

16

**Fitoestrogeni e il loro uso
in menopausa:
efficacia e sicurezza**

16.1 Introduzione

Si definisce, classicamente, fitoestrogeno qualsiasi molecola non steroidea prodotta dal mondo vegetale che si lega ai recettori degli estrogeni. Questi composti sono caratterizzati dalla presenza di due gruppi fenolici e presentano numerose analogie strutturali con gli estrogeni naturali o con quelli sintetici o con gli antiestrogeni (tamoxifen). In tabella 1, sono riportati i fitoestrogeni presenti in alcune piante edibili essendo la soia e il trifoglio le principali fonti commerciali di tali molecole. Sono state descritte numerose classi di fitoestrogeni che comprendono gli isoflavoni, i lignani, i cumestani e i derivati dei funghi come lo zaarolone (1). Alcuni di questi, come lo zaarolone (2), sono prodotti da muffe, del tipo *Fusarium*, che contaminano i cereali (grano, granturco, riso) (3); mentre gli isoflavoni e i lignani sono sintetizzati, direttamente dalle piante (4-7).

16.2 A quali fitoestrogeni siamo esposti?

Il mondo occidentale che non si nutre di soia trova una fonte particolarmente ricca in fitoestrogeni nelle bevande alcoliche come il vino, la birra e il whisky. Accanto agli isoflavoni nel vino, specialmente rosso è presente anche il resveratrolo un stilbene simile al dietilstilbestrolo. L'assunzione dei fitoestrogeni attraverso la dieta non sembra provocare malattie a livello umano, tuttavia l'ingestione di grandi quantità di trifoglio, che contiene una grande quantità di fitoestrogeni (8,9) determina infertilità nella pecora (10). Tuttavia, la situazione potrebbe essere diversa nel caso che essi vengono assunti come supplementi e/o integratori alimentari e/o come farmaci ed effetti collaterali sono stati descritti con questo uso (11) e quindi non è corretto estrapolare gli effetti dei fitoestrogeni nella dieta a quelli che si verificano in seguito all'assunzione di supplementi od integratori.

16.3 Assorbimento e metabolismo dei fitoestrogeni

I vegetali sono ricchi in precursori dei fitoestrogeni, che vengono attivati nel nostro intestino grazie all'azione della flora batterica intestinale (1). Infatti, gli isoflavoni ed i lignani vengono introdotti

come glucosidi per poi essere scissi dalle glucosidasi intestinali in agliconi che vengono, in parte, assorbiti ed in parte metabolizzati in specifici metaboliti (Setchell et al, 1981, 2001, Ducan et al 2003). I metaboliti possono a loro volta essere assorbiti ed essere biologicamente attivi. A livello epatico, i fitoestrogeni sono coniugati e subiscono il circolo enteroepatico (1).

La conoscenza delle proprietà farmacocinetiche dei singoli fitoestrogeni diventa un requisito essenziale prima che essi possono essere studiati in studi clinici di lunga durata ed al momento attuale la farmacocinetica dei singoli fitoestrogeni non è nota (Naftolin et al, 2002). È stato, pure, evidenziato che la biodisponibilità di detti composti dipende anche dal fatto che essi siano assunti con i cibi e come supplementi (12).

L'assorbimento dei fitoestrogeni varia, quindi, da soggetto a soggetto e, anche nella stessa persona in relazione all'alimentazione complessiva, all'uso di antibiotici, alla presenza di patologie intestinali (12,15).

16.4 Come agiscono i fitoestrogeni

16.4.1 Azioni ormonali

Le azioni biologiche di questi composti sono molto complesse sia per i loro molteplici siti d'azione sia perché l'attività estrogenica è funzione di molti fattori che comprendono il numero relativo dei vari sottotipi di recettori, la diversa presenza di coattivatori e corepresso-

Tab. 1 – Fitoestrogeni nelle piante edibili

Nome	Nome comune	Parte	Principio attivo
Avena sativa	avena	Semi, meal	Zearalenone da contaminazione con fusaria, estrone
Triticum aestivum	frumento	Flour, semi, olio di germe	Zearalenone da contaminazione con fusaria, estrone

Tab. 1 – segue

Nome	Nome comune	Parte	Principio attivo
Oryza sativa	riso	Semi e embrioni	Zearalenone da contaminazione con fusaria, estrone ed estradiolo
Glycyrrhiza glabra	liquirizia	radice	Estriolo e B-sitosterolo
Phaseolus vulgaris	fagiolo	feedling	Estradiolo
Daucus sativa	carota	----	Cumarinici
Foeniculum vulgare	finocchio	radice	Anetolo
Hordeum vulgare	Barley	embrione	Zearalenone da contaminazione con fusaria
Humulus vulgare	luppolo		Colupulone
Malus sylvestris	melo	frutto	Estrone
Medicago hispida	toothed medic		Isoflavoni
Medicago litteralis	barrel medic		Isoflavone
Medicago sativa	alfalfa		Voumestrolo
Phoenix dactylifera	palma da dattero	seme	Estrone
Pimpinella anisum	anice	olio	Anetolo
Poa Pratensis	bluegrass		Isoflavoni
Prunus avium	ciliegio	frutto	Prunetina
Punica granatum	melagrano	seme	Estrone
Secale cereale	rye		Zearalenone da contaminazione con fusaria
Sesamum indicum	sesamo	meal	Zearalenone da contaminazione con fusaria
Soja max	soia	Semi e germogli	Zearalenone da contaminazione con fusaria, isoflavoni e coumestrola
Sorghum vulgare	sorgo		Zearalenone da contaminazione con fusaria
Cicer arietinum	chick pea	Semi e seedling	Isoflavoni
Trifolium spp	trifoglio	Foglie e gambi	Coumestrola e isoflavoni
Vigna sinensis	cowpea		Zearalenone da contaminazione con fusaria
Zea mays	granturco		Zearalenone da contaminazione con fusaria

ri nella singola cellula e dalla natura dell'elemento responsivo agli estrogeni con il quale il recettore interagisce (16,17). Per i vari sottotipi recettoriali, infatti, sono state identificate numerose varianti e tutte le forme possono dimerizzare fra di loro generando omomero ed etero dimeri con conseguente formazione di una moltitudine di fattori di trascrizione (11) e probabilmente ciò è alla base dei diversi effetti degli estrogeni nei vari tessuti. Non meraviglia, quindi, che gli eventi cellulari determinati dal legame estrogeno-recettore siano estremamente complessi in funzione del tessuto/della cellula/del microambiente. La complessità della risposta è aumentata, anche, dalle azioni non genomiche degli estrogeni presenti, anche, in cellule prive di recettori (18). I fitoestrogeni si legano, prevalentemente, al recettore beta e ciò potrebbe essere alla base di una possibile specificità tissutale (19) essendo 100-1000 volte meno affini rispetto al 17 β -estradiolo (20). Dall'altra parte, la precedente considerazione pone il problema se i fitoestrogeni devono essere considerati "*endogenous disruptors*" nei tessuti che esprimono il recettore beta in maniera prevalente. Al momento attuale, al riguardo, non è possibile raggiungere nessuna conclusione per le poche conoscenze sull'azione del recettore estrogenico beta (11). La risposta ai fitoestrogeni è specie specifica e questo complica ulteriormente la situazione ponendo il problema della trasferibilità dei dati animali.

In vivo, i fitoestrogeni possono avere, anche, azioni antiestrogeniche perché stimolano a livello epatico la sintesi e la liberazione della globulina legante gli ormoni sessuali (11), e quindi riducono la quota libera di estrogeni nel sangue (21,11).

Infine dobbiamo ricordare che le azioni ormonali di queste molecole non si limitano agli estrogeni ma riguardano, anche, gli androgeni avendo una azione antiandrogenica e gli ormoni tiroidei (11,20). Gli effetti antitiroidei (11) potrebbero portare ad insufficienza tiroidea specialmente in situazioni in cui lo iodo è scarso.

16.4.2 Fitoestrogeni come inibitori enzimatici

I fitoestrogeni inibiscono numerosi enzimi fra i quali ricordiamo l'aldeide e l'alcoldeidrogenasi enzimi che oltre che nel metabolismo

dell'alcool possono essere importanti per il metabolismo della serotonina, della noradrenalina e della dopamina. Una particolare menzione riguarda la loro capacità di inibire le tirosin-kinasi interagendo col sito dell'ATP (22), quindi inibendo la proliferazione indotta dai fattori di crescita, ciò è stato interpretato come una azione anticancerogenetica, tuttavia come vedremo in seguito ciò non è stato provato.

Inoltre, essi sembrano anche inibire la topoisomerasi di tipo 2 (20).

16.4.3 Azioni antiossidanti dei fitoestrogeni

I fitoestrogeni possono interferire col lo stato redox cellulare sia attraverso una azione scavenger diretta che indiretta chelando i metalli di transizione (23).

16.4.4 Fitoestrogeni e tumore mammario

Il rapporto rischio beneficio dei fitoestrogeni in relazione a questo tipo di neoplasia è uno dei punti di maggior dibattito. Gli studi epidemiologici osservazionali hanno, infatti, evidenziato che le donne orientali vanno meno incontro al carcinoma mammario rispetto alle donne occidentali, protezione che si è persa in seguito al loro spostamento nel mondo occidentale (24). Secondo alcuni autori (3) ciò dipende da fattori dietetici ed in particolare dall'alta assunzione di fitoestrogeni (3). Questa ipotesi è rafforzata dalla correlazione inversa esistente tra concentrazione urinaria di fitoestrogeni e rischio di carcinoma mammario sia in donne in menopausa che non. Infine, sempre studi epidemiologici osservazionali evidenziano che una dieta ricca di lignani è associata ad un ridotto rischio di carcinoma mammario (1). Nonostante i dati precedenti, gli studi epidemiologici relativi al rischio di carcinoma mammario/e assunzione e/o eliminazione urinaria di fitoestrogeni non hanno dati risultati in linea con i succitati studi osservazionali (1). Sebbene vi siano un certo nume-

ro di studi sperimentali che possono suggerire un certo effetto anticancro degli isoflavoni della soia (25), tali esperimenti, specialmente quelli cellulari sono stati effettuati con concentrazioni di fitoestrogeni impossibili da raggiungere in vivo (11) e fra l'altro, almeno per la ginesteina è stata anche descritta un'attività proliferativa su cellule mammarie a concentrazioni che si possono raggiungere con l'assunzione di supplementi alimentari a base di fitoestrogeni (26-28). Gli esperimenti in vivo, nella maggior parte dei casi, non confermano una riduzione dell'incidenza del tumore mammario (29). Infatti, in 55 studi condotti sul ratto, la somministrazione di isoflavoni, nella maggior parte dei casi, non riduce l'incidenza del tumore mammario (29) anche se nei modelli animali l'età a cui avviene la somministrazione dei fitoestrogeno sembra di essere di grande rilevanza (1). L'importanza della età sembra essere confermata in studi caso controllo che riportano come l'assunzione di una dieta ricca di estrogeni in età prepuberale sia associato a un ridotto rischio di carcinoma nell'età adulta (1). Fino ad oggi, gli studi clinici condotti al riguardo sono del tutto inadeguati per arrivare ad una conclusione sull'argomento (11,30) e pertanto sono necessarie nuove ricerche per evidenziare gli effetti dei fitoestrogeno sul rischio del carcinoma mammario. Ricordiamo che negli USA sono in corso studi clinici sulla prevenzione secondaria e che i dati provenienti da questi studi sono necessari prima di arrivare a definire in maniera chiara il rapporto rischio-beneficio dei fitoestrogeni verso questa patologia (15).

16.4.5 Fitoestrogeni e tumore dell'endometrio

Sperimentalmente vi sono dati contraddittori. Infatti sono presenti studi che evidenziano come alte dosi di isoflavoni, in particolare di ginesteina, stimolano la crescita uterina modificando nel tempo, anche, altri parametri che sono sotto il controllo degli estrogeni (27,31). D'altra parte è stato evidenziato come la ginesteina possa anche diminuire il peso dell'utero (32). A questo proposito dobbiamo ricordare che vi è stata la segnalazione di un carcinoma endometriale in una donna che aveva assunto alte dosi di fitoestrogeni (33).

Non esiste nessuno studio clinico serio sull'argomento (11) e pertanto non è possibile arrivare a nessuna conclusione sull'argomento.

16.4.6 Fitoestrogeni e fenomeni vasomotori del climaterio

Nonostante che uno studio prospettico in donne giapponesi evidenzia una correlazione inversa tra ingestione di soia e hot-flash (34) altri 11 studi clinici (di cui solo 3 durano più di 6 settimane) che valutano l'uso della soia o di isoflavoni per la sintomatologia vasomotoria non lo confermano in maniera inequivocabile (35,11). Appare significativo che lo studio più lungo (24 settimane) non conferma il risultato positivo (35,11). In conclusione, al momento attuale non è possibile nessuna conclusione, anche se Davis (36) in un recente editoriale sostiene che essi non sono meglio del placebo.

16.4.7 Fitoestrogeni ed apparato scheletrico

Anche in questo caso mancano studi clinici adeguati e nessuno riguarda il numero delle fratture (37,11).

16.4.8 Fitoestrogeni ed apparato cardiovascolare

Numerosi dati osservazionali suggeriscono un ruolo benefico dei fitoestrogeni su numerosi fattori di rischio per le malattie cardiovascolari (1). Questo punto appare complicato anche dal fatto che le proteine della soia abbassano i lipidi ematici (38) e quindi alcuni effetti attribuiti ai fitoestrogeni della soia potrebbero essere delle proteine (1) poichè, quando sono stati utilizzati solo i fitoestrogeni della soia non è stato riscontrato nessun effetto sui lipidi (39,40).

Gli studi d'intervento con i lignani evidenziano una riduzione dei lipidi ematici (41,42) dobbiamo tuttavia ricordare che questi studi coinvolgono un piccolo numero di soggetti. Quindi, ancora una volta, sono necessari ulteriori studi al fine di arrivare ad una conclusione sul ruolo dei fitoestrogeni nella prevenzione delle malattie cardiovascolari.

16.4.9 Considerazioni generali sulla sicurezza

a) La sicurezza dei fitoestrogeni non è ancora stata dimostrata; in particolare non possono essere presi come dati che dimostrano la sicurezza dei fitoestrogeni quelli dovuti a studi epidemiologici che per di più riguardano la loro assunzione con gli alimenti. Ciò ovviamente implica un'assunzione molto più bassa rispetto a quella che si ottiene con l'uso di supplementi od integratori alimentari.

b) Essendo considerati "Integratori alimentari" la loro immissione in commercio non è soggetta a quei controlli sulla qualità, efficacia e tollerabilità che regolano invece le specialità medicinali. Quindi si pongono problemi accessori, ma non per questo meno significativi, quali quelli che derivano dal fatto che molti prodotti non sono standardizzati e ciò può portare a significative differenze tra prodotto e prodotto e tra i singoli lotti dello stesso prodotto. Inoltre, non sempre la coltivazione delle piante da cui derivano le miscele di fitoestrogeni seguono le norme delle *good agricultural practices* (43). Infine anche la produzione dei preparati commerciali non sempre avviene secondo le *good manufacturing practices* (43).

c) Visto le loro azioni antitiroidee non sappiamo se il loro uso è sicuro in pazienti con alterata funzione tiroidea.

d) Un'area indagata parzialmente ma che merita una maggiore attenzione riguarda le interazioni con i farmaci etici come il tamoxifene.

e) Infine dobbiamo ricordare che un prodotto naturale non è necessariamente sicuro (44).

f) Visto che stiamo parlando, relativamente alla menopausa, non trattiamo le possibili problematiche relative alla riproduzione.

In conclusione, i dati clinici sull'uso dei fitoestrogeni in menopausa non danno una chiara dimostrazione di efficacia e sicurezza. Dall'altra parte non si può non ricordare la necessità di studi d'intervento ben disegnati prima di usarli in questa condizione, che ricordiamo è una modificazione fisiologica e non patologica.

Bibliografia

1. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. *Phyto-oestrogens*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2003; 17(2):253-71.
2. Clarke R. In : *Dietary phytochemicals in cancer prevention an treatment*. Am Ist Cancer Research Plenum press ed; 1996.
3. Kurzer MS, Xu X. *Dietary phytoestrogens*. Ann Rev Nutr 1997; 17:353-81.
4. Axelson M, Sjoval J, Gustafsson BE, et al. *Soya--a dietary source of the non-steroidal oestrogen equol in man and animals*. J Endocrinol 1984; 102(1):49-56.
5. Hutchins AM, Slavin JL, Lampe JW. *Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion after consumption of fermented and unfermented soy products*. J Am Diet Assoc 1995; 95(5):545-51.
6. Axelson M, Sjoval J, Gustafsson BE, et al. *Origin of lignans in mammals and identification of precursor of plants*. Nature 1982;298:659-60.
7. Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, et al. *Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin*. (SHBG). J Steroid Biochem 1987; 27(4-6):1135-44.
8. Millington AJ et al. Aust J Agric Res 1964; 15: 527.
9. Shutt DA, Cox RI. *Steroid and phyto-oestrogen binding to sheep uterine receptors in vitro*. J Endocrinol 1972; 52(2):299-310.
10. Adams NR. *Sexual behaviour responses of the ovariectomized ewe to oestradiol benzoate, and their persistent reduction after exposure to phyto-oestrogens*. J Reprod Fertil 1978; 53(2):203-8.
11. Wuttke W, Seidlova-Wuttke D, Gorkow C. *The Cimicifuga preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers*. Maturitas 2003; 44 Suppl 1:S67-77.
12. Setchell KD, Lawson AM, Borriello SP, et al. *Lignan formation in man-microbial involvement and possible roles in relation to cancer*. Lancet 1981; 2(8236):4-7.
13. Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al. *Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements*. J Nutr 2001; 131(4 Suppl):1362S-75S.
14. Naftolin F, Guadalupe Stanbury M. *Phytoestrogens: are they really estrogen mimics?* Fertil Steril 2002; 77(1):15-7.
15. Cassidy A. *Potential risks and benefits of phytoestrogen-rich diets*. International J Vitam Nutr Res 2003; 73(2):120-6.

16. Montano MM, Katzenellenbogen BS. *The quinone reductase gene: a unique estrogen receptor-regulated gene that is activated by antiestrogens*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1997; 94(6):2581-6.
17. Hawkins MB, Thornton JW, Crews D, et al. *Identification of a third distinct estrogen receptor and reclassification of estrogen receptors in teleosts*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2000; 97(20):10751-6.
18. McDonnell DP. *The Molecular Pharmacology of SERMs*. Trends Endocrinol Metab 1999;10(8):301-311.
19. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta*. Endocrinol 1998; 139(10):4252-63.
20. Jacquot Y, Rojas C, Refouvelet B, et al. *Recent advances in the development of phytoestrogens and derivatives: an update of the promising perspectives in the prevention of postmenopausal diseases*. Mini-Reviews Med Chem 2003; 3(5):387-400.
21. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, et al. *Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies*. J Steroid Biochem Mol Biol 1992; 41(3-8):331-7.
22. Ren MQ, Kuhn G, Wegner J, et al. *Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties*. Eur J Nutr 2001; 40(4):135-46.
23. Rohrdanz E, Ohler S, Tran-Thi QH, et al. *The phytoestrogen daidzein affects the antioxidant enzyme system of rat hepatoma H4IIE cells*. J Nutr 2002; 132(3):370-5.
24. Adlercreutz H. *Epidemiology of phytoestrogens*. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1998; 12(4):605-23.
25. Barnes S. *The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer*. Breast Cancer Res Treat 1997; 46(2-3):169-79.
26. Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM. *Molecular effects of genistein on estrogen receptor mediated pathways*. Carcinogenesis 1996; 17(2):271-5.
27. Diel P, Smolnikar K, Schulz T, et al. *Phytoestrogens and carcinogenesis-differential effects of genistein in experimental models of normal and malignant rat endometrium*. Hum Reprod 2001; 16(5):997-1006.
28. Ju YH, Allred CD, Allred KF, et al. *Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice*. J Nutr 2001; 131(11):2957-62.
29. Allred CD, Ju YH, Allred KF, et al. *Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein*. Carcinogenesis. 2001; 22(10):1667-73.

30. Messina MJ, Loprinzi CL. *Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature.* J Nutr 2001; 131(11 Suppl):3095S-108S.
31. Burdette JE, Liu J, Lantvit D, et al. *Trifolium pratense (red clover) exhibits estrogenic effects in vivo in ovariectomized Sprague-Dawley rats.* J Nutr 2002; 132(1):27-30.
32. Makela S, Savolainen H, Aavik E, et al. *Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta.* Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 1999; 96(12):7077-82.
33. Johnson EB, Muto MG, Yanushpolsky EH, et al. *Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer.* Obstet Gynecol 2001; 98(5 Pt 2):947-50.
34. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, et al. *Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study.* Am J Epidemiol 2001; 153(8):790-3.
35. Kronenberg F, Fugh-Berman A. *Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials.* Ann Intern Med 2002; 137(10):805-13.
36. Davis SR. *Phytoestrogen therapy for menopausal symptoms?* BMJ 2001; 323(7309):354-5.
37. Kurzer MS. *Phytoestrogen supplement use by women.* J Nutr 2003; 133(6):1983S-1986S.
38. Anderson RL, Wolf WJ. *Compositional changes in trypsin inhibitors, phytic acid, saponins and isoflavones related to soybean processing.* J Nutr. 1995; 125(3 Suppl):581S-588S.
39. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, et al. *Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 1999; 84(3):895-8.
40. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. *The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87(1):118-21.
41. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. *Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial.* American J Clin Nutr 1999; 69(3):395-402.
42. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, et al. *Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism postmenopausal women.* J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 1527-32
43. Fitzpatrick LA. *Soy isoflavones: hope or hype?* Maturitas 2003; 44 Suppl 1:S21-9.

44. Ernst E. *The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava.* Ann Intern Med 2002; 136(1):42-53