



DI **SERGIO RICCIUTI**
VICE PRESIDENTE SIFIT

E **MARCO BIAGI**
PRESIDENTE GRUPPO
GIOVANI SIFIT



I fitoestrogeni

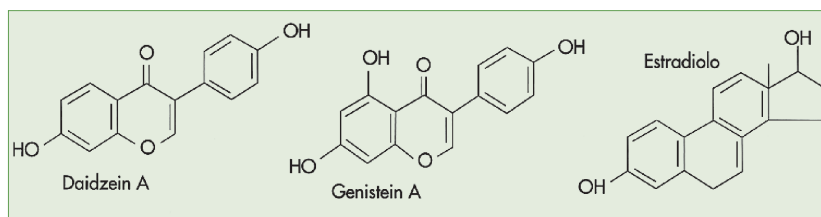
La constatazione della minore incidenza di disturbi legati alla menopausa e di malattie come l'osteoporosi e i carcinomi mammario ed endometriale nelle popolazioni orientali ha determinato un grande interesse nel mondo scientifico, che ha individuato nei fitoestrogeni della soia i responsabili di questo invidiabile quadro. Come è noto, la soia è il principale costituente della dieta delle popolazioni orientali, giapponesi e cinesi in particolare. Un altro motivo di interesse è rappresentato dalla ricerca di una valida alternativa alla Terapia ormonale sostitutiva (Tos), che però ha trovato nei fitoestrogeni un'ipotesi interessante solo per il trattamento dei sintomi del climaterio e non per la prevenzione dell'osteoporosi, che richiederebbe cicli molto lunghi (da cinque a dieci anni), con il rischio di aumentare la possibilità di incorrere nel tumore al seno o in tromboembolie.

STRUTTURA E AZIONE

I fitoestrogeni sono sostanze non steroidee contenute in molte specie vegetali, aventi strutture e azioni simili, ma attività decisamente meno intensa (da mille a diecimila volte) rispetto a quella degli estrogeni naturali. Sono presenti in oltre trecento specie di piante (per

esempio cimicifuga, salvia, soia, tè, trifoglio rosso). Chimicamente sono composti difenolici simili al 17-beta-estradiolo (il principale estrogeno prodotto dall'ovaio femminile), al dietilstilbestrolo (farmaco di sintesi a struttura non steroidea dotato di attività estrogenica) e al tamoxifene (farmaco di sintesi dotato di attività agonista-antagonista impiegato nel trattamento del carcinoma mammario). Appartengono a quattro classi di composti chimici: isoflavoni, lignani, cumestranoli e micoestrogeni.

naturali. Importanti fonti non alimentari di isoflavoni sono la cimicifuga (*Cimicifuga racemosa* o *Actaea racemosa*, ricca di formononetina), specie ampiamente rivalutata dalla moderna fitoterapia soprattutto per il trattamento dei disturbi della menopausa, e il trifoglio rosso (*Trifolium pratense* ricco di biochanina, formononetina e i rispettivi metaboliti, genisteina e daidzeina). Nell'uso corrente gli altri fitoestrogeni (lignani, cumestranoli e micoestrogeni) rivestono un ruolo decisamente secondario an-



Gli isoflavoni, derivati del 3 fenil-gamma-benzopirone, sono i fitoestrogeni più noti e diffusi e sono contenuti in numerosi alimenti (soia, ceci, lenticchie, fagioli, tofu e cavolini di Bruxelles). I più diffusi e meglio studiati sono la genisteina e la daidzeina, che presentano notevoli analogie strutturali con gli estrogeni

che se ci sono principi attivi come il coumestrol che presentano molte interessanti qualità.

L'assorbimento intestinale è reso possibile dalle beta-glicosidasi, enzimi idrolitici prodotti dalla flora intestinale dei mammiferi, che scindono il legame con i carboidrati e liberano le molecole dei

Parte essenziale delle diete orientali, sono sostanze che hanno dimostrato benefici effetti nel prevenire e limitare disturbi tipicamente femminili. Ma attenti all'autoprescrizione

fitoestrogeni che così possono essere assorbite. L'assorbimento varia anche in funzione di dieta, età, sesso, fenotipo e del tempo di transito intestinale (è maggiore nelle donne con transito intestinale più rapido). Anche l'alimentazione ricca di grassi, gli antibiotici e alcuni interventi chirurgici possono limitare l'assorbimento, per questo vengono spesso associati a fermenti lattici con provata attività glicosidasi.

Agiscono attraverso una modulazione selettiva dei recettori per gli estrogeni (agonista parziale sui recettori di tipo alfa, rene, ipofisi, apparato riproduttivo, e antagonista sui recettori di tipo beta, osso, prostata, cervello, apparato riproduttivo). L'attività sui recettori alfa è modesta rispetto agli ormoni endogeni che verrebbero comunque parzialmente spiazzati, esercitando una attività antiestrogenica nelle donne in età fertile ed estrogenica (sia pure meno potente) nelle donne in menopausa. Alcuni fitoestrogeni (genisteina e in misura inferiore la daizideina) presentano una attività antiossidante che potrebbe rivestire un ruolo importante nella prevenzione dell'aterosclerosi e del cancro.

I potenziali campi applicativi sono numerosi, ma allo stato attuale quelli più importanti (che vedono utilizzati soprattutto gli isoflavoni) sono la sindrome da climaterio, l'osteoporosi, la sindrome premenstruale, le cardiovasculopatie e alcune neoplasie.

L'incidenza delle vampate di calore in menopausa è del 70-80 per cento nei Paesi occidentali, contro il 57 della Malesia e il 14-18 di Cina e Singapore. Questa differenza sembra legata al regime alimentare delle popolazioni orientali che assumono 25-45 mg/die di isoflavoni contro i 5 mg/die delle donne occidentali. L'uso terapeutico degli isoflavoni, soprattutto come alternativa alla terapia ormonale sostitutiva, non trova però unanimi consensi.

Nonostante le donne asiatiche presentino una densità ossea inferiore alle donne di razza bianca e alle afro-americane, hanno una incidenza di fratture dell'anca più bassa. La spiegazione di questo fenomeno non trova pareri unanimi e sono in corso numerosi studi per meglio comprendere come gli isoflavoni riescano a produrre questi importanti risultati.

L'incidenza delle malattie cardiovascolari è più bassa nella donna in premenopausa che nell'uomo, tendendo però a equipararsi con il progredire dell'età. I fitoestrogeni produrrebbero inoltre una diminuzione delle Ldl, dei trigliceridi e un aumento delle Hdl e un effetto cardioprotettivo legato soprattutto all'attività della genisteina e precursori (biochanina). L'effetto sul colesterolo sarebbe così rilevante che, nell'ottobre 1999, la *Food and drug administration* (Fda), sulla base di prove scientifiche ricavate da più di cinquanta studi indipendenti, ha consentito ai produttori di alimenti contenenti un minimo di 6,25 grammi di proteine di soia per porzione, di affermare, sul contenitore del prodotto alimentare o della bevanda, che «25 grammi di proteine di soia al giorno, come parte di una dieta a basso contenuto di grassi saturi e colesterolo, possono ridurre il rischio di infarto». Anche in questo caso dobbiamo però segnalare che ci sono importanti autori che sulla base delle loro ricerche sono giunti a conclusioni opposte.

Gli isoflavoni si sono dimostrati utili nei disturbi del ciclo mestruale (ansia, irritabilità, ritenzione idrica, attacchi di emicrania, insonnia).

L'incidenza di tumori ormono-dipendenti (mammella, ovaio, endometrio e prostata) varia sensibilmente (fino a venti volte) a seconda della popolazione considerata, toccando il minimo in Giappone. Questa incidenza risulta più

elevata in soggetti che hanno occidentalizzato la loro alimentazione, adottando diete prevalentemente a base di carne, ad alto contenuto di grassi e a basso contenuto di fibre. L'aspetto alimentare trova consensi oggettivi, mentre l'utilizzo degli isoflavoni nella terapia e nella prevenzione incontra pareri discordanti e comunque, un atteggiamento improntato alla più grande prudenza.

TOLLERANZA E RISCHI

I fitoestrogeni sono generalmente molto ben tollerati, anche nell'uso prolungato. Il vero rischio legato al loro uso è connesso all'automedicazione che porta molte donne ad avviare autonomamente una terapia senza consultare lo specialista e diradando i controlli ginecologici. Questa prassi, purtroppo in crescita, rappresenta un fattore di rischio da non sottovalutare perché preclude allo specialista la possibilità di intervenire nelle fasi di esordio delle patologie impegnative, come quelle neoplastiche. Con la conseguente necessità di interventi chirurgici e farmacologici drastici e compromissione della prognosi.

Concludendo, i fitoestrogeni possono rappresentare una valida alternativa agli estrogeni nelle forme di menopausa accompagnate da disturbi lievi e in quei casi che non consentono il ricorso alla terapia ormonale sostitutiva classica.

Il trattamento deve essere sufficientemente lungo e andrebbe iniziato per tempo. Le pazienti interessate a questo trattamento dovrebbero essere periodicamente seguite dal ginecologo, come nel caso della Tos classica. La pratica dell'autoprescrizione potrebbe, infatti, ritardare l'intervento dello specialista con rischi imprevedibili.

