

Minerva Ginecologica

=====  
Title: DATI PRELIMINARI SULL'EFFICACIA DEL RESVERATROLO IN UNA NUOVA  
FORMULAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLE HOT FLUSHES  
Paper code: Minerva Ginecol-3809  
Submission Date: 2015-08-10 11:49:15  
Article Type: Therapeutical Note

Files:

- 1): Manuscript  
Version: 1  
Description: note terapia  
File format: application/msword
- 2): Tables 1  
Version: 1  
Description: Tabella I++Tabella II++Tabella III++TabellaIV  
File format: application/msword
- 3): Figures 1  
Version: 1  
Description: figura 1  
File format: application/pdf

PEER REVIEW COPY  
Minerva Ginecologica

## DATI PRELIMINARI SULL'EFFICACIA DEL RESVERATROLO IN UNA NUOVA FORMULAZIONE NEL TRATTAMENTO DELLE HOT FLUSHES

L. Leo\*, D. Surico, F. Deambrogio, A. Scatuzzi\*\*, P. Marzullo, R. Tinelli\*\*\*, C. Molinari, N. Surico.

Clinica Ginecologica & Ostetrica, Dipartimento di Medicina Traslazionale, Università del Piemonte Orientale, Novara, Italia

Struttura Complessa di Ginecologia & Ostetricia, AUSL della Valle d'Aosta, Italia\*

Ad Artem Pharma S.r.l., Torino, Italia\*\*

Ospedale Civile "Perrino", Brindisi, Italia\*\*\*

**Autore di contatto:** L. Leo, S.C. Ginecologia e Ostetricia, via Vaccari n°17, 11100 Aosta. E-Mail: lleo@ausl.vda.it

### ABSTRACT

Abbiamo condotto uno studio pilota che si propone di valutare l'efficacia del resveratrolo assorbito per os veicolato attraverso una nuova tecnologia brevettata che ne aumenta l'assorbimento attraverso la mucosa orale, somministrabile sotto la forma di bustine orosolubili nel trattamento delle Hot Flushes in menopausa. Si tratta di uno studio randomizzato controllato in doppio cieco con disegno crossover svoltosi tra Ottobre 2012 e Luglio 2014. In questa fase preliminare di studio sono state considerate le prime 50 pazienti arruolate presso il Centro di Menopausa dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara, con diagnosi di menopausa fisiologica o chirurgica. A ciascuna donna è stato consegnato un diario in cui indicava il n° settimanale di HF e, in una scala da 0-10 (VAS), l'intensità percepita. L'analisi del numero mensile delle vampate (out come primario) ha dimostrato una significativa riduzione nel numero e nella intensità degli episodi vasomotori. Il nostro studio evidenzia un'importante riduzione nel numero di episodi vasomotori nel gruppo di pazienti cui, per un periodo di 12 settimane, è stato somministrato Resveratrolo, rispetto al gruppo di pazienti cui è stato somministrato il farmaco Placebo. Si è infatti riscontrata una riduzione mensile media di almeno 7 hot flushes entro ciascun soggetto, risultato statisticamente significativo.

**Key words:** hot flushes, menopausa, vampate, resveratrolo

## INTRODUZIONE

La menopausa è definita clinicamente come un periodo di amenorrea di almeno 12 mesi con manifestazioni cliniche che includono sintomi vasomotori, genito-urinari e disturbi dell'umore. L'incidenza delle hot flushes si aggira intorno al 75%; ogni episodio dura in media dai 3 ai 10 minuti con ampia variabilità di frequenza ed intensità<sup>1</sup>.

La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) è il gold standard nel management dei sintomi vasomotori moderato-severi associati alla menopausa.

Da uno studio condotto nel 2002 dalla Women's Health Initiative emerge che la TOS associa ad aumento del rischio coronarico (29%), di carcinoma mammario (26%), di stroke (41%) e di tromboembolismo venoso (113%)<sup>2</sup>.

Sono state proposte diverse soluzioni terapeutiche per il trattamento delle HF: farmacologiche e alternative (fitoestrogeni, esercizio fisico)<sup>3</sup>. Tuttavia i risultati analizzati in una Cochrane Review del 2010 dimostrano che non ci sono prove di efficacia nella riduzione dei sintomi vasomotori con l'uso di fitoestrogeni.<sup>4</sup>

## IL RESVERATROLO

Il **resveratrolo** (3,5,4-triidrossi-trans-stilbene) è un fitopolifenolo non flavonoide a basso peso molecolare (228 Da) appartenente alla famiglia degli stilbeni (fig.1).<sup>5,6</sup>

Figura 1 : struttura molecolare del resveratrolo



Sebbene sia presente in almeno 72 specie di piante, le fonti di resveratrolo più rilevanti per la dieta umana sono gli acini d'uva di *Vitis vinifera* (ne contiene da 0.6 a 0.8 mg/mL), gli stessi usati per fare il vino. Il resveratrolo e gli altri stilbeni sono prodotti in diverse parti della vite, ma la massima concentrazione è proprio nella buccia degli acini e nelle foglie<sup>7,8</sup>. E' considerato anche una promettente molecola naturale bioattiva dotata di potenzialità fitoterapiche e farmacologiche che

includono attività antiossidante, antiinfiammatoria, immunomodulante, antitumorale, antiaggregante e fluidificante il sangue che può limitare l'insorgenza di placche trombotiche, stimolante la produzione di collagene da parte delle cellule, inibitrice la proliferazione cellulare, immunomodulatrice<sup>9</sup>. Come sostanza antinvecchiamento, il resveratrolo ha azione antiossidante superiore a quella di altri noti antiossidanti come la vitamina C e la vitamina E. E' attivo contro alcuni radicali liberi ed inibisce l'ossidazione dei lipidi e delle lipoproteine a bassa densità LDL, l'aggregazione piastrinica nel sangue e la proliferazione delle cellule muscolari lisce. Questo primo effetto è quindi la motivazione di chi sostiene la sua efficacia contro l'invecchiamento e nella riduzione del rischio cardiovascolare, calcolato basandosi sui valori di colesterolo<sup>5,7,10,11,12</sup>.

Il resveratrolo riduce l'effetto antinfiammatorio dovuto alla sua capacità di inibire alcune reazioni, come la ciclo-ossigenasi (COX-2), l'enzima che trasforma l'acido arachidonico in prostaglandine infiammatorie. Inoltre può interferire con il processo infiammatorio a vari livelli: dall'attivazione dei globuli bianchi del sangue e dei tessuti all'inibizione della produzione di proteine infiammatorie da parte di queste stesse cellule. Il resveratrolo regola il livello del glucosio nel sangue attraverso la riduzione della sua produzione a livello epatico e favorendo il suo trasporto a livello di muscolo scheletrico. E' stato visto che il resveratrolo ha un effetto neuroprotettivo e sembra che ciò sia dovuto alla capacità che esso ha di stimolare la chinasi AMPK, proteina che ha il compito di monitorare lo stato energetico della cellula. Diversi studi hanno evidenziato che un moderato consumo giornaliero di vino possa ridurre le malattie neurodegenerative come il Parkinson e l'Alzheimer<sup>13</sup>. Risultati sperimentali dimostrano un'attività antitumorale del resveratrolo. In combinazione con gli effetti antiossidanti, i suoi principi attivi possono intervenire nei tre principali stadi del cancro (attivazione della mutazione, formazione delle cellule tumorali, progressione) inibendo la trasformazione neoplastica, inducendo la morte cellulare programmata.<sup>9</sup> Al resveratrolo alcuni autori attribuiscono potenti attività anti-aging (anti-invecchiamento) il resveratrolo è un attivatore delle sirtuine, classe di deacetilasi NAD-dipendenti responsabili della risposta al danno al DNA, implicate nella modulazione trascrizionale del silenziamento di geni nei processi di invecchiamento e sopravvivenza cellulare, particolarmente studiato per la sua l'attività antiaging sul tessuto cutaneo; poiché il tessuto cutaneo rappresenta la prima manifestazione visibile del processo di invecchiamento dell'organismo. Alcuni studi si sono interessati al possibile ruolo preventivo dello stesso per azione sullo stress ossidativo cutaneo. Il resveratrolo potrebbe ritardare e addirittura impedire il normale invecchiamento della pelle, bloccando gli eventi apoptotici e disfunzioni mitocondriali. La proprietà vasorilassante del resveratrolo, inoltre, fa sì che via un notevole miglioramento della microcircolazione sanguigna.

Queste scoperte giustificano dunque l'utilizzo del resveratrolo in prodotti cosmetici protettivi ad applicazione topica. Ma il resveratrolo ha dimostrato di avere attività antinfiammatoria, vasorilassante, antiproliferativa e estrogenica. Il resveratrolo ha un effetto fitoestrogenico in quanto sembra agire come un agonista/antagonista misto per i recettori alfa e beta degli estrogeni. Si è visto che esso lega il recettore beta e il recettore alfa degli estrogeni con affinità comparabile ma con un affinità 7000 volte più bassa dell'estradiolo. Il resveratrolo differisce dagli altri fitoestrogeni i quali legano il recettore beta degli estrogeni con affinità più alta rispetto al recettore alfa. Il resveratrolo mostra anche un comportamento antagonista all'estradiolo per alcuni recettori alfa degli estrogeni. Infine, non mostra attività antagonista all'estradiolo per il recettore beta degli estrogeni.

Recentemente sono state attribuite al resveratrolo anche proprietà antivirali; in vitro il resveratrolo ha effetti antivirali sull'Herpes simplex virus (HSV) 1 e 2 e sull' HSV-1-acyclovir-resistente contrastando la replicazione e agendo direttamente sulla trascrizione del genoma virale e sulla sintesi del DNA interferendo sull'espressione genica di alcune proteine-chiave in più passaggi del processo di replicazione<sup>14,15</sup>. Gli effetti sulla salute umana dipendono dalla biodisponibilità della molecola e dalla dose. Già dai primi anni '80 è stato dimostrato che il resveratrolo è assorbito a livello intestinale e quindi può essere somministrato per via orale tramite dieta o farmaci<sup>7,16</sup>. Negli ultimi anni si stanno chiarendo i meccanismi di questo processo: il resveratrolo può attraversare le membrane cellulari per diffusione passiva e quindi entra nelle cellule epiteliali dell'intestino in modo rapido e non direzionale, lì (o nel fegato) subisce immediatamente reazioni di glucuronazione o sulfonazione all'interno dei microsomi e poi entra nel sistema circolatorio<sup>17,18</sup>.

## **RAZIONALE DELLO STUDIO**

Abbiamo condotto uno studio pilota che si propone di valutare l'efficacia del Resveratrolo assorbito veicolato attraverso una nuova tecnologia brevettata che ne aumenta l'assorbimento attraverso la mucosa orale, ed indi la sua concentrazione sierica e la biodisponibilità, somministrabile sotto la forma di bustine orosolubili nel trattamento delle Hot Flushes in menopausa.

## **OBIETTIVI DELLO STUDIO**

Valutare l'efficacia del Resveratrolo in termini di:

- Outcome Primari: riduzione del N° di episodi vasomotori
- Outcome Secondari: miglioramento dell'intensità della sintomatologia e della qualità di vita

## MATERIALI E METODI

Si tratta di uno studio randomizzato controllato in doppio cieco con disegno crossover svoltosi tra Ottobre 2013 e Ottobre 2014. In questa fase preliminare di studio sono state considerate le prime 50 pazienti arruolate presso il Centro di Menopausa dell'Ospedale Maggiore della Carità di Novara, con diagnosi di menopausa fisiologica o chirurgica. La ricerca ha ricevuto parere favorevole dal Comitato Etico Aziendale (deliberazione del Dg n.472 del 16/9/2013, presidente avv. L. Giudice)

Tra i criteri di inclusione per la selezione delle pazienti sono stati compresi:

- Diagnosi di post-menopausa con almeno 3 episodi giornalieri di HF e almeno 1 episodio giornaliero di NS
- Sintomatologia vasomotoria almeno moderata (VAS)
- Età compresa fra i 45 e i 65 anni
- Frequenza continuativa del centro
- Capacità di comprendere lo scopo dello studio e di fornire un consenso informato

Tra i criteri di esclusione:

- Patologie endocrine, ipertensione arteriosa
- Indice di Massa Corporea (BMI)  $<18.5$  o  $>29.9$
- Interazioni con altri farmaci: TOS, glucocorticoidi, anti-ipertensivi, Digitale, TAO
- Intolleranza a glucosio-galattosio-saccarosio

La selezione è stata effettuata previa autorizzazione al trattamento dei dati, firma di un consenso informato, visita ginecologica e compilazione di un questionario relativamente allo stile di vita, alle patologie associate e all'intensità e al numero delle vampate di calore.

A ciascuna donna è stato consegnato un diario in cui indicava il n° settimanale di HF e, in una scala da 0-10 (VAS), l'intensità percepita.

Attraverso esame obiettivo ginecologico, verifica del diario compilato dalla stessa paziente, valutazione degli esami ematochimici comprendenti emocromo, biochimica, profilo lipidico e misurazione della pressione arteriosa, le pazienti sono state randomizzate e suddivise in due gruppi.

I due gruppi sono stati studiati per un periodo di 12 mesi. Al primo gruppo è stato somministrato il trattamento sperimentale, costituito da Resveratrolo assorbito prodotto con tecnologia brevettata

sotto la forma di bustine orosolubili (Fastbenex® 1,7 g ICIM International / Prod. Ad Artem Pharma), al secondo gruppo è stato somministrato il farmaco Placebo, entrambi associati a Vitamina E 36 mg e Vitamina D3 7.5 mcg per due dosi giornaliere ogni 12 h (8.00 – 20.00). Nello Studio è stata utilizzata come fonte del resveratrolo la radice di Polygonum cuspidatum (Siebold & Zucc), che è una pianta perenne appartenente alla famiglia delle Polygonaceae, originaria dell'Asia (Tabella 1).

| <b>Trattamento in studio</b>           |                     | <b>Dose</b>  |
|--|---------------------|--|
| <b><u>Trattamento sperimentale</u></b> | <b>RESVERATROLO</b> | <b>10 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA E</b>   | <b>30 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA D3</b>  | <b>7.5 mcg</b>   |
|  | <b>ECCIPIENTI</b>   | Edulcoranti: sorbitolo, aspartame, sucralosio, acesulfame k; aromi; agente di carica : biossido di silicio; correttore di acidità: acido citrico; emulsionante: polisorbato 80; trigliceridi a media catena. |
| <b><u>Controllo</u></b>                | <b>PLACEBO</b>      |  |
|  | <b>VITAMINA E</b>   | <b>30 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA D3</b>  | <b>7.5 mcg</b>   |

Tabella 1 : composizione delle bustine somministrate

Valutazioni cliniche della paziente tramite esame obiettivo ginecologico, misurazione della pressione arteriosa, analisi degli esami ematochimici, visualizzazione del diario con indicazioni relative a HFRDIS (Hot Flush Related Daily Interference Scale) e VAS, valutazione della presenza di eventi avversi e della compliance sono state eseguite al baseline (T0), alla conclusione della IV settimana di trattamento (T1), alla conclusione dell'VIII settimana di trattamento (T2) e alla conclusione della XII settimana di trattamento (T3) per ciascuno dei 2 periodi.

Al termine delle 12 settimane di trattamento è stato effettuato un periodo di wash out della durata di 4 settimane per ritornare a valori di HFRDIS e VAS sovrapponibili a quelli presenti all'arruolamento nello studio. Sono quindi stati invertiti i trattamenti con valutazione delle stesse pazienti sempre a cadenza mensile (Tabella 2).

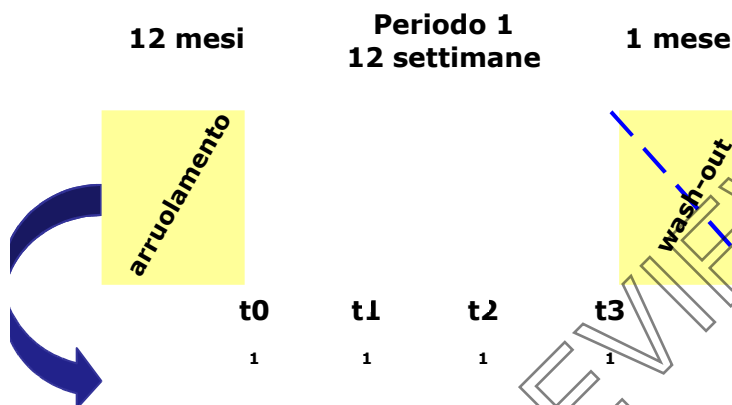


Tabella 2: schema trattamento dello studio

I dati sono stati raccolti in un database e utilizzati per l'analisi statistica. Si è quindi proceduto ad una descrittiva della popolazione in studio al baseline per successo randomizzazione (t0). La statistica si è poi avvalsa di ANOVA a misure ripetute (valutazione outcome primario). T-test per valutazione di VAS e HFRDIS (outcome secondari). Test di Mc Nemar per la preferenza del trattamento ricevuto (periodo 1 vs periodo 2).

## RISULTATI

L'età media delle prime 50 pazienti selezionate per lo studio è stata di 54.5 anni. L'analisi del numero mensile delle vampate (out come primario) ha dimostrato una significativa riduzione nel



numero di episodi vasomotori (ad ogni T dello studio una riduzione media di almeno 7 HF: 42.9 al t0; 35 al t1; 26.9 al t2; 18.9 al t3 vs 49.1; 37.5; 43.9; 52.6 del gruppo placebo).

Nel confronto tra i due gruppi (ANOVA) si è visto un notevole risultato a favore del gruppo Resveratrolo vs Placebo ( $p=0.0077$ ) (Tabella 3).

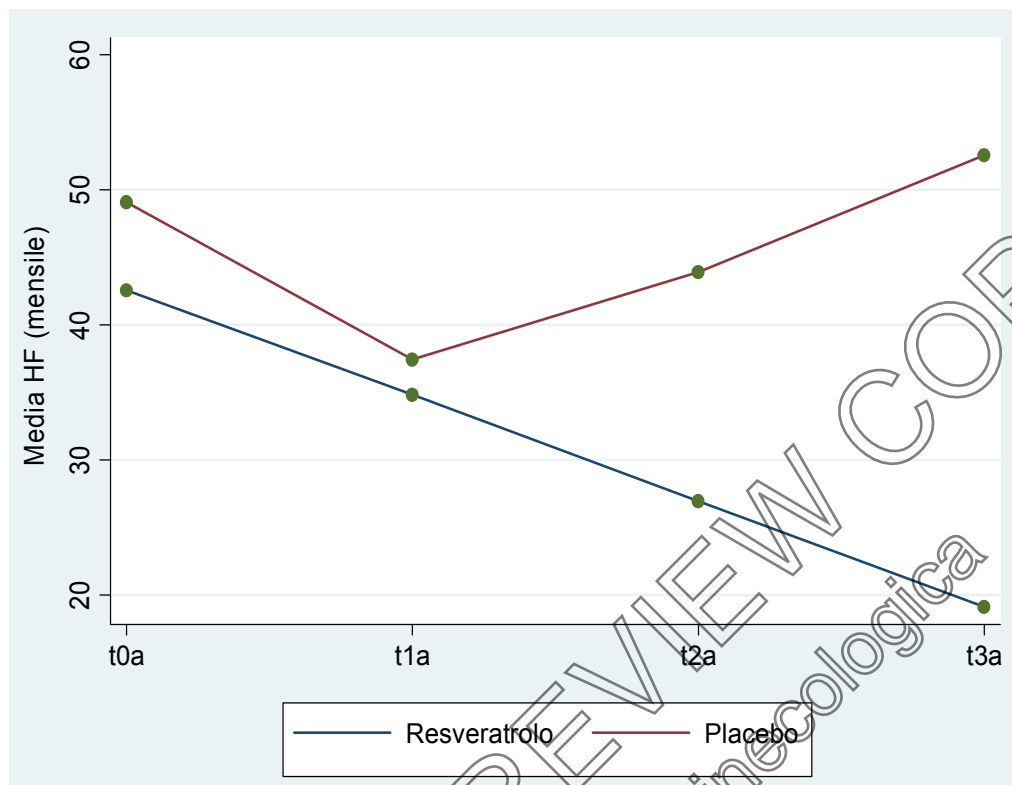


Tabella 3: confronto fra i 2 gruppi sull'efficacia della molecola del resveratrolo sul numero delle HF

L'outcome è stato raggiunto nel 57,1% delle pazienti sottoposte a trattamento con Resveratrolo e solo nel 9,1% delle pazienti sottoposte a trattamento con Placebo ( $P<0.001$ ).

Chi è stato allocato al braccio resveratrolo ha una probabilità di 6.28 volte superiore di ottenere un esito positivo rispetto a chi è stato allocato al braccio placebo, il risultato è statisticamente significativo (RR=6.28; IC95%: 1.61-24.49).

Analizzando invece l'intensità delle vampate o VAS (out come secondario), si vede come il gruppo Resveratrolo raggiunga un passaggio di stato della gravità sintomatologica degli episodi HF da:

moderata/grave/molto grave a un livello lieve se non addirittura assenza di sintomi (6.9 al t0; 6.5 al t1; 5.5 al t2; 4.1 al t3 vs 6.6; 6.2; 6.1; 5.95 del gruppo placebo).

Nel confronto tra i due gruppi (ANOVA) si è visto un notevole risultato a favore del gruppo Resveratrolo vs Placebo ( $p=0.018$ ) (Tabella 4).

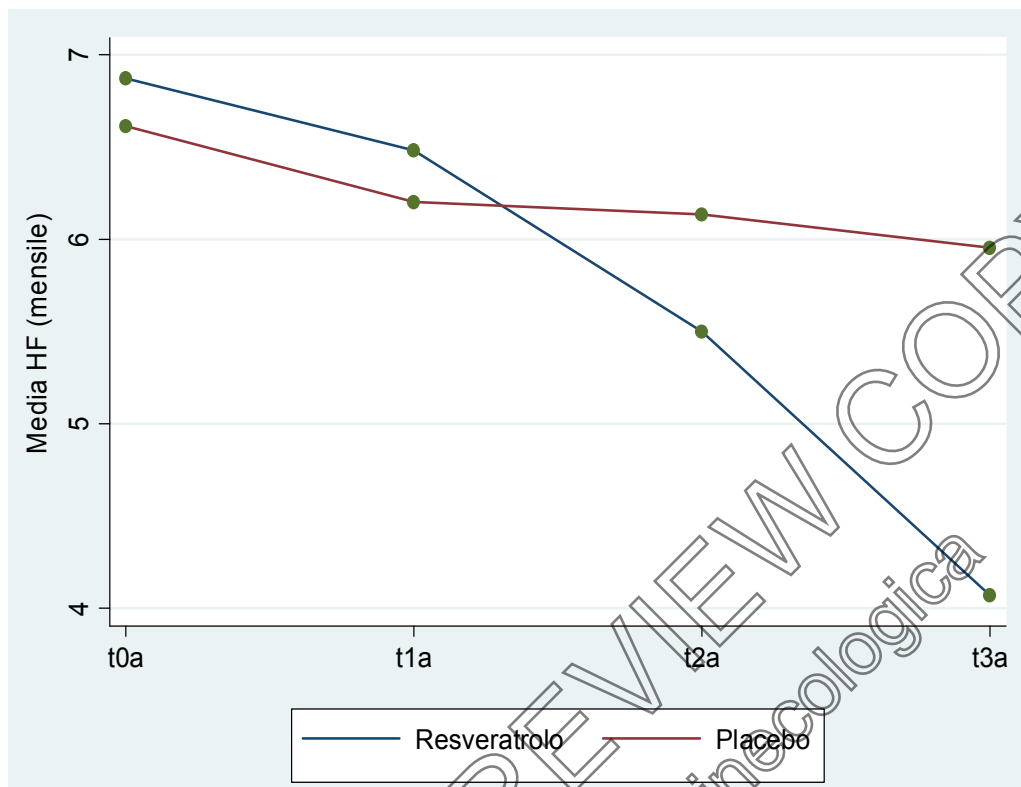


Tabella 4: confronto fra i 2 gruppi sull'efficacia della molecola del resveratrolo sulla intensità delle HF

L'outcome di miglioramento della scala VAS da moderato/grave a lieve è stato raggiunto nel 78,6% delle pazienti sottoposte a trattamento con Resveratrolo e solo nel 18,2% delle pazienti sottoposte a trattamento con Placebo ( $P<0.001$ ).

Chi è stato allocato al braccio resveratrolo ha una probabilità di 4.32 volte superiore di ottenere un esito positivo rispetto a chi è stato allocato al braccio placebo, il risultato è statisticamente significativo (RR= 4.32; IC95%: 1.74-10.71).

## CONCLUSIONI

La terapia ormonale sostitutiva rappresenta il gold standard nel management dei sintomi vasomotori moderato-severi associati alla menopausa<sup>19</sup>.

Le episodiche sensazioni di calore, sudorazione intensa e arrossamento cutaneo al volto e al torace accompagnate spesso da ansia e cardiopalmo durano dai 3 ai 10 minuti circa e possono ricorrere con varia frequenza<sup>1,19</sup>.

E' ormai accertata l'efficacia terapeutica dell'HRT nel ridurre la sintomatologia vaso-motoria. Tuttavia, numerosi trial randomizzati hanno dimostrato che la terapia estrogenica reduce marcatamente la frequenza e l'intensità delle vampate di calore., risultati ottenuti da studi del Women's Health Initiative hanno destato preoccupazione relativamente agli eventi avversi dell'utilizzo continuativo a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva<sup>2</sup>.

Il WHI aveva dimostrato nelle donne che assumevano terapia ormonale sostitutiva un aumento del rischio coronarico (29%), di carcinoma mammario (26%), di stroke (41%) e di tromboembolismo venoso (113%)<sup>2</sup>.

Ulteriori risultati ottenuti da the Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study Follow-Up (HERS II) e dal Million Women Study hanno confermato che il rapporto rischio-beneficio della TOS somministrata in donne in postmenopausa era sfavorevole in termini di rischio di carcinoma mammario, tromboembolismo venoso e mancanza di effetto cardioprotettivo.

Sono state proposte diverse alternative terapeutiche per il trattamento dei sintomi vasomotori: farmacologiche (clonidina, SSRI, Gabapentin, ecc.) e alternative (fitoestrogeni, esercizio fisico, yoga, agopuntura, ecc.), ma non disponiamo di nessun dato conclusivo riguardo l'efficacia di questa terapia alternativa, comprensive anche dei fitoestrogeni, sui sintomi vasomotori. Relativamente a questi ultimi, sebbene alcuni studi abbiano dimostrato un significativo effetto benefico, in altri si è riscontrato un forte effetto placebo (fino al 59%)<sup>3,4</sup>.

Con queste premesse, lo studio di molecole alternative, naturali o farmacologiche è oggi necessario per trovare la migliore soluzione ad una manifestazione sintomatologica creante un notevole discomfort per la donna in menopausa.

La fitoalessina naturale o Resveratrolo prodotta in risposta allo stress, ai traumi, alle radiazioni UV e alle infezioni fungine da una grande varietà di piante si è dimostrata una molecola molto promettente nella riduzione del N° di episodi vasomotori e nel miglioramento dell'intensità della sintomatologia e della qualità di vita<sup>20,21</sup>.

Tra le diverse attività biologiche attribuibili al Resveratrolo, da cui ne potrebbero derivare altrettante differenti indicazioni d'uso terapeutico, sono state descritte un'azione anti invecchiamento, di mantenimento del trofismo vascolare attraverso l'induzione di una serie di risposte ateroprotettive attraverso un'azione antiossidante, antiinfiammatoria, anticoagulante ed ipolipemizzante e un'azione anti-tumorale<sup>20</sup>.

L'applicazione farmacologica del Resveratrolo nella sindrome menopausale è ancora in fase di studio, ma promettenti risultati sono stati pubblicati da Parazzini. Descrive infatti come il Resveratrolo, avendo struttura chimica simile al Dietilsilbestrolo e al 17-B estradiolo, possa agire come fitoestrogeno. A dosi di 3-10 micromoli inibisce infatti il recettore legante gli estrogeni mostrando quindi un'attività estrogeno-simile<sup>22</sup>.

Conclude quindi affermando che le vampate di calore, I disturbi del sonno e dell'umore rappresentano un continuum nella sindrome climaterica, che riconosce nelle alterazioni ormonali e nelle alterazioni dei livelli di neurotrasmettitori un pathway potenziale. Un corretto apporto di nutrienti con la dieta può essere utile a scopo preventive. Tra la vasta scelta di nutrienti disponibili, la combinazione di Resveratrolo, triptofano, glicina e vitamina E potrebbe rappresentare un'interessante opportunità nella pratica clinica.

In accordo con questi risultati, il nostro studio evidenzia un'importante riduzione nel numero di episodi vasomotori nel gruppo di pazienti cui, per un periodo di 12 settimane, è stato somministrato Resveratrolo, rispetto al gruppo di pazienti cui è stato somministrato il farmaco Placebo. Si è infatti riscontrata una riduzione mensile media di almeno 7 hot flushes entro ciascun soggetto, risultato statisticamente significativo. Esiste uno sbilanciamento fra i due gruppi relativo alla età media: probabilmente è dovuto al fatto che sono state allocate causalmente nel gruppo con età media inferiore le pazienti con menopausa chirurgica. Risultati significativi sono stati ottenuti anche nella riduzione di intensità delle vampate stesse con il passaggio da sintomatologia moderata/grave a

lieve nel 78.6% delle pazienti. Con i tali dati preliminari e con i pochi studi presenti in letteratura possiamo dire che il Resveratrolo ha tutte le caratteristiche per potersi proporre come terapia alternativa nel trattamento dei sintomi vasomotori della menopausa. Questo infatti ha dimostrato efficacia significativa nel ridurre quantità ed intensità delle vampate, migliorando quindi la qualità di vita della paziente, in assenza di effetti collaterali. Trattandosi di una molecola solo recentemente introdotta nella pratica clinica, seppur note da tempo le sue proprietà benefiche su diversi organi e apparati, ed essendo gli studi relativamente alla sua efficacia farmacologica ancora scarsi in letteratura, questi promettenti risultati necessitano di essere ulteriormente validati da futuri trial.

## BIBLIOGRAFIA

1. Pachman DR, Jones JM, Loprinzi CL. Management of menopause-associated vasomotor symptoms: Current treatment options, challenges and future directions. *Int J Womens Health*. 2010 Aug 9;2:123-35.
2. Rossouw JE et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. Group for the Women's Health Initiative Investigators. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
3. Morrow PK, Mattair DN, Hortobagyi GN. Hot flashes: a review of pathophysiology and treatment modalities. *Oncologist*. 2011;16(11):1658-64.
4. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group*. Dec 2013. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.
5. Soleas GJ, Diamandis EP, Goldberg DM. Resveratrol: a molecule whose time has come? And gone? *Clin Biochem*. 1997 Mar;30(2):91-113. Review.
6. Jeandet P, Douillet-Breuil AC, Bessis R, Debord S, Sbaghi M, Adrian M. Phytoalexins from the Vitaceae: biosynthesis, phytoalexin gene expression in transgenic plants, antifungal activity, and metabolism. *J Agric Food Chem*. 2002 May 8;50(10):2731-41. Review.
7. Frémont L Biological effects of resveratrol. *Life Sci*. 2000 Jan 14;66(8):663-73. Review
8. Orallo F. Comparative studies of the antioxidant effects of cis- and trans-resveratrol. *Curr Med Chem*. 2006;13(1):87-98. Review.
9. Pervaiz S, Holme AL. Resveratrol: its biological targets and Functional activity. *Antioxid Redox Signal* 2009;11:2851-97

10. Vasanthi HR1, Parameswari RP, DeLeiris J, Das DK. Health benefits of wine and alcohol from neuroprotection to heart health. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2012 Jan 1;4:1505-12.
11. Frémont L, et al.. Antioxidant activity of resveratrol and alcohol-free wine polyphenols related to LDL oxidation and polyunsaturated fatty acids. *Life Sci*. 1999;64:2511-2521
12. Tsai CC, Lin CC. Anti-inflammatory effects of Taiwan folk medicine 'Teng-Khia-U' on carrageenan- and adjuvant-induced paw edema in rats. *J Ethnopharmacol*. 1999 Jan;64(1):85-9.
13. Marambaud P1, Zhao H, Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. *J Biol Chem*. 2005 Nov 11;280(45):37377-82. Epub 2005 Sep 14.
14. Doherty N, et al. Resveratrol inhibition of herpes simplex virus replication. *Antiviral Res*. 1999;43:145-155.
15. Palamara AT, et al. inhibition of influenza A virus replication by resveratrol. *J. Infect. Dis* 2005; 191:1719-1729.
16. Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Dispos*. 2004 Dec;32(12):1377-82. Epub 2004 Aug 27.
17. Aumont V et al. Regioselective and stereospecific glucuronidation of trans- and cis-resveratrol in human. *Arch Biochem Biophys*. 2001 Sep 15;393(2):281-9.
18. Henry-Vitrac C1, Desmoulière A, Girard D, Merillon JM, Krisa S. Transport, deglycosylation, and metabolism of trans-piceid by small intestinal epithelial cells. *Eur J Nutr*. 2006 Oct;45(7):376-82. Epub 2006 Sep 28.
19. Dalal S, Zhukovsky DS. Pathophysiology and management of hot flashes. *J Support Oncol*. 2006 Jul-Aug;4(7):315-20, 325. Review.
20. Kasiotis KM1, Pratsinis H, Kletsas D, Haroutounian SA. Resveratrol and related stilbenes: their anti-aging and anti-angiogenic properties. *Food Chem Toxicol*. 2013 Nov;61:112-20. doi: 10.1016/j.fct.2013.03.038. Epub 2013 Apr 6.
21. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol*. 1998 Jun;138(6):619-20
22. Parazzini F Resveratrol, tryptophanum, glycine and vitamin E: a nutraceutical approach to sleep disturbance and irritability in peri- and post-menopause. *Minerva Ginecol*. 2015 Feb;67(1):1-5.

PEER REVIEW COPY  
Minerva Ginecologica

| Trattamento in studio                  |                     | Dose   |
|--|---------------------|--|
| <b><u>Trattamento sperimentale</u></b> | <b>RESVERATROLO</b> | <b>10 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA E</b>   | <b>30 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA D3</b>  | <b>7.5 mcg</b>   |
| <b><u>Controllo</u></b>                | <b>PLACEBO</b>      | Edulcoranti: sorbitolo, aspartame, sucralosio, acesulfame k; aromi; agente di carica : biossido di silicio; correttore di acidità: acido citrico; emulsionante: polisorbato 80; trigliceridi a media catena. |
|  | <b>VITAMINA E</b>   | <b>30 mg</b>   |
|  | <b>VITAMINA D3</b>  | <b>7.5 mcg</b>   |

Tabella 1 : composizione delle bustine somministrate

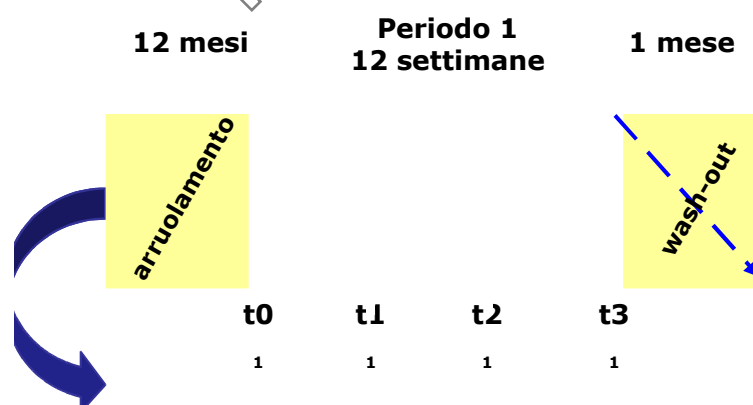




Tabella 2: schema trattamento dello studio

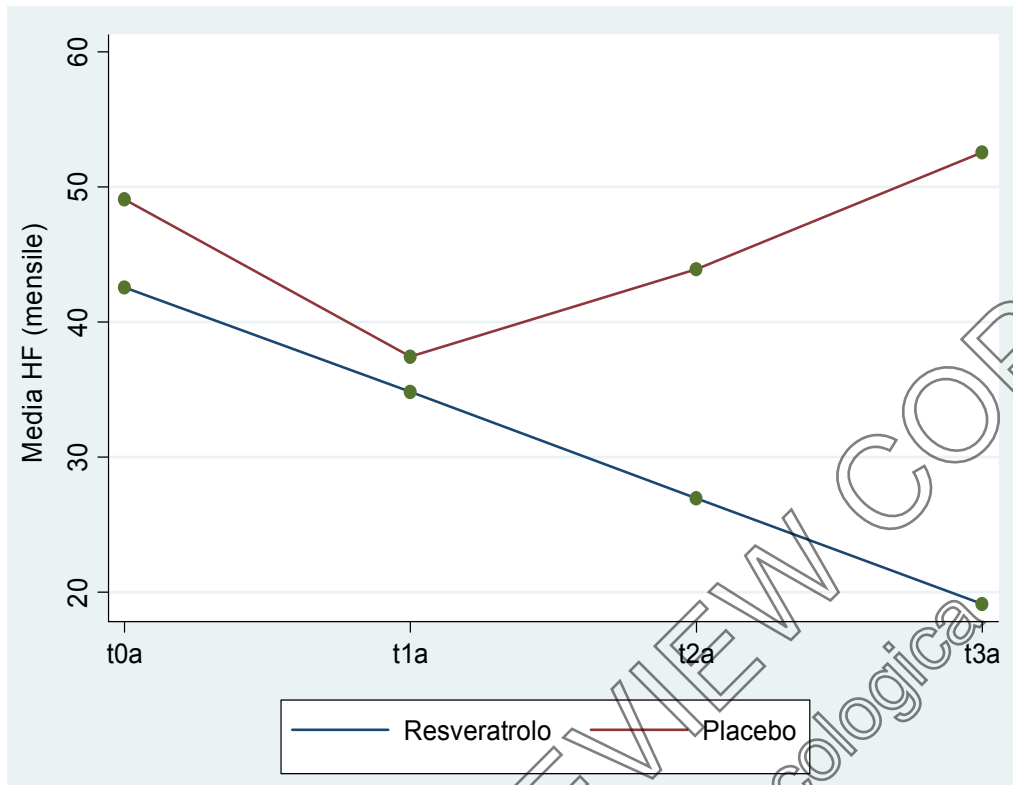


Tabella 3: confronto fra i 2 gruppi sull'efficacia della molecola del resveratrolo sul numero delle HF

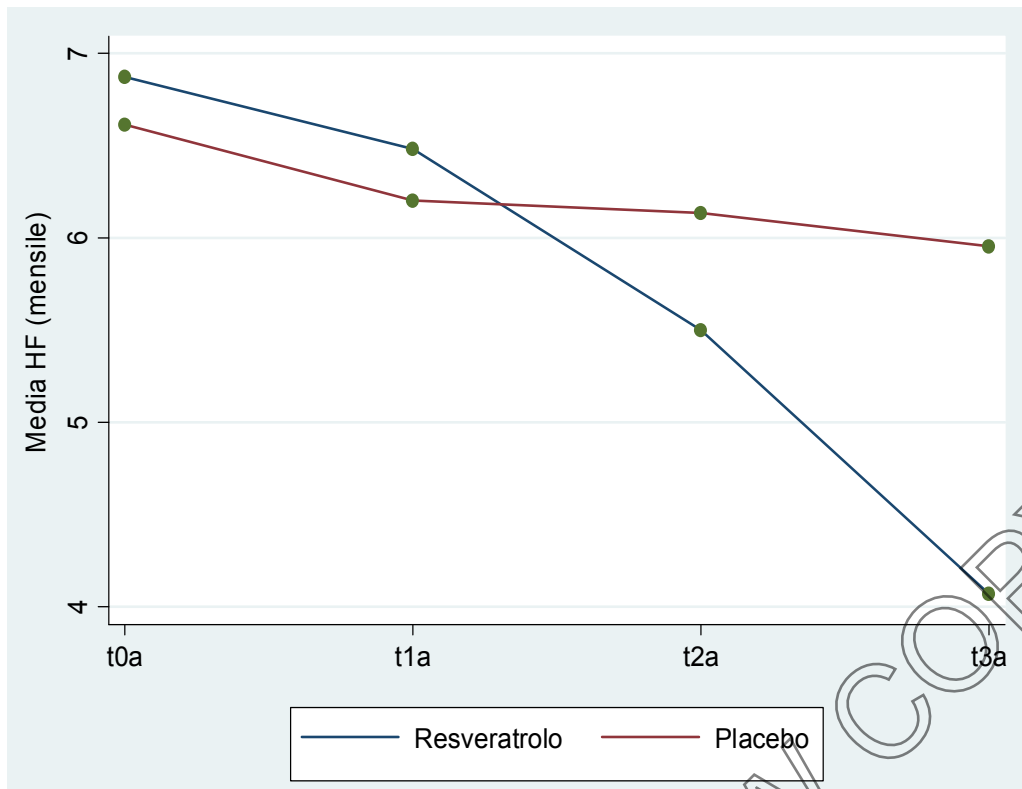
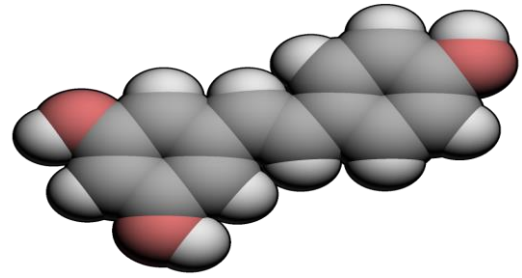
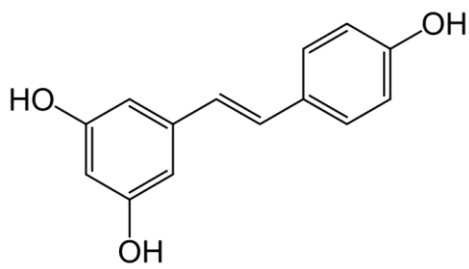


Tabella 4: confronto fra i 2 gruppi sull'efficacia della molecola del resveratrolo sulla intensità delle HF

Figura 1 : struttura molecolare del resveratrolo



PEER REVIEW COPY  
Minerva Ginecologica