

# FITOESTROGENI

(1ª parte)

*I Fitoestrogeni introdotti con la dieta hanno struttura molecolare omologa agli estrogeni steroidei, si tratta dunque di composti non steroidei che mostrano però affinità di legame con i recettori per gli estrogeni. Grazie a questa particolarità strutturale possono modulare processi biochimici agendo sia come agonisti che come antagonisti estrogenici, influenzando direttamente l'attività enzimatica*

*di STEFANIA PILONI*

I fitoestrogeni, o estrogeni della dieta, sono complessi chimici derivati dalle piante che mostrano omologia strutturale e affine bioattività con gli estrogeni steroidei.

Una prima osservazione delle loro proprietà risale al 1946 quando in Australia furono riscontrati iperestrogenismo ed infertilità in gruppi di pecore che si nutrivano in pascoli di trifoglio.<sup>(1)</sup>

Dapprima il progresso scientifico verso la comprensione delle proprietà dei fitoestrogeni è stato lento e soprattutto rilegato a interessi isolati o a studi condotti su modello animale.

Oggi la ricerca ha abbandonato percorsi marginali per divenire autentica sperimentazione e indagine prospettica rigorosa. L'osservazione epidemiologica ne è stata la scintilla: le popolazioni asiatiche che introducono un adeguato apporto di fitoestrogeni attraverso una dieta a base di soia hanno minore incidenza di cancro alla mammella ed alla prostata rispetto alle popolazioni occidentali, nonché un vissuto menopausale senza evidente sintomatologia climaterica e un basso rischio di malattie croniche e cardiovascolari.

La soia è l'elemento più ricco di isoflavoni e da sola contribuisce al 20-60% dell'apporto proteico giornaliero nelle popolazioni del Sud-Est Asiatico.

L'esposizione degli occidentali ai benefici dei fitoestrogeni è invece bassa.

L'alto consumo di legumi e di soia in Asia apporta nella dieta di un orientale 25-45 mg di isoflavoni totali al giorno; le concentrazioni raggiunte da un occidentale sono inferiori a 5 mg/die.<sup>(2)</sup> Il consumo di soia raggiunge i suoi vertici in alcune popolazioni giapponesi fino a livelli di 200 mg al giorno.<sup>(3)</sup>

La distribuzione degli isoflavoni

fra le piante commestibili è limitata a poche specie e la dieta dei paesi industrializzati ha scelto processi di maggior raffinazione del cibo, spesso ad alto contenuto di grassi e di colesterolo, povero di sali minerali, vitamine e fibre indigeribili.

Se è vero che l'omeostasi del nostro organismo deriva in larga misura dal metabolismo di molecole presenti nel cibo è chiaro che una nutrizione bilanciata che rispetti l'individualità biologica di ognuno nelle diverse fasi della vita è sicuramente fonte di salute e di equilibrio.

## PROPRIETÀ BIOCHIMICHE E MECCANISMO DI AZIONE

L'azione estrogenica ed antiestrogenica delle piante è nota da tempo, e la maggior parte degli studi ha mirato ad isolare ed identificare queste molecole per validarne la potenza e gli effetti, positivi e negativi. <sup>(4)</sup>

Se la letteratura dunque è ampia nel dimostrare gli effetti dei fitoestrogeni, poco è ancora conosciuto sugli effetti metabolici reali e sulla possibilità di un utilizzo clinico preciso.

I flavonoidi hanno come fulcro strutturale un nucleo flavonico in cui un anello eterociclico piranico unisce fra loro due anelli benzenici. <sup>(5)</sup>

La posizione dell'anello benzenico riconosce nell'ampia classe dei bioflavonoidi gli Isoflavoni e i Flavonoidi.

I Fitoestrogeni introdotti con la dieta hanno struttura molecolare omologa agli estrogeni steroidei, si tratta dunque di composti non steroidei che mostrano però affinità di legame con i recettori per gli estrogeni.

Grazie a questa particolarità strutturale possono modulare processi biochimici agendo sia come agonisti che come antagonisti estrogenici, influenzando direttamente l'attività enzimatica. <sup>(6)</sup>



La trasformazione degli ormoni steroidei nei loro metaboliti avviene nel fegato ove gli estrogeni giungono ad opera di specifiche globuline plasmatiche.

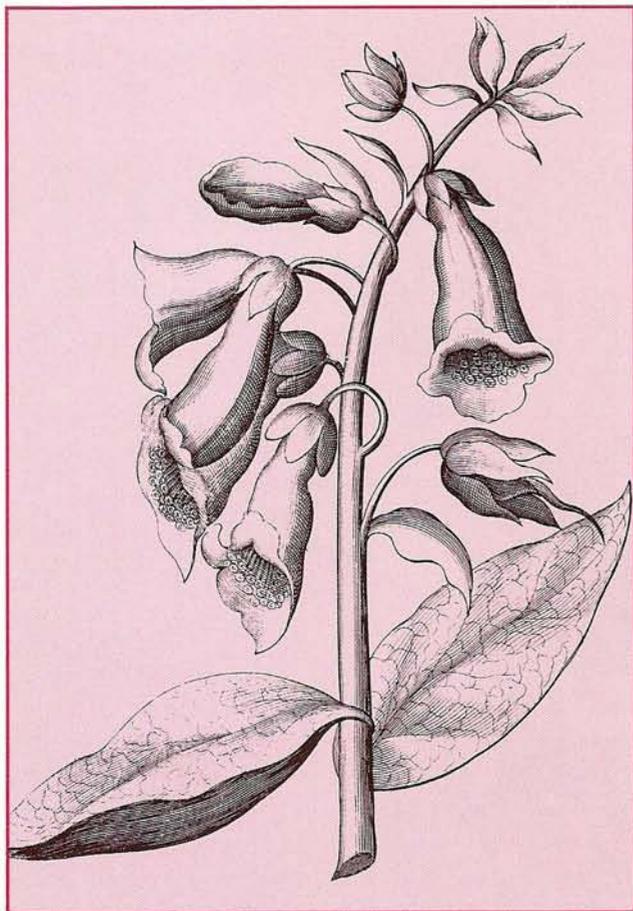
I fitoestrogeni, sintetizzati dalla flora intestinale o introdotti con la dieta, giungono al fegato dopo assorbimento nel canale intestinale e la loro sintesi e metabolizzazione sono epatiche.

Il pattern degli isoflavoni coniugati riscontrati nelle urine è simile a quello derivato dal metabolismo degli estrogeni steroidei endogeni

ma poco è conosciuto sull'effetto cumulativo dei fitoestrogeni con le altre molecole estrogeniche. <sup>(7)</sup>

Tra gli effetti non estrogenici degli isoflavoni deve essere ricordata l'azione inibitoria sulle tirosine chinasi che svolgono un ruolo importante nella regolazione della differenziazione e della crescita cellulare.

Ulteriori indagini sperimentali potranno apportare chiarezza: focalizzare l'attenzione sul legame dei fitoestrogeni con i recettori per gli ormoni steroidei in vitro è necessa-



danti. Ha effetto inibitorio su angiogenesi e tirosina chinasi, che ha un ruolo chiave nella cancerogenesi, nella mitosi, nella regolazione dei cicli cellulari e nella trasformazione tissutale.<sup>(9)</sup>

È dunque probabile l'esistenza di un meccanismo antiproliferativo che attraverso la stabilizzazione del DNA e la riduzione della neoangiogenesi possa ridurre la capacità di metastatizzare delle cellule tumorali maligne.

Il principale derivato della genisteina è la biocianina A che non lega il sito recettoriale ma, avviata alla trasformazione metabolica,

dimostra avere marcata attività estrogenica in vivo.<sup>(10)</sup>

Viceversa la diadzeina e i suoi derivati (formononetina) hanno un'alta specificità recettoriale ma la loro attività biologica in vivo è debole.

La soia e i legumi sono la fonte più ricca di isoflavonoidi: l'ingestione di modeste quantità di questo alimento porta a una concentrazione di isoflavoni nel plasma che è di gran lunga maggiore a quella di estriolo.

Le leguminose introdotte abitualmente con la dieta umana sono i fagioli (*phaseolus vulgaris*, *lunatus*, *coccineus*), le lenticchie, i piselli (*pisum sativum*), la soia (*glycine soia*) e le fave (*fabo vulgaris*).

Anche il trifoglio (*trifolium pratense*), l'alfalfa (*medicago sativa*) e l'acacia sono parte di questa categoria.

La soia non è praticamente più nota allo stato spontaneo e le sue prime coltivazioni in Cina risalgono

a 4500 anni fa. I suoi semi sono un'economica fonte di proteine, di fosforo e di vitamine. Oltre al germoglio, al legume secco e ai semi, ne esistono molte altre preparazioni: farina, latte, olio, salsa, formaggio. Infine i semi sono fonte importante di lecitina e di citelina, sostanze che hanno trovato largo impiego alimentare nella prevenzione dell'aterosclerosi.

Mentre gli isoflavonoidi (genisteina e diadzeina, biocianina A e formononetina) si trovano quasi esclusivamente nei legumi<sup>(11)</sup>, i lignani derivano dalla frutta, dai cereali e dai vegetali. I metaboliti dei lignani riscontrati nelle urine sono l'enterodiolo e l'enterolattone.<sup>(12)</sup>

L'acido linoleico e l'acido linolenico non sono sintetizzabili dai mammiferi ma solo dai vegetali. L'apporto di questi acidi grassi essenziali (EFA) è solo possibile attraverso la dieta. Essi agiscono nell'organismo come precursori delle prostaglandine e mantengono il normale stato funzionale delle membrane cellulari.

I semi di lino sono la fonte più importante di lignani insieme all'olio di oliva, che da solo contiene circa il 10% di acido linoleico.

La flora batterica trasforma i lignani nei loro metaboliti (enterolattone ed enterodiolo) che hanno dimostrato avere attività protettiva verso il cancro al seno, attività antimicrobica ed antiossidante.<sup>(13,14)</sup>

Infine il cumestrololo è il più potente fra i cumestani e l'alta affinità di legame che mostra con i siti recettoriali estrogenici supera quella della genisteina.

L'enfasi e l'interesse scientifico ed epidemiologico sono però puntati sugli isoflavoni e sui lignani.

## ATTIVITÀ BIOLOGICA

Non ci sono segnalazioni che i fitoestrogeni possano causare eventi avversi nell'alimentazione infantile.

rio per confrontare questo potenziale con quello dell'attivazione metabolica in vivo e verificare dunque gli effetti desiderati e indesiderati di queste preziose molecole.

## FONTI ALIMENTARI

Le due classi fondamentali di fitoestrogeni sono gli isoflavoni ed i lignani.

Di grande interesse è anche l'azione dei cumestani e degli zearonali.

Le recenti descrizioni della presenza di metaboliti di queste sostanze nelle urine hanno attratto la curiosità scientifica verso la loro attività biologica e il loro effetto antiestrogenico, antiangiogenico, inibitorio enzimatico e anticancerogeno.

Fra gli isoflavoni la genisteina è sicuramente il più attivo e mostra un'alta affinità per il sito recettoriale estrogenico.<sup>(8)</sup>

La genisteina è la più studiata fra gli isoflavoni. Le sono riconosciute proprietà antitumorali e antiossi-

Dall'inizio del secolo formulazioni a base di latte di soia hanno trovato impiego nell'alimentazione dei bambini anche nei primi anni di vita, soprattutto in Inghilterra e in Nuova Zelanda. Ma le proteine di origine vegetale sono molto differenti da quelle di origine animale comunemente usate nell'allattamento artificiale e i fitoestrogeni hanno dimostrato di poter interagire con i siti recettoriali per gli estrogeni steroidei con un meccanismo di agonismo-antagonismo; non è chiaro dunque in che direzione si sposti il rapporto rischio-beneficio nel lattante e le pubblicazioni sono in conflitto.

In alcuni stati il Consiglio Direttivo Medico ha ritenuto necessario dare avviso a tutti i medici sulla non sicurezza delle nuove preparazioni latticine.<sup>(15)</sup>

I rischi comunque sono teorici e mai clinicamente dimostrati.

È stato suggerito che l'esposizione neonatale alla genisteina previene nei ratti il cancro alla mammella<sup>(16)</sup> e che una dieta troppo ricca di fitoestrogeni sia una possibile causa di infertilità e di patologia epatica in alcune specie animali.

È stato descritto inoltre che una dieta a base di grandi quantità di isoflavoni nei ghepardi in cattività è causa di patologia venoocclusiva.<sup>(17)</sup>

Alcuni ritengono che gli isoflavoni possano influenzare lo sviluppo sessuale: sostanze esogene che mimino l'azione estrogenica possono alterare il fenotipo?

Pascoli ricchi di isoflavoni sembrano aver indotto infertilità in gruppi di pecore.

La somministrazione di isoflavoni in ratti in epoca perinatale ha indotto anovulazione ed alterata risposta ipofisaria a GnRh<sup>(18)</sup>, nonché uno sviluppo neuroendocrino atipico dopo esposizione a cumestrol.<sup>(19)</sup>

Un apporto dietetico giornaliero di 60 grammi di proteine di soia (60

grammi di isoflavoni) altera il rapporto FSH-LH e la ciclicità mestruale in donne in premenopausa.<sup>(20)</sup>

I fitoestrogeni sono ritenuti responsabili di causare negli animali una condizione simile alla policistosi ovarica, oligo-amenorrea e prematura anovulazione.

La possibilità che una dieta troppo ricca di fitoestrogeni possa causare anovulazione non è mai stata dimostrata negli umani.

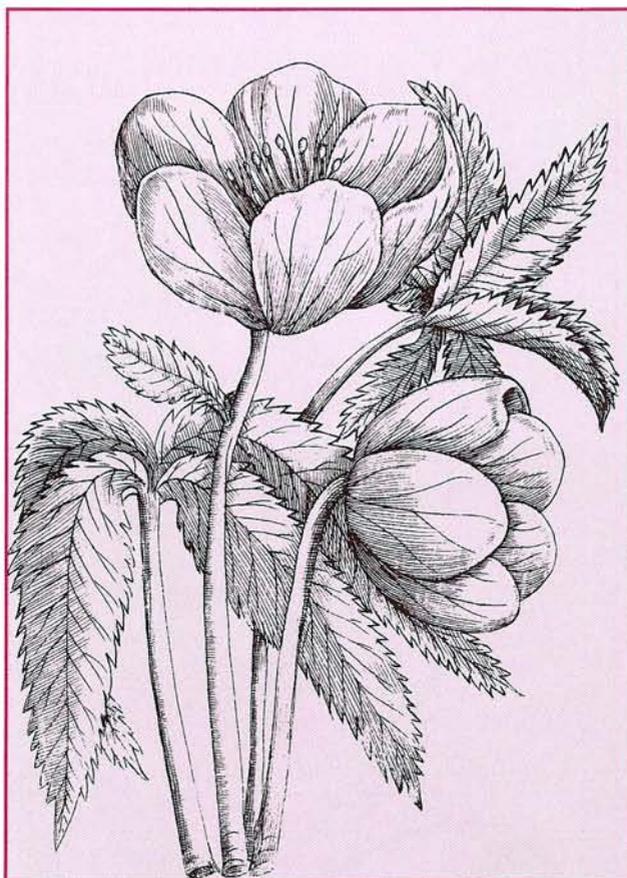
Lignani ed isoflavoni possono stimolare a livello epatico la produzione di SHBG e questo riduce la concentrazione plasmatica di estradiolo biologicamente attivo con un effetto dose-dipendente.<sup>(21,22)</sup>

Possono inoltre inibire il processo enzimatico di aromatasi che induce conversione dell'androstenedione in estrone, influenzando oltremodo la percentuale di estrogeni circolanti.<sup>(23,24)</sup>

Queste segnalazioni vanno comunque interpretate con cautela soprattutto quando derivano da osservazioni non condotte su umani. Ad esempio il tamoxifene ha azione puramente estrogenica nei topi, assolutamente antiestrogenica nei polli e nelle rane e un meccanismo di agonismo-antagonismo estrogenico negli umani.<sup>(25)</sup>

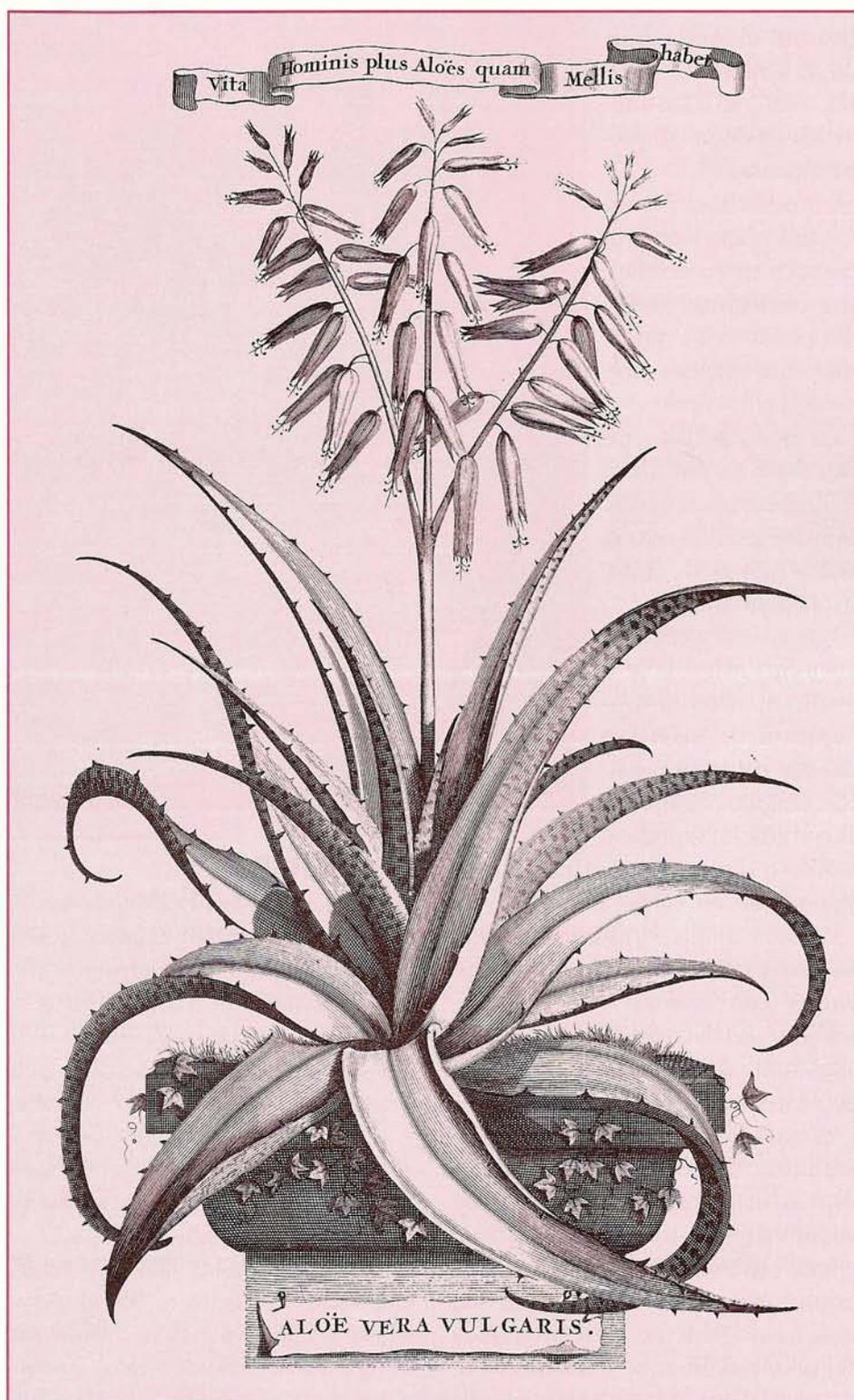
Oltre al limite delle differenti specie rimane il limite della differente età biologica: periodo neonatale, vita riproduttiva, climaterio e menopausa sono fasi connotate da meccanismi ormonali estremamente diversi, soprattutto in materia di estrogeni.

(nel prossimo numero la 2ª parte)



## BIBLIOGRAFIA

- 1) Bennets H.W., Underwood E.J., Shier F.L. - *A specific breeding problem of sheep of subterranean clover pastures in western Australia*. 1946 Aust. Vet. J. 22: 2-12.
- 2) Coward L., Barnes N.C., Setchell KDR, Barnes S. - *The isoflavones genistein and daidzein in soybean foods from American and Asian diets*. J. Agric. Food. Chem. 1993; 41: 1961-7.
- 3) Cassidy A., Bingham S., Setchell KDR. - *Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women*. Am. J. Clin. Nutr. 1994; 60: 333-40.
- 4) Bradbury R.B., White D.E. 1954 *Estrogens and related substances in plants*. Academic Press, New York, pp 207-233
- 5) Brandy M.L. - *Natural and synthetic isoflavones in the prevention and treatment of chronic diseases*. Endocrine Unit. University of Florence.



6) Setchell K.D.R., Adlercreutz H. *Mammalian lignans and phytoestrogens: recent studies on their formation metabolism and biologic role in health and disease*. 1988 In: Rowland IA, ed. *The role of gut microflora in toxicity and cancer*. New York: Academic Press pp 15-45.

7) Adlercreutz H., Van Der Wildt J., Kilzei J., Attana H., Wamala K., Makela T., Hase T., Fotsis T. 1995 - *Lignan and isoflavonoid conjugates in human urine*. J. Steroid Biochem. Molec. Biol. 52,97-103.

8) Shutt D.A., Cox R.I. 1972 - *Steroid and phytoestrogen binding*

*to sheep uterine receptors in vitro*. j. Endocrinol 52: 299-310.

- 9) Spinozzi F., Pagliacci M.G., Migliorati G. et al. - *The natural tyrosine kinase inhibitor genistein produces cell cycle arrest and apoptosis Jurkat t-leukaemia cells*. Leuk. Res. 1994; 18: 431-9.
- 10) Cheng E., Yoder L., Story C.D., Burroughs W. 1954 - *Estrogenic activity of some isoflavones derivatives*. Science 120: 575-577
- 11) Price F.R., Fenwick GR. 1985 - *Naturally occurring oestrogens in foods. A review*. Food Add Contam. 2: 73-106
- 12) Adlercreutz H., Fotsis T., Heikkinen R., Dwyer J.T., Woods M., Goldin B.R., Gorbach S.L. 1982 - *Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian menopausal women and in women with breast cancer*. Lancet 2: 1295-1299
- 13) Serraino M. and Thompson L.U. 1991 - *The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis*. Cancer Letter 60: 135-42.
- 14) MacRae W.D., Towers G.H.N. 1984 - *Biological activities of lignans*. Phitochemistry 23(6): 1207-20.
- 15) Chief Medical Officer. - *Phytoestrogens in soya infant formula milk*. London: Dept. of Health 1996 (CEM/CMO 96-8)
- 16) Lamartiniere C.A., Moore J., Holland M., Barnes S. - *Neonatal Genistein chemoprevents mammary cancer*. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1995 208: 120-3
- 17) Stchell K.D.R., Gosselin S.J., Welsh M.B., Johnston J.O., Balsteri W.F., Kramer L.W. et al. - *Dietary estrogen: a probable cause of infertility and liver disease in captive chee-*

- tahs. Gastroenterol. 1987, 93: 225-33.*
- 18 Whitten P.L., Naftlolin F. - *Effect of Phytoestrogen diet on estrogen-dependent reproductive processes immature female rats.* Steroids 1992. 57: 56-61.
- 19) Whitten P.L., Lewis C., Russel E., Frederick N. - *Phytoestrogen influences on the development of behavior and gonadotropin function.* Dept. of Obst. and Gyn. Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut.
- 20) Cassidy A., Bingham S., Setchell D.R.L. - *Biologic effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women.* Am. J. Clin. Nutr. 1994; 60: 333-40
- 21) Axelson M., Sjovali J., Gustafson B.E., Setchell K.D.R. - *Origin of lignans in mammals and identification of a precursor from plants.* Nature 1982; 298: 659-60
- 22) Martin M.E., Haourigui M., Pelissero C., Benassayaj C., Nunez E.A. - *Interaction between phytoestrogens and hormone sex steroid binding protein.* Life Sci. 1996; 58 (5): 429-36
- 23) Adlercreutz H., Bannwart C., Wahala K. et al. - *Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens.* J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1993; 44: 147-53.
- 24) Forstier A. - *Effects of flavonoids on aromatase activity: an in vitro study.* J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 1996; Vol 57: 215-33.
- 25) Jordan V.C., Kock R., Bainn R.R. - *Prolactin synthesis by cultured rat pituitary cells: an essay to study estrogens, antiestrogens and their metabolites in vitro.* "Estrogens in the environment" 1985. Vol II, New York; Elsevier 221-37.

## Associazione Italiana Agopuntura

Anno di Fondazione 1982

### S.A.E.T.:

SCUOLA DI

# AGOPUNTURA ENERGETICA E TRADIZIONALE

Membro del Forum Permanente sulle Medicine Non Convenzionali, presso l'Ordine Provinciale dei Medici chirurghi e Odontoiatri di Roma

**ESPERIENZA:** OLTRE 1000 MEDICI AGOPUNTORI ITALIANI PROVENGONO DALLE NOSTRE SCUOLE

**ATTESTATO:** ISCRIZIONE Registro dei Medici Agopuntori presso l'Ordine Provinciale dei Medici di Roma.

### INIZIO CORSI: 29 GENNAIO 2000

- 1° LIVELLO:** durata 80 ore  
BIOFISICA - ENERGETICA - LOCALIZZAZIONE DEI PUNTI - DATI TRADIZIONALI
- 2° LIVELLO:** durata 80 ore + 50 ore di pratica.  
BIOFISICA II° - ENERGETICA II° - SEMEIOTICA ENERGETICA - CLINICA (OSTEO ARTICOLARE).
- 3° LIVELLO:** durata 80 ore + 50 ore di pratica  
ENERGETICA III° - SEMEIOTICA - CLINICA II°

<b>direttore dei corsi:</b>	dott. Franco Menichelli
<b>esercitazioni pratiche:</b>	in aula e negli ambulatori
<b>libri di testo:</b>	tutti dei docenti della scuola ed in lingua italiana
<b>materiale audiovisivo:</b>	tecnica agopunturistica e casi clinici
<b>esami:</b>	I° e II° livello facoltativi, III° livello obbligatori
<b>iscrizioni:</b>	a numero limitato

Telefono: 06-85350036 Fax: 85830553 - 00198 Roma via Tagliamento, 9

[Http://www.agopuntura.it](http://www.agopuntura.it) E-mail: [aia@amalficoast.it](mailto:aia@amalficoast.it)