I FITOESTROGENI

Grassi G., Bonino L., Pelissetto S., Benedetto C.

Dipartimento di Discipline Ginecologiche ed Ostetriche - Cattedra C
Università di Torino

I fitoestrogeni sono un gruppo di composti non steroidei di origine vegetale, presenti in almeno 300 varietà di piante, che presentano una struttura simile a quella dell'estradiolo e possiedono un debole effetto sia estrogenico che anti-estrogenico (1).
Possono essere classificati in:
– isoflavoni;
– lignani;
– cumestrani;
– lattoni.
Gli isoflavoni, che rappresentano il gruppo più studiato, si trovano in natura sotto forma di composti, legati cioè ad una molecola di zucchero (glicoside) e in tale forma non potrebbero essere assorbiti dall'intestino umano. Le glicosidasi della flora batterica intestinale scindono questo legame, liberando l'aglicone. I metaboliti attivi, che vengono liberati con questo processo, sono la genisteina e la daidzeina la quale può essere successivamente convertita in equolo. La gliciteina, un altro isoflavone, è invece praticamente inattiva. La microflora intestinale gioca un ruolo fondamentale per quanto riguarda l'assorbimento e la biodisponibilità di questi prodotti. Pasti molto ricchi di fibre possono ridurre l'assorbimento intestinale di isoflavoni. Anche l'uso prolungato di antibiotici, modificando la flora batterica intestinale, può ridurre la biodisponibilità di queste sostanze. I lignani necessitano anch'essi, per il loro assorbimento, di una buona flora batterica intestinale. L'enterolattone e l'enterodiolo derivano da precursori per opera della microflora intestinale, mentre il composto più importante del gruppo dei cumestrani è il cumesterolo (2).
Attualmente non esiste un obbligo, da parte delle ditte produttrici di estratti secchi di fitoestrogeni, di standardizzare questi prodotti, che non sono considerati farmaci, ma solo integratori alimentari. Gli estratti secchi vengono ottenuti con procedimenti diversi, brevettati da ogni singola ditta, e possono quindi contenere, per unità di peso, quantità diverse di principi attivi. I procedimenti di estrazione non sono inoltre in grado di garantire che il quantitativo di principio attivo sia lo stesso da lotto a lotto di produzione. È inoltre necessaria una "flora intestinale giusta" per ottenere una buona produzione di principi attivi dai precursori assunti con la dieta, ma si calcola che solo il 50-70% della popolazione sana produca equolo dalla daidzeina (2). Poiché l'equolo è il metabolita degli isoflavoni a maggiore attività antiossidante è stato suggerito che, solo i soggetti in grado di produrre equolo possano trarre beneficio dal consumo di isoflavoni (2).
Di recente è stata messa in commercio una formulazione transdermica, che utilizza l'etossidiglicol per migliorare l'assorbimento cutaneo degli isoflavoni di trifoglio rosso, che in natura si trovano già in forma agliconica. Questo tipo di formulazione consentirebbe di superare il

© Copyright 2004, CIC Edizioni Internazionali - Roma
Tutti i diritti riservati. La riproduzione totale o parziale dei testi e delle illustrazioni, con qualsiasi mezzo, deve essere espressamente autorizzata dall'Editore. È obbligatoria la citazione della fonte.

problema dell'assorbimento intestinale e il primo passaggio epatico di questi prodotti, ma non sono attualmente disponibili studi di farmacocinetica nè studi clinici di efficacia.
La proposta di utilizzare una integrazione alimentare con fitoestrogeni, nelle donne in menopausa, deriva dalle seguenti osservazioni sulla popolazione asiatica:
– solo il 10-20% delle donne in menopausa riferisce sintomi vasomotori rispetto al 70-80% delle donne dei paesi occidentali;
– ridotto rischio cardiovascolare nelle popolazioni ad alto consumo alimentare di soia;
– anche se attualmente in aumento, il tasso di fratture osteoporotiche dell'anca, è molto più basso di quello delle popolazioni occidentali;
– tasso di tumori ovarici, endometriali e mammari più basso rispetto a quello dei paesi occidentali.
Si è quindi verificata la fioritura di una moltitudine di studi osservazionali e randomizzati, tesi a verificare l'efficacia dei fitoestrogeni nel management della donna in menopausa. Tuttavia, la difficoltà di standardizzare questi prodotti e l'utilizzo di estratti secchi di varia origine e contenenti principi attivi differenti, a dosaggi diversi, rende difficile una valutazione conclusiva.

FITOESTROGENI E VAMPATE DI CALORE

Sono stati condotti numerosi studi randomizzati, gravati purtroppo dai "bias" precedentemente esposti, con risultati discordanti. Gli studi che riportano un effetto positivo statisticamente significativo di questi composti sulle vampate, mostrano una riduzione delle stesse di circa il 15%. In termini clinici ciò significa che, per una donna con 10-12 vampate al giorno, si ha una riduzione di 1-2 vampate/die (3).
Le linee guida 2001 dell'"American College of Obstetrics and Gynecology" per l'uso di questi prodotti nel controllo delle vampate, dà una raccomandazione di tipo C (consensus of expert opinion). Possono essere utili per un trattamento a breve termine: gli isoflavoni della soia (2 anni), e i black cohosh (erba di San Cristoforo) per sei mesi. Le stesse linee guida avvertono però che esiste la possibilità che questi composti, interagendo con i recettori per gli estrogeni (prevalentemente con i b), possano essere potenzialmente dannosi per le donne con tumori estrogeno dipendenti (4).
È inoltre importante riferire che, in uno studio randomizzato, condotto su 123 donne con cancro mammario in stadio precoce, sintomatiche per vampate, stratificate per l'uso di tamoxifene, in cui era stata somministrata una bevanda contenente 90 mg/die di isoflavoni o un placebo per 4 settimane, non si è osservata una riduzione statisticamente significativa delle vampate tra i due gruppi, mentre a causa dell'effetto placebo, entrambi i gruppi hanno mostrato una riduzione significativa delle vampate (5).

FITOESTROGENI E RISCHIO CARDIOVASCOLARE

L'effetto benefico della soia dimostrato con maggiore consistenza è quello sui lipidi plasmatici (6). La Federal Drug Administration ha approvato un libretto informativo sugli alimenti di soia, che recita "inclusi nella dieta quotidiana, possono ridurre il rischio di malattia coronarica".
Una metanalisi di 38 studi controllati riferisce che, una assunzione media giornaliera di 47 grammi di proteine di soia dà luogo a una riduzione significativa del colesterolo totale e LDL e dei trigliceridi (6). Tuttavia non è ancora sicuro se, tali effetti benefici, dipendano dagli isoflavoni o da altri composti contenuti nela soia (7).
Kleijn e coll. hanno studiato l'associazione tra l'apporto alimentare di fitoestrogeni e i fattori di rischio metabolico e cardiovascolare in un gruppo di 939 donne in post-menopausa facenti parte del "Framingham Study" (8). Questi autori hanno osservato che il rapporto vita/fianchi era più basso nelle donne appartenenti al quartile di maggior assunzione di lignani, rispetto al quartile di minor assunzione (8). Le donne nel quartile

di maggiore assunzione di isoflavoni avevano livelli di trigliceridi più bassi rispetto a quelle del quartile di minore assunzione (8). Anche lo score dei fattori metabolici di rischio era più basso nelle donne che assumevano più isoflavoni rispetto a quelle che ne assumevano quantità minori (8).
Gli studi randomizzati, fino ad ora pubblicati, sono abbastanza concordi nell'osservare, nelle donne sane in post menopausa, che assumono isoflavoni, la tendenza alla riduzione della pressione arteriosa e al miglioramento dell'assetto lipidico, mentre i dati sulla funzione endoteliale sono contrastanti (6, 9).

FITOESTROGENI E PREVENZIONE DELL'OSTEOPOROSI

Studi sugli animali hanno mostrato che i fitoestrogeni hanno un effetto protettivo sulla perdita di massa ossea dovuta alla carenza di estrogeni, in particolare la genisteina è in grado di prevenire la perdita di massa ossea nei ratti ovariectomizzati (1).
In uno studio osservazionale, condotto su donne cinesi di Hong Kong, è stato osservato che quelle con elevato apporto dietetico di isoflavoni avevano una densità minerale ossea (BMD) a livello lombare significativamente superiore rispetto alle donne con basso apporto dietetico di isoflavoni (1). Le donne con elevata assunzione di isoflavoni avevano inoltre livelli di PTH, osteocalcina e N-telopeptide urinario significativamente inferiori a quelli del gruppo con minor assunzione di isoflavoni (1).
Il fatto che l'effetto di queste sostanze sia stato osservato primariamente a livello della colonna, fa pensare che questi composti, similmente agli estrogeni, esercitino una maggiore protezione sull'osso trabecolare rispetto al corticale. L'elevata assunzione alimentare di isoflavoni sembrerebbe determinare anche una riduzione del turnover osseo, antagonizzando lo stato di iperparatiroidismo associato alla deficienza di estrogeni (1).
Uno studio randomizzato ha inoltre osservato che l'assunzione di genisteina, alla dose di 54 mg/die per un anno, ha determinato un aumento significativo dei markers di neoformazione ossea, mentre l'HRT riduceva questi indicatori (10).
Questi dati positivi sul metabolismo osseo vanno tuttavia considerati con cautela e si devono attendere i risultati di ampi studi randomizzati sul rischio di fratture osteoporotiche correlato all'uso dei fitoestrogeni, a dosi standardizzate, prima di considerare questi composti una valida alternativa all'HRT, SERMS e difosfonati.

FITOESTROGENI E RISCHIO DI CANCRO

Dai e coll. (11) hanno osservato, nelle donne cinesi, una associazione inversa tra l'escrezione urinaria di fitoestrogeni e il rischio di cancro mammario, più evidente nelle donne con BMI elevato o elevato rapporto vita/fianchi.
Tuttavia, in uno studio di popolazione, comprendente 15.555 donne olandesi di età compresa tra i 49 e 70 anni, Keinan-Boker e coll. (2) non hanno osservato un effetto significativo dell'apporto alimentare di isoflavoni o di lignani sul rischio di cancro mammario. La discrepanza di questi dati con le osservazioni sulla popolazione asiatica può essere spiegata con alcuni dati di fatto:
– il consumo di questi composti, da parte delle donne olandesi, è comunque troppo basso e troppo poco protratto per dare dei risultati in termini di prevenzione del cancro mammario;
– proprio a causa della scarsa e recente utilizzazione di questi composti, le donne olandesi possono non avere una flora intestinale in grado di metabolizzare in modo ottimale i precursori assunti con la dieta.
Anche per quanto riguarda l'attività proliferativa dei fitoestrogeni a livello endometriale, lo studio randomizzato verso placebo di Balk e coll. (12), condotto somministrando circa 100 mg/die di isoflavoni per sei mesi in donne in menopausa,

non ha dimostrato alcun effetto, istologicamente rilevabile sulle biopsie endometriali.
Anche se le attuali evidenze sembrano di tipo neutro, non vi sono tuttavia dati sufficienti per incoraggiare l'uso di questi prodotti nelle donne con tumori estrogeno dipendenti.

CONCLUSIONI

Allo stato attuale delle nostre conoscenze sui fitoestrogeni:
– l'azione favorevole sulle vampate non sembra avere grande rilevanza clinica;
– non è chiaro se i composti attivi, presenti nella soia, che determinano la protezione dal rischio cardiovascolare, siano veramente gli isoflavoni. In ogni caso non è chiaro quale sia la quantità di queste sostanze, da introdurre con la dieta, necessaria per la protezione dal rischio cardiovascolare;
– i dati incoraggianti, sulla prevenzione dell'osteoporosi, devono essere confermati da studi randomizzati sul rischio di fratture osteoporotiche;
– il rischio di cancro mammario ed endometriale non sembra essere inficiato dall'assunzione di queste sostanze. Tuttavia sono necessari ulteriori studi randomizzati prima di considerare i fitoestrogeni sicuri nelle donne affette da tumori estrogeno dipendenti.

Fino a che comunque questi prodotti non saranno standardizzati, sarà difficile condurre studi adeguati a valutarne l'effettiva efficacia in tutti gli ambiti sopra menzionati.

BIBLIOGRAFIA

1) MEI J., YEUNG S.S.C., KUNG A.W.C.: *High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; vol. 86, 11: 5217-5221
2) KEINAN-BOKER L., VAN DER SCHOUW Y.T., GROBBEE D.E., PEETERS P.H.M.: *Dietary phytoestrogens and breast cancer risk.* American Journal of Clinical Nutrition 2004; vol. 79, 2: 282-288.
3) HANSEN L.B.: *What nonhormonal therapies are effective for postmenopausal vasomotor symptoms?* The Journal of Family Practice 2003; vol. 52, 4.
4) AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS: *Use of botanicals for management of menopausal symptoms.* ACOG Pract. Bull. 2001; 28.
5) VAN PATTEN C.L. et al.: *Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial.* Journal of Clinical Oncology 2002; vol. 20, 6: 1449-1455.
6) TEEDE H.J. et al.: *Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2001; vol. 86, 7: 3053-3060.
7) DAVIS S.R.: *Phytoestrogen therapy for menopausal symptoms?* BMJ 2001; 323: 354-355.
8) DE KLEIJN M.J.J. et al.: *Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham Study the American Society for Nutritional Sciences.* J. Nutr. 2002; 132: 276-282.
9) SQUADRITO F. et al.: *Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study.* Am. J. Med. 2003; 114: 470-476.
10) CRISAFULLI A. et al.: *Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor KB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women.* The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2004; vol. 89, 1: 188-192.
11) DAI Q. et al.: *Urinary phytoestrogen excretion and breast cancer risk.* Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention 2003; 12: 497-502.
12) BALK J.L. et al.: *A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium.* J. Soc. Gynecol. Investig. 2002; vol. 9, 4: 238-242.