

Efficacia clinica del riso rosso e della melatonina nel controllo delle alterazioni metaboliche e del sonno in menopausa

M. MINOZZI

Menopausa, perimenopausa e climaterio

La menopausa è definita come quel periodo della vita della donna in cui si ha la completa cessazione delle mestruazioni conseguentemente alla perdita dell'attività ovarica. Con perimenopausa si indicano i periodi immediatamente precedenti e seguenti alla menopausa.

Il termine climaterio ha invece un significato più ampio, ed indica quel periodo di transizione nel quale la donna passa dallo stadio riproduttivo della vita al periodo della post-menopausa, periodo caratterizzato dalla perdita della funzione ovarica.

Designare l'età media in cui insorge la menopausa è in qualche modo difficile.

Sulla base di studi cross-sezionali, l'età media in cui si ha l'insorgenza della menopausa è stata stimata tra i 50 ed i 52 anni (McKinlay et al., 1985).

Questi studi sono basati su memorie retrospettive e soggettive delle pazienti intervistate.

Studi prospettici seguiti da follow-up longitudinale, allo scopo di tenere sotto osservazione le pazienti e registrare le loro esperienze nel periodo di passaggio attraverso la menopausa, sono penalizzati dalla esiguità numerica delle pazienti arruolate.

Solo recentemente uno studio effettuato dal *Massachusetts Women's Health Study* ha fornito dati relativi a 2.570 donne (MacKinlay et al., 1992).

In questo studio sono state considerate in perimenopausa le donne che riportavano irregolarità mestruali. L'età media dell'inizio della menopausa era 47.5 anni. Solamente il 10% delle donne cessava di mestrualare improvvisamente, senza cioè un periodo prolungato di irregolarità.

La transizione perimenopausale durava, per gran par-

te delle donne dello studio, circa 4 anni. L'età media di insorgenza della menopausa era di 51.3 anni.

Solamente il fumo si è rivelato causa di insorgenza anticipata della menopausa, con uno spostamento dell'età media di circa 1.5 anni.

Fattori che non influenzavano l'instaurarsi della menopausa includevano l'uso di contraccettivi orali, lo stato socioeconomico e lo stato maritale.

Anche se l'età media di insorgenza della menopausa è un parametro spesso considerato negli studi sulla menopausa, clinicamente è forse più utile riferirsi all'intervallo di tempo in cui si ha l'insorgenza della menopausa, intervallo che si situa approssimativamente tra i 48 e i 55 anni

Produzione ormonale nel climaterio e disturbi correlati

Quando una donna si avvicina ai 40 anni di età, si ha una prevalenza di anovulazione, e, prima di questo fenomeno, si verifica un allungamento della durata del ciclo mestruale, a partire da 2-8 anni prima della insorgenza conclamata della menopausa (Treolar et al., 1967). Contemporaneamente durante ciascun ciclo diminuisce il numero di follicoli che vengono reclutati, fino a che la crescita follicolare si arresta del tutto (Richardson et al., 1987).

La durata della fase follicolare è il maggior determinante della lunghezza del ciclo mestruale (Sherman et al., 1976). Questa modificazione del ciclo mestruale antecedente all'instaurarsi della menopausa è caratterizzata dalla presenza di livelli di ormone follicolo stimolante (FSH) elevati, bassi livelli di inibina, ma livelli normali di estradiolo e di ormone luteizzante (LH) (Bucker et al., 1991).

La diminuzione della secrezione di inibina, prodotta dai follicoli ovarici, comincia precocemente (intorno ai 35 anni), ma accelera intorno ai 40 anni. Ciò si riflette nella diminuzione della fertilità che si instaura con l'avanzare dell'età.

Mano a mano che i cicli mestruali diventano irregolari si possono avere perdite ematiche vaginali al termine di una fase luteale inadeguata o dopo un picco di estradiolo non seguito da ovulazione o formazione del corpo luteo.

Tale fenomeno viene indicato con il termine di metrorraggia disfunzionale climaterica o preclimaterica.

I sintomi più frequentemente osservati durante il climaterio, relativi alla diminuzione della funzionalità follicolare ovarica e seguente diminuzione degli estrogeni, sono:

1. Disturbi mestruali: anovulazione e ridotta fertilità, diminuzione del flusso mestruale o ipermenorrea, frequenza irregolare della mestruazione.
2. Instabilità vasomotoria: vampate e sudorazioni.
3. Sintomi psicologici: ansietà, aumento della tensione nervosa, depressione dell'umore, irritabilità (sebbene sia difficile stabilire una relazione causa effetto diretta tra questi sintomi e i livelli ematici di estrogeni).
4. Condizioni di atrofia: atrofia dell'epitelio vaginale, formazione di caruncole a livello dell'uretra, dispareunia e prurito dovuto ad atrofia vulvare, vaginale e dell'orifizio, atrofia generale della cute, disturbi urinari quali bisogno urgente di urinare, uretriti e cistiti asettiche.
6. Problemi di salute secondari alla protratta carenza d'estrogeni: osteoporosi e malattie cardiovascolari.
7. Disturbi metabolici (alterazioni del quadro lipidico; aumento del colesterolo totale; diminuzione del HDL colesterolo; aumento del LDL colesterolo; aumento dei trigliceridi).

Materiali e metodi

In un trial prospettico aperto, abbiamo studiato 63 donne in postmenopausa (età media 58 ± 5) con livelli sierici di colesterolo totale superiore a 230 mg per decilitro. Ogni donna ha ricevuto una compressa al giorno contenente: Riso Rosso Fermentato 200 mg, Astaxantina 0,5 mg, Ac. Folico 200 mcg, Omega 3 (DHA) 100 mg, Melatonina 3 mg.

Bibliografia

1. GIAMPAOLI S, CALMIERI L, CESANA G. et al. *A nome del Gruppo di Ricerca del Progetto CUORE - Studi longitudinali. Valutazione del rischio cardiovascolare globale assoluto: la carta del progetto CUORE*. Not Ist Super Sanità 2005; 18(5): iii-iv.
2. LA ROSA JC, HUNNINGHAKE D, BUSH D et al. *The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease*. Circulation 1990; 81:1721-1733.
3. ASSMANN G, CUILEN P, SCHULTE H. *The Munster Heart Study (PROCAM)*. Results of follow-up at 8 years. Eur Heart J

Risultati

Alla prima osservazione la media (\pm SD) dei valori di colesterolo è stata la seguente:

- colesterolo totale: 245 ± 49 mg per decilitro;
- lipoproteine ad alta densità (HDL) del colesterolo 52 ± 19 mg per decilitro;
- lipoproteine a bassa densità (LDL), colesterolo, 197 ± 29 mg per decilitro.

Dopo 8 settimane di trattamento abbiamo ottenuto i seguenti risultati:

Riguardo il colesterolo totale: la diminuzione media è stata del 26% (95% cento di intervallo di confidenza, da 11 a 16%).

Per il colesterolo LDL, la diminuzione media è stata del 34% (95% di intervallo di confidenza, dal 20 al 28%).

L'effetto della terapia è stato significativamente superiore a quelli ottenibili abitualmente con la terapia ormonale. Si è osservato inoltre un aumento del colesterolo HDL (aumento medio del 9%).

I livelli di trigliceridi sono diminuiti (riduzione media del 20%).

Conclusioni

In donne in postmenopausa con ipercolesterolemia, la terapia con il complemento, oggetto dello studio, ha avuto effetti positivi sul livello delle lipoproteine.

L'effetto è stato rapido probabilmente per l'associazione Riso Rosso e Astaxantina.

La presenza nel prodotto di Melatonina ha migliorato il riposo notturno e le vampate di calore. Questo ultimo aspetto è probabilmente da collegarsi alla regolazione del GnRh e ad una riduzione dell'FSH come riportato in letteratura.

Nessun effetto collaterale è stato riportato dalle pazienti.

- 1998;19 (suppl A):A2-A11.
4. BROWN G, ALBERS JJ, FISHER LD et al. *Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B*. New Engl J Med 1990;323:1289 - 1298.
5. CHEN Z, PETO R, COLLINS R et al. *Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations*. BMJ 1991;303:276-282.
6. CASTELLI WP, ANDECCSON K, WILSON PW et al. *Lipids and risk of coronary heart disease. The Framingham Study*. Ann Epi

- demiol 1992;2:23-28.
7. MARTIN MJ, HUTLEY SB, BROWNER WS et al. *Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361,662 men.* Lancet 1986;2: 933 - 936.
 8. LAROSA JC, HUNNINGHAKE D, BUSH D et al. *The cholesterol facts: a summary of the evidence relating dietary fats, serum cholesterol, and coronary heart disease.* Circulation 1990; 81:1721 - 1733.
 9. VERSCHUREN WM, JACOBS DR, BLOEMBERG BP et al. *Serum total cholesterol and log-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study.* JAMA 1995;274:131-136.
 10. HOKANSON JE, AUSTIN MA. *Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.* J Cardiovasc Risk 1996; 3:213-219.
 11. National Cholesterol Education Program. *Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) on the Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure in Adults (Adult Treatment Panel II).* Circulation 1994;89:1329 - 1445.
 12. PYOCALA K, DE BACKER G, GRAHAM I et al. *Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension.* Eur Heart J 1994;15:1300 - 1331.
 13. GOULD AL, ROSSOUW JE, SANTANELLO NC et al. *Cholesterol reduction yields clinical benefit. Impact of statin trials.* Circulation 1998;97:946 - 952.
 14. HENDERSON AH. *Coronary heart disease: overview.* Lancet 1996;348 (suppl I): S1-S4.
 15. www.sinu.it
 16. *Le basi molecolari della nutrizione.* Giuseppe Arienti. Piccin editore.
 17. BONANOME A & GRUNDY SM. *Effect of dietary stearic acid on plasma cholesterol and lipoprotein levels.* N Engl J Med 1988; 318: 1244-48.
 18. GRIMSGAARD S, BONAA KH, HANSEN J-B, NORDOY A. *Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acids in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids.* Am J Clin Nutr. 1997; 66:649-659.
 19. www.albanesi.it/Alimentazione/fitosteroli.htm.
 20. *Chimica degli alimenti.* Patrizia Cappelli Vanna Vannucchi. Zanichelli editore.
 21. HALLBROOK T, KRISTIANSSON B, HILDEBRAND H, et al. *Phytosterolemia is an unknown but serious disease. Xanthomatosis in childhood is a warning signal.* Lakartidningen 1996; 93:4275- 4277.
 22. HEPBURN PA, HORNER SA, SMITH M. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 2. Subchronic 90-day oral toxicity study on phytosterol esters — a novel functional food.* Food Chem Toxicol 1999; 37:521-532.
 23. MOGHADASIAN MH, FROHLICH JJ. *Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: clinical and experimental evidence.* Am J Med 1999; 107:588-594.
 24. JONES PJ, MAC DOUGALL DE, NTANIOS F, VANSTONE CA. *Dietary phytosterols as cholesterol-lowering agents in human diet.* Can J Physiol Pharmacol 1997; 75:217-227.
 25. WESTRATE JA, AYESH R, BAUER-PLANK C, DREWITT PN. *Safety evaluation of phytosterol esters. Part 4. Faecal concentrations of bile acids and neutral sterols in healthy normolipidaemic volunteers consuming a controlled diet either with or without a phytosterol ester-enriched margarine.* Food Chem Toxicol 1999; 37:1063-1071.
 26. JONES PJ, HOWELL T, MACDOUGALL DE, et al. *Short-term administration of tall oil phytosterols improves plasma lipid profiles in subjects with different cholesterol levels.* Metabolism 1998; 47:751-756.
 27. LING WH, JONES PJ. *Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects.* Life Sci 1995; 57:195-206.
 28. ARRUZAZABALA ML, CARBAJAL D, MAS R, et al. *Cholesterol-lowering effects of policosanol in rabbits.* Biol Res 1994; 27:205-208.
 29. ARRUZAZABALA ML, MAS R, MOLINA V, et al. *Effect of policosanol on platelet aggregation in type II hypercholesterolemic patients.* Int J Tissue React 1998; 20:119-124.
 30. HERNANDEZ F, ILLNAIT J, MAS R, et al. *Effect of policosanol on serum lipids and lipoproteins in healthy volunteers.* Current Therap Res 1992; 52:568-575.
 31. MAS R, CASTANO G, ILLNAIT J, et al. *Effects of policosanol in patients with type II hypercholesterolemia and additional coronary risk factors.* Clin Pharmacol Ther 1999; 64:439-447.
 32. ARRUZAZABALA ML, VALDES S, MAS R, et al. *Comparative study of policosanol, aspirin and the combination therapy policosanol-aspirin on platelet aggregation in healthy volunteers.* Pharmacol Res 1997;36:293-297.
 33. PRAT H, ROMAN O, PIRO E. *Comparative effects of policosanol and two HMG-CoA reductase inhibitors on type II hypercholesterolemia.* Rev Med Chil 1999; 127:286-294.
 34. MENENDEZ R, AMOR AM, GONZALES RM, FRAGA V, MAS R. *Effect of policosanol on the hepatic cholesterol biosynthesis of normocholesterolemic rats.* Biol Res 1996;29:253-257.
 35. M. MAGGI FM. *La fitoterapia nelle dislipidemie.* Giornata di studio. Milano 18 giugno 2004. Dipartimento di scienze farmacologiche, Università degli studi Milano.
 36. PDR for Nutritional Supplements, 1st edition, Medical Economics, 2001
 37. The Merck Index, 12th edition, Chapman & Hall/CRCnet-BASE/Merck, 2000.
 38. HEBER D, LEMBERTAS A, LU QY, et al. *An analysis of nine proprietary Chinese red yeast rice dietary supplements: implications of variability in chemical profile and contents.* J Altern Complement Med 2001;7(2):133-139.
 39. ZHANG ML, PONG CX, CHANG MN. *Methods and Compositions Employing Red Yeast Fermentation Products.* International patent publication number: WO 98/14177. International publication date: 9 April 1998.
 40. Havel RJ. *Dietary supplement or drug? The case of Cholestin (editorial).* Am J Clin Nutr 1999; 69:175-176.
 41. ROSENSON RS. *Antiatherothrombotic effects of nicotinic acid.* Atherosclerosis 2003 Nov; 171(1):87-96.
 42. ITO MK. *Advances in the understanding and management of dyslipidemia: using niacin based therapies.* Am J Health Syst Pharm 2003 Jul 1;60(13 Suppl):S15-21.
 43. CROUSE JR. *3rd: New developments in the use of niacin for treatment of hyperlipidemia: new considerations in the use of an old drug.* Coron Artery Dis 1996 Apr;7(4):321-6.
 44. KARPE F, FRAYN KN. *The nicotinic acid receptor - a new mechanism for an old drug.* Lancet 2004 Jun 5;363 (9424):1892-4.
 45. GRAY DR, MORGAN T, CHRETIEN SD, KASHYAP ML. *Efficacy and safety of controlled-release niacin in dyslipoproteinemic veterans.* Ann Intern Med 1994 Aug 15;121(4):252-8.
 46. BIRJMOHUN RS, HUTTEN BA, KASTELEIN JJ, STROES ES. *Increasing HDL cholesterol with extended-release nicotinic acid: from promise to practice.* Neth J Med 2004 Jul Aug;62(7):229-34.
 47. WINK J, GIACOPPE G, KING J. *Effect of very low dose niacin on high-density lipoprotein in patients undergoing long-term statin therapy.* Am Heart J 2002 Mar;143(3):514-8.
 48. GRUNDY SM, VEGA GL, MCGOVERN ME, et al. *Efficacy, safety, and tolerability of once-daily niacin for the treatment of dyslipidemia associated with type 2 diabetes: results of the assessment*

- of diabetes control and evaluation of the efficacy of niaspan trial.* Arch Intern Med 2002 Jul 22;162(14):1568-76.
49. PAN J, LIN M, KESALA RL, et al. *Niacin treatment of the atherogenic lipid profile and Lp(a) in diabetes.* Diabetes Obes Metab 2002 Jul;4(4):255-61.
50. GUYTON JR, GOLDBERG AC, KREISBERG RA, et al. *Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia.* Am J Cardiol 1998 Sep 15; 82 (6): 737-43.
51. GOLDBERG AC. *Clinical trial experience with extended-release niacin (Niaspan): dose-escalation study.* Am J Cardiol 1998 Dec 17;82(12A):35U-38U.
52. WATIER B. "Vitamine set technologique alimentaires", in BERNARD A. et al, Aspects nutritionnels des constituants des aliments. Influences des technologies, ENS. BANA, Dijon/TEC.DOC, Paris, 1992;197-216.
53. GRIMSGAARD S, BONAA KH, HANSEN J-B, NORDOY A. *Highly purified eicosapentaenoic acid and docosahexaenoic acids in humans have similar triacylglycerol-lowering effects but divergent effects on serum fatty acids.* Am J Clin Nutr 1997; 66:649-659.
54. ADLER AJ, HOLUB BJ. *Effect of garlic and fish-oil supplementation on serum lipid and lipoprotein concentrations in hypercholesterolemic men.* Am J Clin Nutr.1997; 65:445-450.
55. GISSI-Prevenzione Investigators. *Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI Prevenzione trial.* Lancet 1999; 354:447-455.
56. Farmacia news, numero 9 dicembre 2004. Tecniche Nuove editore.
57. Ministero delle politiche agricole alimentari e forestali.
58. Willett WC, Stampfer MJ. *Rebuilding the food pyramid.* Sci Am. 2003 Jan;288(1):64-71.

© CIC EDIZIONI INTERNAZIONALI