

## Parole chiave

Fitoestrogeni  
menopausa  
sintomi climaterici  
profilo lipidico  
densità ossea

## Summary

### **Phytoestrogens in menopause: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**

Phytoestrogens are biologically active substances, found in many dietary plants.

Observational evidence suggests that Asian women reported less frequently menopausal vasomotor symptoms and lower incidence of osteoporosis-related fracture than Western women. One possible reason for this difference is high intake of phytoestrogens. Then, several randomized controlled trials (RCTs) have been performed in order to test this hypothesis, with inconsistent results.

The relations between phytoestrogens intake and relief of climacteric symptoms, reduction of bone loss and improvement of lipids profile are analyzed through the metanalysis methodology.

MEDLINE (January 1966-October 2008) was used to search articles that described RCTs investigating the effects of phytoestrogens on vasomotor symptoms, blood lipids profile and bone loss in peri- and post-menopausal women. 317 articles were found and, after selection independently performed by two researchers, data were considered for extraction from 86 papers.

Articles not reporting data needed for metanalysis were described, data from the others were used to calculate a global estimate of effects of phytoestrogens.

A common problem of published papers is that phytoestrogens sources are not standardized; consequently, which substances are responsible of potential health benefits is often unclear. For the same reason, results of RCTs are inconsistent.

Findings from this analysis show favorable but slight effects on climacteric symptoms, in particular on number and severity of daily flushes. Further, we found a slight improvement of bone metabolism, with inconsistent results emerging from studies

zate nella medicina tradizionale cinese, da corteccia di pino) in diverse dosi, con diverse modalità di somministrazione. Tali ricerche hanno tuttavia mostrato spesso risultati contrastanti.

Per tentare un riordino, a livello di tipo di prodotto e di dosaggio, di quanto ad oggi pubblicato, nonché una sintesi delle conoscenze acquisite sull'argomento, abbiamo effettuato una metanalisi degli studi clinici controllati randomizzati sull'effetto dei fitoestrogeni, sulla sintomatologia climaterica e su altri aspetti legati alla salute della donna in menopausa (fattori di rischio cardiovascolari e densità ossea). Una chiara identificazione del profilo di efficacia dei diversi fitoestrogeni è importante per identificare ove possibile i preparati e le indicazioni meglio documentate in letteratura.

## COMPOSTI IN STUDIO

I fitoestrogeni sono un ampio gruppo di composti che derivano dalle piante, caratterizzati dalla presenza di un anello fenolico che permette di legarsi ai recettori degli estrogeni, mimando in tal modo l'azione degli estrogeni.

## Classificazione

I principali gruppi di sostanze che formano i fitoestrogeni sono tutti rappresentati da flavonoidi, cioè isoflavoni, cumestani e lignani. Queste sostanze sono presenti in molti alimenti. I campioni analizzati nello studio di Thompson (8) erano 121, tra i quali i più ricchi di fitoestrogeni erano le noci e i semi oleosi, seguiti dai prodotti della soia. Tra le bevande, il maggior contenuto di lignani e di fitoestrogeni si ritrovava nel vino rosso, in quantità diverse a seconda della provenienza (9). Altre fonti comuni nella dieta occidentale sono le farine integrali, il tè e diversi vegetali. Comunque, la quantità di fitoestrogeni presenti è estremamente variabile, dipen-

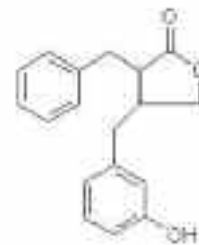
dendo dal luogo di coltivazione, dal momento del raccolto e dall'annata, nonché dai processi di preparazione degli alimenti (10).

## Isoflavoni

I principali composti che vanno sotto questa denominazione sono genisteina, daidzeina, gliciteina, formononetina e biocanina A (queste ultime due sono convertite rispettivamente in daidzeina e genisteina dalla glucosidasi intestinale). I primi tre si ritrovano soprattutto nella forma glicata (genistina, daidzina e glicitina), e vengono poi idrolizzati dai batteri intestinali alle forme attive (agliconi). Gli agliconi sono ulteriormente metabolizzati a glucuronidi nell'intestino e nel fegato. Sono biologicamente attive le forme aglicone degli isoflavoni. La fonte alimentare più ricca di isoflavoni è la soia. Un'ampia analisi dei contenuti in fitoestrogeni di diversi alimenti si ritrova in Thompson (8).

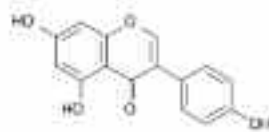
## Lignani

I lignani vengono convertiti dalla microflora intestinale in enterolignani, che sono disponibili per l'assorbimento. Vengono così denominati diversi composti (secoisolariciresi-

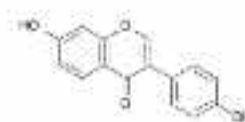


struttura generale di un lignano

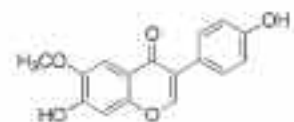
nolo, matairesinolo, che sono quelli presenti in maggior quantità, ma anche pinosresinolo, lariciresinolo).



genisteina



daidzeina



gliciteina

using soy isoflavones and consistent results from researches on isolated genistein intake. Similarly, the global positive effects on lipids profile and glycemia are presumably due to lignans and genistein respectively.

### Key words

Phytoestrogens

Menopause

Vasomotor symptoms

Blood lipids profile

Bone density

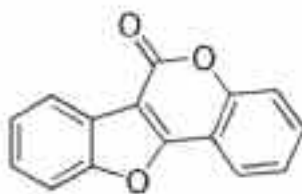
È possibile che diversi composti abbiano in realtà effetti qualitativamente e quantitativamente diversi.

Gli alimenti più ricchi di lignani sono i semi di lino e i semi di sesamo, e in misura molto minore il pane di segale integrale e le crucifere.

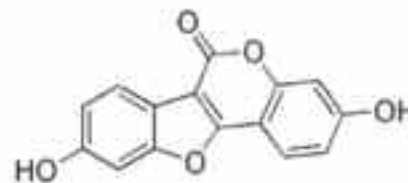
### Cumestani

Si tratta principalmente del cumestrol, derivato polifenolico del cumestano, che ha attività estrogenomimetica e si ritrova in una varietà di cibi, dai legumi ai cavolini di Bruxelles, ai fagioli di soia. Anche la Pueraria Mirifica, un'erba utilizzata nella medicina tradi-

zionale cinese, ha un elevato contenuto di cumestrol. La maggiore concentrazione si rileva nel trifoglio rosso (red clover) e nella soia. Esistono infine fitoestrogeni, come il resveratrolo (un composto polifenolico presente nel vino rosso) che non ricadono nelle precedenti categorie.



cumestano



cumestrol

zionale cinese, ha un elevato contenuto di cumestrol. La maggiore concentrazione si rileva nel trifoglio rosso (red clover) e nella soia.

Esistono infine fitoestrogeni, come il resveratrolo (un composto polifenolico presente nel vino rosso) che non ricadono nelle precedenti categorie.

### Metabolismo dei fitoestrogeni

In generale, il metabolismo dei fitoestrogeni presenta una grande variabilità individuale, dal momento che differenze individuali nella microflora intestinale, nei tempi di transito, nonché il polimorfismo genetico contribuiscono tutti a modificare il metabolismo. Per esempio, non tutti gli individui sono in grado di metabolizzare i lignani a enterolignani, e solo nel 30-50% degli adulti si ritrova equolo nell'urina dopo la somministrazione di daidzeina. Anche i cibi ingeriti insieme ai fitoestrogeni ne modificano il metabolismo. È possibile che anche questo aspetto contribuisca all'ampia variabilità dei risultati emersi in diversi studi.

### Effetti dei fitoestrogeni

I fitoestrogeni hanno un'attività estrogenomimetica da 100 a 1000 volte più debole di quella del

17- $\beta$ -estradiolo, ma si possono ritrovare nell'organismo in concentrazioni fino a 100 volte più elevate degli estrogeni endogeni. Riescono quindi a competere con essi, spiegando così anche il doppio comportamento estrogenico/antiestrogenico. L'attività estrogenica dei fitoestrogeni è in realtà piuttosto debole, e si esplica sia in senso agonista che antagonista. Molti degli effetti, potenzialmente benefici per la salute, attribuiti ai fitoestrogeni possono derivare da proprietà metaboliche che non coinvolgono i recettori degli estrogeni, come la loro influenza sugli enzimi, sulla sintesi proteica, sulla proliferazione cellulare, sull'angiogenesi, sul tra-

### METODI

Gli studi candidati ad essere inclusi nella metaanalisi erano quelli pubblicati in lingua inglese su riviste indicizzate in medline, che avessero confrontato una terapia a base di soli isoflavoni con un placebo, con disegno randomizzato, in una popolazione di donne in postmenopausa, senza storia di tumore al seno. Gli studi così ritrovati dovevano poi essere selezionati tramite la lettura dell'abstract, per valutare la presenza dei parametri di interesse (sintomatologia climaterica, lipidi serici, glicemia e densità ossea).

### Parametri di ricerca

Abbiamo effettuato una ricerca nei Medical Subjects Heading Terms di MEDLINE utilizzando come termini "phytoestrogen", "flavonoids", "isoflavones", "genistein", "daidzein", "equol", "glycitein", "biochanin a", "formononetin", "coumestran", "coumestrol", "prenylaringenin", "xanthohumol", "isoxanthohumol", "lignans", "lari-ciresinol", "matairesinol", "isolariciresinol", "secoisolariciresinol", "enterodiol", "enterolactone",