

## METANALISI DEI FITOESTROGENI IN MENOPAUSA

# Uso dei fitoestrogeni in menopausa: revisione sistematica e metanalisi degli studi pubblicati

Elena Ricci, Sonia Cipriani, Francesca Chiaffarino, Fabio Parazzini

*Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Materno-Infantili*

*Fondazione Irccs Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Milano*

*Autore responsabile: Fabio Parazzini*

### Riassunto

I fitoestrogeni sono sostanze biologicamente attive, presenti in numerose piante alimentari. A seguito dell'osservazione che le donne asiatiche, la cui dieta è molto ricca di tali sostanze, presentano meno sintomi vasomotori della menopausa e una minore incidenza di fratture da osteoporosi, diversi studi clinici controllati randomizzati sono stati effettuati allo scopo di verificare l'ipotesi della relazione tra fitoestrogeni ed effetti benefici sulla salute, con risultati non coerenti. La relazione tra assunzione di fitoestrogeni e sollievo dai sintomi vasomotori della menopausa, riduzione della perdita d'osso postmenopausale e miglioramento del profilo lipidico è sintetizzata in questo lavoro tramite la metodologia della metanalisi. Il problema comune a quasi tutti i lavori considerati è la scarsa standardizzazione dei preparati, per cui spesso è difficile capire a quali composti si possono attribuire gli effetti positivi rilevati; per lo stesso motivo, talora si rilevano risultati eterogenei. I risultati emersi da questa analisi mostrano benefici seppur non marcati sulla sintomatologia vasomotoria. Inoltre si è osservato un effetto sul metabolismo osseo, che sembra maggiore per la genisteina. Similmente l'effetto globalmente rilevato sui lipidi e sulla glicemia sembra maggiore per i lignani da una parte e la genisteina dall'altra.

### INTRODUZIONE

Sono circa 60 su 100 le donne europee che soffrono dei sintomi vasomotori della menopausa (1), vampate, sudori notturni, secchezza vaginale, che possono interferire a tal punto con le attività giornaliere o con il sonno da richiedere un trattamento. L'intervento farmacologico più efficace è rappresentato dalla terapia ormonale sostitutiva (TOS), ma dopo i risultati della Women's Health Initiative (2) e del Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (3), che hanno indicato l'aumento di rischio di tumore mammario, ictus, malattia coronarica, molte donne ne hanno interrotto l'utilizzo, e molte hanno rinunciato ad iniziarla. Questo è avvenuto anche in Italia, dove l'uso di TOS non è mai stato ampiamente diffuso, ma è ulteriormente diminuito (4), passando dal 18% circa nelle donne che si rivolgevano ai centri per la menopausa nel 1997-98 a poco più del 10% nel 2003.

Si è quindi risvegliato un forte interesse verso le alternative disponibili. Nel 2006 Nelson (5) ha riassunto i dati allora disponibili da studi controllati randomizzati (randomized clinical trials, RTCs) in una revisione sistematica sulle terapie non ormonali per le vampate in menopausa, dove erano inclusi 43 studi che utilizzavano antidepressivi (inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina) o estratti di isoflavoni: i primi mo-

stravano una qualche efficacia, comunque inferiore a quella della TOS, nel diminuire il numero di vampate, tuttavia gli effetti avversi della terapia con antidepressivi possono renderla inopportuna per molte donne. Gli estratti di isoflavoni sembravano mostrare attività diverse in funzione della loro provenienza (dalla soia o dal trifoglio rosso).

Non è in effetti recente l'osservazione che solo il 20-25% delle donne asiatiche riportano di soffrire di vampate (6), e da diversi anni è stato suggerito che sia l'alto contenuto di soia della loro dieta a fornire protezione dai sintomi vasomotori (7), e in particolare quelle sostanze che sono strutturalmente o funzionalmente simili all'estradiolo, cioè i fitoestrogeni.

L'utilizzo di fitoestrogeni durante la menopausa è stato ampiamente studiato, allo scopo di verificare se tali sostanze possano essere utilizzate in sostituzione della terapia ormonale per alleviare i sintomi della menopausa. È altresì stato studiato il loro effetto sui parametri, biologici e non, legati a diversi aspetti della salute della donna.

Negli ultimi anni è stato pubblicato un elevato numero di studi randomizzati che hanno sperimentato l'effetto, su diversi archi temporali (da poche settimane fino a due anni), di fitoestrogeni di diversa origine (più comunemente dalla soia, ma anche da semi di lino, dal vino, dal trifoglio rosso, dalla Cimicifuga o Actea Racemosa, da altre erbe utiliz-

## 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-

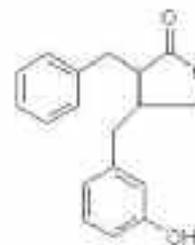
dendo dal luogo di coltivazione, dal momento del raccolto e dall'annata, nonché dai processi di preparazione degli alimenti (10).

## 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).

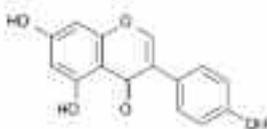
## Lignani

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

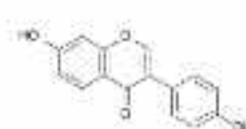


struttura generale di un lignano

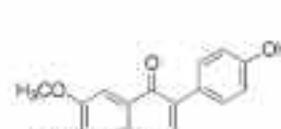
nolo, matairesinolo, che sono quelli presenti in maggior quantità, ma anche pinoresinolo, lariciresinolo).



genisteina



daidzeina



gliciteina