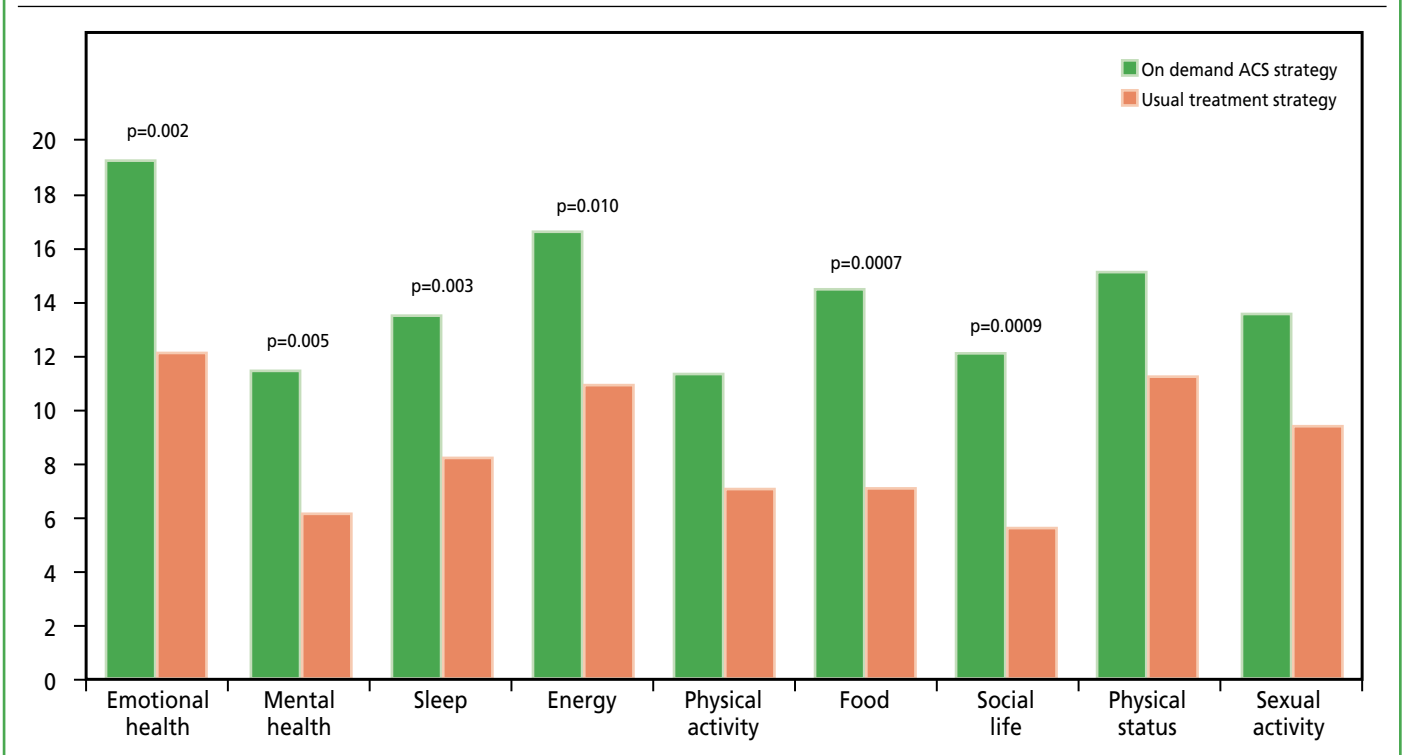
Nel secondo studio, condotto con un disegno pragmatico che tiene conto della intermittenza dei sintomi, Alverina citrato è stata usata "on demand" per un arco temporale di 6 mesi, allo stesso dosaggio dello studio precedente, e confrontata con il trattamento "standard" (Fig. 7) (6), in uno studio che ha coinvolto 436 pazienti con IBS, valutati con la scala dell'IBS detta IBS-SSS per ciò che attiene ai sintomi, e con la IBS-QoL per la qualità di vita. Il trattamento con ACS ha consentito una riduzione significativa del dolore/discomfort addominale nei pazienti trattati rispetto al gruppo placebo.

### Disbiosi

In ultimo, vanno considerati farmaci o integratori attivi contro la disbiosi intestinale, alterazione che può essere considerata un marker di IBS. Per quanto riguarda i probiotici, mentre le ultime raccomandazioni della ACG non sono favorevoli ad un loro uso (7), le raccomandazioni della BSG dello stesso anno (8) sono moderatamente favorevoli. In queste ultime linee-guida, sulla base di una revisione sistematica e



**Figura 7.** Valori di qualità di vita alla scala IBS-QoL nei due gruppi (da: Ducrotte et al. 2014; mod.), al termine dei 6 mesi di trattamento.

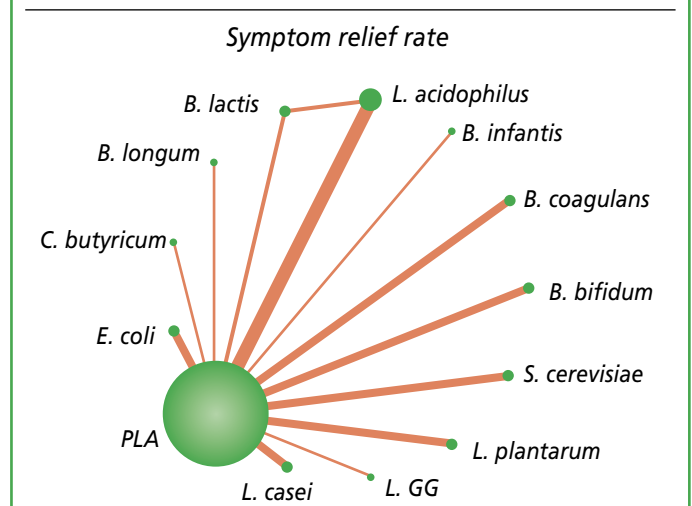


meta-analisi di 45 RCT pubblicati, che hanno coinvolto in totale 6352 pazienti, gli autori indicano un effetto significativo delle associazioni di probiotici, dei *Lattobacilli* e dei *Bifidobatteri* nel ridurre lo score sintomatico globale ed il dolore addominale senza un incremento di effetti avversi rispetto al placebo. L'eterogeneità dei vari studi non consentiva di scendere a raccomandazioni specifiche su ceppi particolari, dosi o durata della somministrazione. Tuttavia, gli Autori suggeriscono come razionale una somministrazione protratta almeno 12 settimane, con una rivalutazione successiva di efficacia.

Una formulazione interessante, da non molto tempo disponibile in Italia, è quella che combina due ceppi di *Lactobacillus plantarum* (CECT7484 e 7485), con il *Pediococcus acidilactici* (CECT 7483). Questo integratore, in linea con le raccomandazioni del Ministero della Salute sui probiotici, contiene più di  $10^9$  ceppi di batteri vivi e vitali.

Ricordo che, almeno per il *Lactobacillus plantarum* esiste una documentazione di efficacia sui sintomi da IBS (Fig. 8) (9).

**Figura 8.** Risultati della network meta-analysis di vari ceppi probiotici sul tasso globale di sollievo sintomatico. Sono riportati i ceppi significativamente superiori al placebo. I probiotici con un tratto più largo sono quelli per i quali sono disponibili più studi (da: Zhang et al. 2022; mod.).



## Bibliografia

1. Lacy BE, Mearin F, Chang L et al. Bowel Disorders. *Gastroenterology* 2016; 150:1393–1407.
2. Oka P, Parr H, Barberio B et al. Global prevalence of irritable bowel syndrome according to Rome III or IV criteria: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020;5:908–17.
3. Ford AC, Sperber AD, Corsetti M et al. Irritable bowel syndrome. *Lancet* 2020;396:1675–88.
4. Wang L, Alammari N, Singh R et al. Gut microbial dysbiosis in the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of case-control studies. *J Acad Nutr Diet* 2019;19:S2212-2672.
5. Wittmann T, Paradowski L, Ducrotte P et al. Clinical trial: the efficacy of alverine citrate/simeticone combination on abdominal pain/discomfort in irritable bowel syndrome - a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:615–624.
6. Ducrotte P, J. C. Grimaud PJC, Dapoigny M et al. On-demand treatment with alverine citrate/simeticone compared with standard treatments for irritable bowel syndrome: results of a randomised pragmatic study. *Int J Clin Pract* 2014;68(2):245–254.
7. Lacy BE, Pimentel M, Brenner DM et al. ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am J Gastroenterol* 2021;116:17–44.
8. Vasant DH, Paine PA, Black CJ et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* 2021;70:1214–1240.
9. Zhang T, Zhang C, Zhang J, et al. Efficacy of Probiotics for Irritable Bowel Syndrome: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Cell Infect Microbiol* 2022;12:859967.

# Il trattamento intravaginale con DHEA (prasterone) nelle donne in postmenopausa con sindrome da vescica iperattiva

Salvatore Caruso

Prof. Associato di Ginecologia, Università di Catania

Presidente Federazione Italiana di Sessuologia Scientifica

La vescica iperattiva è una sindrome caratterizzata dalla presenza di urgenza e frequenza urinaria, con o senza incontinenza urinaria, in assenza di infezioni del basso tratto urinario o di altre patologie (1). Vi sono, nel mondo, circa 50-100 milioni di donne che ne soffrono, prevalentemente nella postmenopausa tra quelle affette da sindrome genito-urinaria della menopausa (GSM) (2,3). Questa è una condizione secondaria all'ipoestrogenismo, e si esprime con sintomi genitali, urinari e sessuali. Interessa approssimativamente il 27% - 84% delle donne in postmenopausa e può inficiare in maniera significativa la loro qualità di vita (QdV) (4).

Gli anticolinergici sono considerati la farmacoterapia di prima linea per la vescica iperattiva. Tuttavia, alcune donne sono intolleranti a questi presidi, e spesso riportano secchezza delle fauci per scarsa salivazione, visione offuscata, costipazione, affaticamento e ritenzione urinaria (5). Le donne con GSM di solito lamentano la sindrome da vescica iperattiva: questa associazione può essere il risultato dell'assottigliamento della mucosa urogenitale causato da una mancanza di ormoni sessuali.

Nel 2018 il prasterone, una forma sintetica del DHEA somministrato per via vaginale alla dose di 6.5 mg, è stato approvato dalla FDA americana per il trattamento della dispareunia della postmenopausa (6), e a seguire nel 2019 dall'agenzia Europea del Farmaco (EMA) per il trattamento dei sintomi da moderati a gravi dell'atrofia vulvovaginale (AVV) (7). Il DHEA, secreto prevalentemente dalle ghiandole surrenali ma anche dalle ovaie, è l'ormone sessuale circolante più abbondante nelle donne e la sua secrezione è ridotta durante la postmenopausa, contribuendo alla diminuzione degli estrogeni e all'insorgenza della GSM (8). Il DHEA agisce con meccanismo "intracrina" (9); infatti il DHEA circolante viene convertito in androstenedione e quindi in estradiolo o testosterone nei tessuti genitourinari periferici, a livello intracellulare, dove gli ormoni sessuali si legano ai recettori estrogenici  $\alpha/\beta$  (ER) e androgenici (AR), contribuendo a mantenere la salute dei tessuti genito-urinari (10).

È interessante notare che vescica, uretra, muscolatura del pavimento pelvico e vagina hanno una grande affinità per gli estrogeni e gli androgeni. I ER-  $\alpha/\beta$  e i AR sono espressi nell'epitelio squamoso dell'uretra prossimale e distale, dove (soprat-

tutto ER-  $\alpha$ ) aiutano a mantenere il tono muscolare. Inoltre AR e ER-  $\alpha/\beta$  sono espressi nel trigono vescicale, dove potrebbero migliorare la continenza inducendo modificazioni dei recettori muscarinici (11).

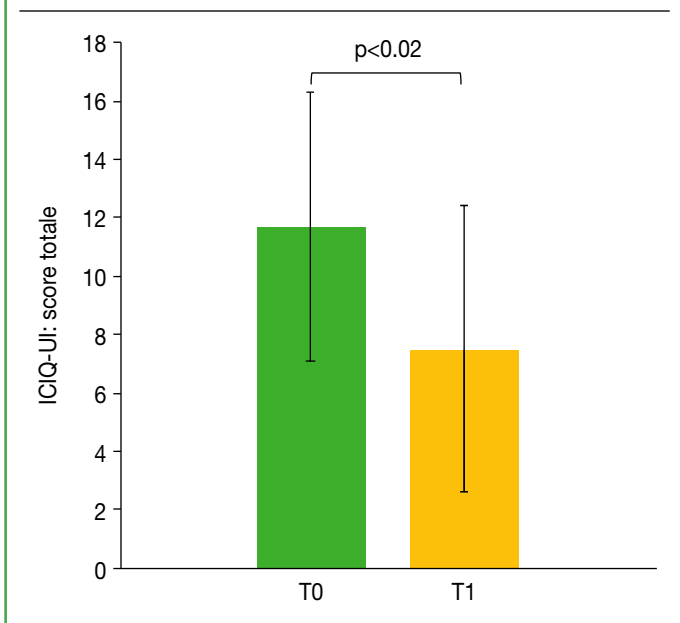
Un recente studio pilota (giugno 2021) condotto su 28 donne in postmenopausa affette da vescica iperattiva, ha voluto testare l'efficacia del prasterone per via vaginale sui sintomi urinari (12). La tabella I mostra le caratteristiche demografiche delle partecipanti allo studio. A ciascuna donna è stato somministrato l'Incontinenza Questionnaire Overactive Bladder (ICIQ-OAB) per misurare i sintomi della vescica iperattiva, e l'International Consultation on Incontinence Questionnaire Urinary Incontinence (ICIQ-UI) per definire i gradi di incontinenza urinaria, prima (T0) e dopo 12 settimane di trattamento (T1).

Al T1 è stato osservato un miglioramento statisticamente si-

Tabella I. Caratteristiche demografiche.

Partecipanti n.28	
Range di età	52-75
Età media	64.7 ± 8.2
BMI, kg/m <sup>2</sup>	25.2± 4.7
Anni dalla menopausa	15.4 ± 9.7
Vescica iperattiva con incontinenza urinaria	16 (57.1)
Vescica iperattiva senza incontinenza urinaria	12 (42.9)
Sintomi urinari n. (%)	18 (64.3)
Urgenza	14 (50)
Frequenza	14 (50)
Nicturia	18 (64.3)
Incontinenza urinaria da stress	6 (21.4)
Parità, n. (%)	
0	0 (0)
Uno	0 (0)
Due	14 (50)
Tre	6 (21.4)
Quattro	6 (21.4)
Cinque	2 (7.1)

**Figura 1.** ICIQ-UI: score totale prima (T0) e dopo (T1) trattamento con prasterone per via vaginale.



gnificativo dei sintomi della vescica iperattiva sia nel punteggio totale (da 7.8±2.7 a 2.7±2.2, p<0.001), sia dei singoli elementi (ICIQ-OAB); infatti la frequenza (da 1.6±1.3 a 0.4±0.6, p<0.006),

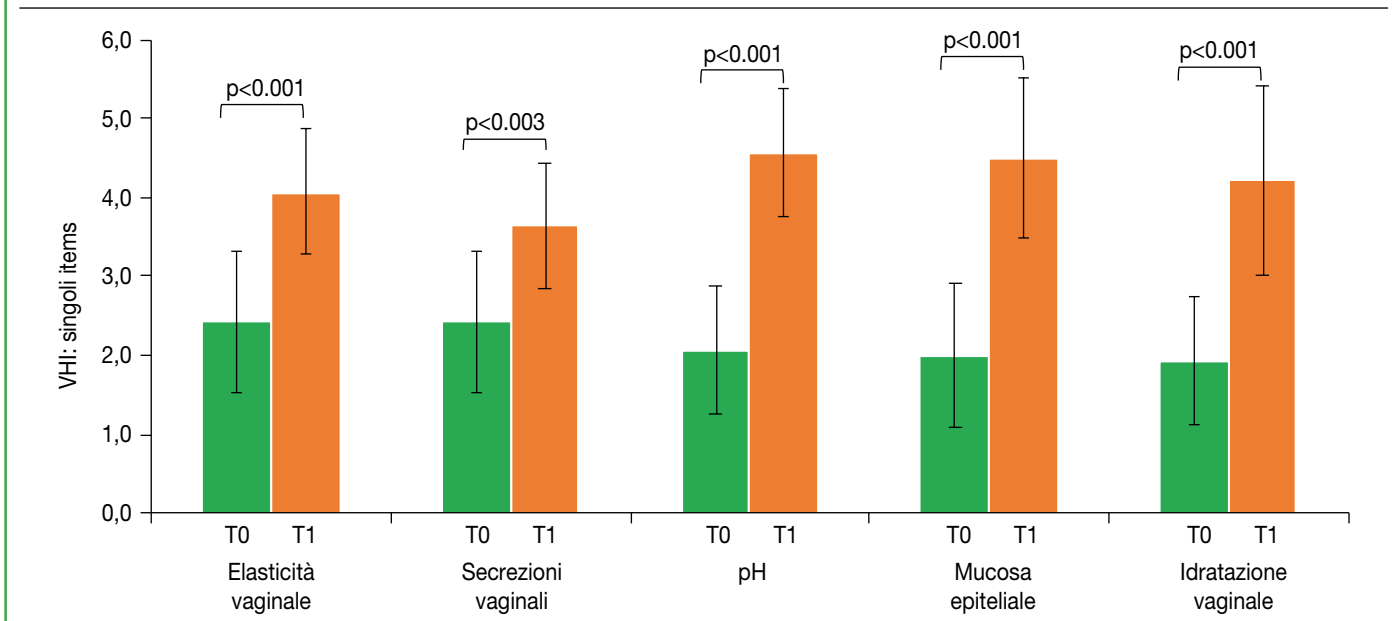
l'urgenza (da 2.4±0.9 a 0.9 ± 0.8, p<0.001), la nicturia (da 1.8±1.1 a 0.6±0.5, p<0.001) e l'incontinenza da urgenza (da 2.0±0.8 a 0.8±0.9, p<0.001), sono tutti migliorati. Anche i sintomi dell'incontinenza urinaria sono migliorati. La figura 1 mostra le differenze tra i punteggi ICIQ-UI. Al T0 (11.7±7.5) e al T1 (4.6±4.9) (p<0.02). Infine, mentre al T0 il 71.4% delle donne lamentava una bassa QdV secondaria a perdite di urina, al T1 la percentuale si è ridotta 28.6% (p<0.006).

L'AVV è stata valutata utilizzando l'indice di salute vaginale (VHI) (13). La figura 2 mostra un miglioramento dei vari aspetti che vengono investigati dal VHI. Nello specifico, il pH (<4.6) e la mucosa vaginale di aspetto normale furono evidenziati rispettivamente nel 71.4% (p<0.001) e nel 75% (p<0.003) delle donne. In particolare, l'elasticità, l'idratazione e l'aumento delle secrezioni vaginali sono tutte migliorate a seguito della terapia con prasterone (p<0.001).

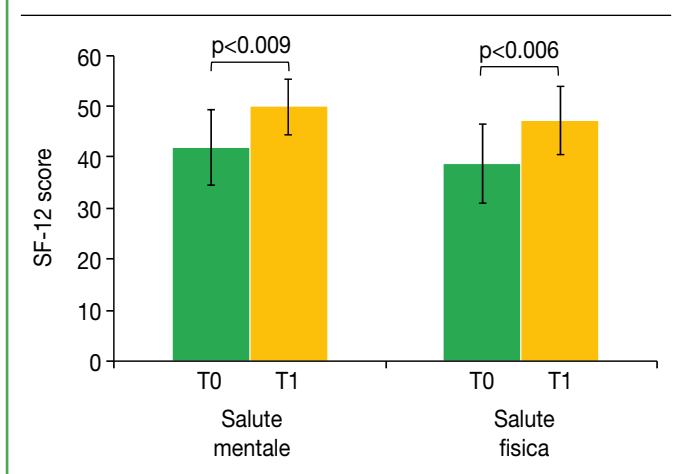
Infine, la QdV, misurata dal questionario SF-12 (14), ha avuto un miglioramento sia sugli aspetti mentali [T1(49.9±11.2) vs T0 (42±9.2), p<0.009] che su quelli fisici [T1(47.1±9.1) vs T0 (38.6±8.4), p<0.006] (figura 3).

È noto che la terapia della GSM si basa su diverse opzioni terapeutiche ormonali. La terapia estrogenica per via vaginale è la prima linea di trattamento raccomandata dalle maggiori società internazionali di menopausa: International Menopause Society

**Figura 2.** Indice di benessere vaginale (VHI): lo score dei singoli items prima (T0) e dopo (T1) il trattamento con prasterone vaginale.



**Figura 3.** Qualità di vita (SF-12): score totale della salute mentale e fisica prima (T0) e dopo (T1) trattamento con prasterone per via vaginale.



-IMS- (14); (North American Menopause Society -NAMS- (15). Tale trattamento è efficace sulla frequenza, urgenza e incontinenza urinarie da ipoestrogenismo della postmenopausa (16). La laser-terapia ha anche un eccellente effetto sulla secchezza vaginale, sulla dispareunia e sull'incontinenza urinaria, e migliora anche il trofismo dell'epitelio vaginale e il pH (17). Anche l'ospemifene, un SERM (modulatore selettivo del recettore degli estrogeni) migliora gli aspetti della GSM, e anche i segni dell'incontinenza (18).

Dal punto di vista embriologico, la vescica e l'epitelio dell'uretra condividono un'origine comune con l'epitelio del tratto genitale e sono anche sensibili agli ormoni steroidei sessuali, come il vestibolo vulvare, la parte superiore della vagina e il pavimento pelvico (19). Queste note embriologiche potrebbero spiegare l'effetto benefico del DHEA sui sintomi della vescica iperattiva. Recentemente, il prasterone è stato raccomandato come opzione per la terapia di AVV nella GSM (20). Un dato molto importante è che dosi di prasterone hanno effetti minimi sui livelli ematici di estrogeni, androgeni e dei loro metaboliti, per cui vi è una mancanza di effetti collaterali sistemici (21).

Diversi studi hanno registrato un miglioramento dei segni e sintomi dell'AVV in corso di trattamento con prasterone: riduzione del pH vaginale e aumento delle cellule superficiali dell'epitelio vaginale. Inoltre, ad una valutazione ginecologica, le secrezioni vaginali, l'integrità epiteliale, il suo trofismo e colorito migliorano (22). In accordo con i dati della letteratura, lo studio ha evidenziato un globale miglioramento dei segni e dei sintomi di AVV

dopo il trattamento con prasterone. Anche se non investigata in maniera diretta, la diminuzione del pH vaginale facilita la crescita della normale flora batterica. Pertanto il microbiota vaginale si suppone possa riacquistare un profilo ricco di lattobacilli.

Uno degli aspetti più importanti che consentono di misurare gli aspetti di benessere soggettivo è l'indice della QdV. Il prasterone, si è visto dallo studio, può migliorarla, diminuendo gli effetti negativi dovuti all'incontinenza urinaria. Una domanda specifica inserita nel questionario ICIQ-UI chiede alla donna "quanto la perdita di urina interferisce con la tua vita quotidiana?"; la risposta ha avuto una direzione verso il miglioramento.

In conclusione, l'evidenza empirica dello studio pilota suggerisce che la somministrazione intravaginale di prasterone migliora i sintomi della vescica iperattiva. Sebbene lo studio è stato condotto per 12 settimane, un tempo minimo che consente di poter raccogliere i dati di efficacia, la terapia con prasterone deve essere intesa come trattamento cronico. Infatti, l'efficacia del prasterone non significa aver curato i disturbi da vescica iperattiva o da GSM. Lo stato di deficienza estrogenica rimane, per cui se la terapia viene interrotta, i sintomi ricompaiono. Il counselling da offrire alla donna deve essere centrato su questo aspetto. La ricomparsa dei sintomi non è dovuta a un insuccesso terapeutico, bensì al ritorno alle condizioni disfunzionali da ipoestrogenismo. Pertanto, nella necessità di una terapia cronica, la scelta del DHEA che agisce localmente, con attività "intracrina", attraverso i suoi metaboliti intracellulari, estradiolo e testosterone, assicura non solo una elevata efficacia, ma anche una ottima sicurezza.

## Bibliografia

1. Haylen BT, de Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J* 2010;21:5–26.
2. Stewart WF, Van Rooyen JB, Cundiff GW, Abrams P, Herzog AR, Corey R, et al. Prevalence and burden of overactive bladder in the United States. *World J Urol* 2003;20:327–36.
3. Portman DJ, Gass ML. Genitourinary syndrome of menopause: new terminology for vulvovaginal atrophy from the International Society for the Study of Women's Sexual Health and the North American Menopause Society. *Menopause* 2014;21:1063–8.
4. The 2020 genitourinary syndrome of menopause position statement of The North American Menopause Society, *Menopause*: September 2020 –

Volume 27 - Issue 9 - p 976-992.

5. Akino H, Namiki M, Suzuki K, et al. Factors influencing patient satisfaction with antimuscarinics treatment of overactive bladder syndrome: results of real-life clinical study. *Int J Urol* 2014;21:389.
6. Intrarosa, DHEA intravaginal (prasterone, intravaginal) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more. Published March 12, 2018.
7. European Medicines Agency. Intrarosa: summary of product characteristics. 2019.
8. Panjari M, Davis SR. Vaginal DHEA to treat menopause related atrophy: a review of the evidence. *Maturitas*. 2011;70:22–5.
9. Labrie F, Belanger A, Luu-The V, et al. DHEA and the intracrine formation of androgens and estrogen's in peripheral target tissues: its role during aging. *Steroids* 1998;63(5–6):322–8.
10. Labrie F. Intracrinology and menopause: the science describing the cell-specific intracellular formation of estrogens and androgens from DHEA and their strictly local action and inactivation in peripheral tissues. *Menopause*. 2019;26 (2):220–4.
11. Söderberg MW, Johansson B, Masironi B, Byström B, Falconer C, Sahlin L, et al. Pelvic floor sex steroid hormone receptors, distribution and expression in pre and postmenopausal stress urinary incontinent women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(11):1377–84.
12. Matarazzo MG, Sarpietro G, Fiorito D, Di Pasqua S, Ingrassano S, Panella MM, Cianci A, Caruso S. Intravaginal 6.5 mg prasterone administration in postmenopausal women with overactive bladder syndrome: A pilot study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;263:67-71.
13. Bachmann G. Urogenital ageing: an old problem newly recognized. *Maturitas* 1995;22:S1–5.
14. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):1171–8.
15. North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2007;14(3Pt 1):355–69.
16. Baber RJ, Panay N, Fenton A. 2016 IMS recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016;19(2):109–50.
17. Matarazzo MG, Caruso S, Giunta G, Valenti G, Sarpietro G, Cianci A. Does Vaginal Estriol Make Urodynamic Changes in Women With Overactive Bladder Syndrome and enitourinary Syndrome of Menopause?. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;222:75–9.
18. Tseng LH, Wang AC, Chang YL, Soong YK, Lloyd LK, Ko YJ. Randomized comparison of tolterodine with vaginal estrogen cream versus tolterodine alone for the treatment of postmenopausal women with overactive bladder syndrome. *Neurourol Urodyn* 2009;28:47–51.
19. Experience with ospemifene in patients with vulvar and vaginal atrophy and urinary incontinence: case studies. Blanco ZE, Lilue M, Palacios S. *Drugs Context*. 2020 Jul 1;9:2020-3-6. doi: 10.7573/dic.2020-3-6. eCollection 2020.
20. Robinson D, Toozs-Hobson P, Cardozo L. The effect of hormones on the lower urinary tract. *Menopause Int* 2013;19:155–62.
21. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Effect of intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone) on libido and sexual dysfunction in postmenopausal women. *Menopause*. 2009;16:923–31.
22. Labrie F, Archer D, Bouchard C, et al. Intravaginal dehydroepiandrosterone (Prasterone), a physiological and highly efficient treatment of vaginal atrophy. *Menopause* 2009.

## NORME PER GLI AUTORI

I lavori vanno inviati alla redazione via posta elettronica, completi delle eventuali figure e tabelle, come documenti word. Ogni articolo deve essere corredato di un riassunto e di un summary che non superi, in lunghezza, i 1.100 caratteri (spazi inclusi); per figure e tabelle è necessario sempre specificare il riferimento bibliografico. Le voci che costituiscono la bibliografia devono essere numerate secondo l'ordine numerico in cui compaiono nel testo; nel caso di una bibliografia generale, per cui non siano previste citazioni nel testo, le voci vanno elencate in ordine alfabetico senza numeri: in entrambi i casi seguendo le norme della letteratura internazionale come mostrato di seguito.

- Articoli da riviste: cognome e iniziale del nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome della rivista, anno, volume,

pagine (es: Pern F, Miller F. Treatment of bronchitis. *N Engl J Med* 1990;8:14-19).

- Capitoli di libri: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, titolo del lavoro, nome Autori del libro, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, Anno, pagine.
- Libri, volumi: cognome, nome dell'Autore o degli Autori, o degli Editors (Eds) titolo del libro, Editore, anno, ristampe.

Ogni lavoro viene sottoposto alla valutazione della direzione medica. Una volta approvati, gli articoli vengono revisionati, impaginati e corretti dalla redazione, che provvede ad inviarli all'Autore per l'autorizzazione alla stampa.

## NORME AMMINISTRATIVE

La rivista è posta sotto la tutela delle leggi internazionali sulla stampa.

È riservata la proprietà letteraria di qualsiasi articolo pubblicato su "Farmaci" e ne è vietata la riproduzione anche parziale (Figure etc.) anche citando la fonte. La proprietà è riservata anche per i Supplementi e per gli Estratti curati dalla rivista.

Medizioni S.r.l. non garantisce sull'efficacia e la qualità dei prodotti descritti nelle pagine commerciali.

Direzione della rivista:

Medizioni S.r.l. - Via Monte delle Gioie,13 - 00199 Roma

Condizioni di abbonamento:

Anno 2023 € 48,00

Per informazioni inerenti alla rivista potete contattarci tramite email: [amministrazione@medizioni.it](mailto:amministrazione@medizioni.it)

