

FITOESTROGENI

(2ª parte)

PATOLOGIA CARDIOVASCOLARE

Le popolazioni asiatiche hanno una diminuita incidenza di patologie croniche rispetto agli occidentali: osteoporosi, patologie cardiovascolari, cancro della mammella e della prostata

di STEFANIA PILONI

Vi è una crescente consapevolezza del fatto che una nutrizione bilanciata e corretta aiuti nella prevenzione di molte patologie croniche.

La modificazione del profilo lipidico in postmenopausa aumenta il rischio di patologia cardiovascolare nelle donne, rischio che viene diminuito dalla terapia sostitutiva ormonale.

Questo dice quanto il rischio cardiovascolare sia età-relato e ormono dipendente.

Le raccomandazioni alimentari suggeriscono di evitare nella dieta i grassi animali saturi per prediligere gli olii vegetali, ricchi di acidi grassi polinsaturi e privi di colesterolo.

Le proteine vegetali derivate dalla soia sono riconosciute essere di eccellente qualità.

Le popolazioni asiatiche che ne fanno uso abituale hanno una diminuita incidenza di patologie croniche rispetto agli occidentali: osteoporosi, patologie cardiovascolari, cancro della mammella e della prostata hanno frequenza 5-10 volte maggiore negli Stati Uniti rispetto al Sud Est Asiatico.

Nelle donne in postmenopausa gli isoflavoni agiscono come estrogeno-agonisti mimando gli effetti benefici degli ormoni steroidei. Molti studi sono attualmente in corso per investigare e quantizzare gli effetti delle proteine vegetali della soia sui livelli plasmatici totali e frazionati di colesterolo.⁽¹⁾

Isoflavoni e lignani prevengono l'ossidazione delle LDL in vitro: dopo 12 settimane di somministrazione di proteinati di soia sono stati osservati significativi miglioramenti del profilo lipidico (riduzione colesterolo LDL e Apo B) in donne in postmenopausa, in uno studio con gruppo di controllo placebo.⁽²⁾

Una dieta a largo consumo di isoflavoni e di prevalente stampo vegetariano può realmente ridurre i livelli

plasmatici di trigliceridi, colesterolo totale e LDL.

La maggior parte del colesterolo in un soggetto a digiuno è contenuto nelle LDL e la lipoproteina Apo B copre circa il 98% del contenuto proteico delle LDL. Il ruolo delle lipoproteine come indice predittivo di patologie cardiovascolari è noto, come è noto che gli estrogeni e altri steroidi sessuali possono modificare i livelli di lipoproteine circolanti.

È stata dimostrata una minor incidenza di patologia coronarica nelle popolazioni asiatiche rispetto alle occidentali, e nei vegetariani rispetto a persone con dieta onnivora.⁽³⁾

Le donne con regime dietetico vegetariano eliminano estrogeni inattivati in misura 2-3 volte superiore rispetto alle donne con dieta mista onnivora. Queste ultime mostrano inoltre livelli medi ematici di estrogeni non attivati maggiori al 50%.⁽⁴⁾

Occorre comunque maggior chiarezza per comprendere quali siano i meccanismi biologici e le basi molecolari con cui gli isoflavoni interagiscono fino a modificare il quadro lipidico.

MENOPAUSA

Introdurre l'uso dei fitoestrogeni può essere molto importante nell'età postmenopausale soprattutto in donne che non desiderano fare uso di estrogeni di sintesi o in donne in cui la terapia ormonale sostitutiva è controindicata.

È noto che l'ipoestrogenismo cronico causa un decremento della densità minerale ossea: l'incremento del riassorbimento osseo è superiore a quello della sua formazione. Bassi dosaggi di estrogeni possono controllare i sintomi correlati alla menopausa ma non sono sufficienti a controllare la perdita minerale ossea⁽⁵⁾: questa regredisce del 2% nei primi 5 anni dall'età menopausale per ridursi intorno all'1% nei tempi successivi.⁽⁶⁾



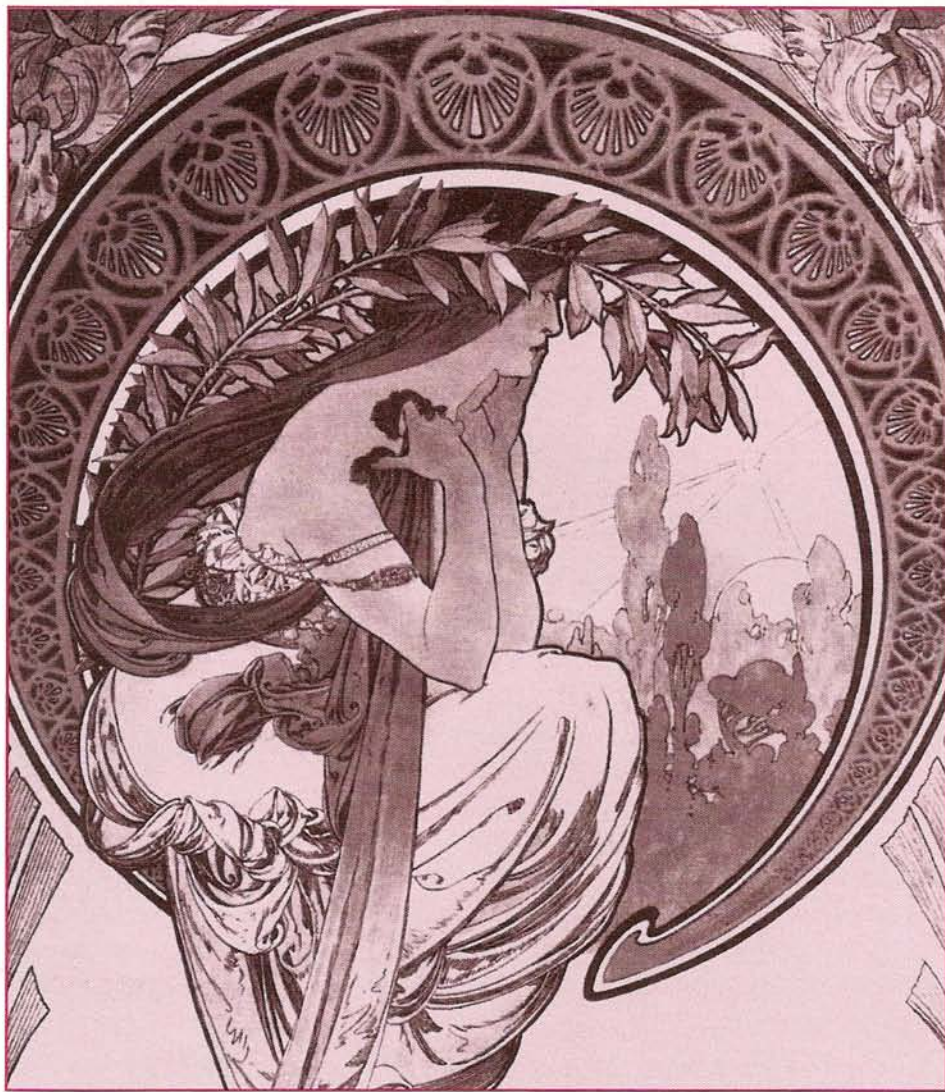
La terapia sostitutiva ormonale estrogenica ha un ruolo ormai accreditato nel ridurre il tasso di perdita ossea, azione che non è contrastata dall'integrazione di progestinici.

Dubbi e perplessità permangono riguardo la presunta durata della terapia e circa l'applicazione della stessa in pazienti con pregressi tumori ginecologici o neoplasie ormonocorrelate. Poco chiaro è anche se una terapia sostitutiva ormonale a medio e lungo termine possa aumentare in donne sane l'incidenza di cancro alla mammella.

Le donne asiatiche, giapponesi soprattutto, hanno una bassa incidenza di fratture osteoporotiche.⁽⁷⁾

In studi su ratti ovariectomizzati la genisteina si è mostrata di pari efficacia agli estrogeni nel mantenere il tasso di massa ossea.⁽⁸⁾

In diverse sperimentazioni condotte con ipriflavone questa molecola ha inibito il riassorbimento osseo negli animali; negli umani ha dimostrato anche di indurre incremento della massa ossea se somministrato a dosaggi medi di 600 mg al giorno.⁽⁹⁾



L'ipriflavone è un isoflavone di derivazione sintetica capace di migliorare l'attività osteoblastica e di inibire quella osteoclastica, senza peraltro avere effetto estrogeno simile.⁽¹⁰⁾

Negli esseri umani il più importante metabolita dell'ipriflavone è la diadzeina.

Una terapia combinata con ipriflavone 400 mg/die e 0,3 mg/die di estrogeni equini può inibire il riassorbimento osseo con notevole miglioramento della situazione climaterica.⁽¹¹⁾

Gli estrogeni equini coniugati possono indurre cheratinizzazione dell'epitelio vaginale in alcune specie animali e nelle donne. Anche il tamoxifene ha un effetto debole estrogenico su queste cellule.⁽¹²⁾

Non è chiaro se anche isoflavoni e

lignani possono indurre alterazioni citologiche nell'epitelio vaginale delle donne.⁽¹³⁾

Un recente studio su macachi deduce che una assoluta mancanza di effetti estrogeno correlati può essere dimostrata nell'epitelio vaginale dopo regime dietetico stretto con fitoestrogeni.⁽¹⁴⁾

Studi epidemiologici rivelano che le vampate di calore in Cina e a Singapore hanno un'incidenza rispettivamente del 18% e del 14% in postmenopausa.⁽¹⁵⁾

In Europa questo tipico segnale climaterico è presente nel 70-80% delle donne, accompagnato da cardiopalmo, cefalea, vertigini, insonnia.

Una vita meno sedentaria e una dieta adeguata modificano sicuramente i sintomi vasomotori e aiutano

le donne asiatiche a fronteggiare meglio queste complicanze.

Merita di essere preso in considerazione a questo punto un fatto a mio avviso molto importante: la cultura contemporanea occidentale svaluta moltissimo questa fase della vita femminile.

La sola giovinezza sembra essere terra di occasioni, di possibilità, di crescita.

Questi fattori sociali e culturali non possono che esitare in sindromi da abbandono, di perdita e di emarginazione.⁽¹⁶⁾

Sembra che l'atteggiamento culturale verso la menopausa possa influenzare la sindrome climaterica. Uno studio condotto in 52 donne Maya in postmenopausa ha mostrato completa assenza di sintomi vasomotori.⁽¹⁷⁾ In popolazioni diverse e lontane dalla nostra la menopausa è un evento importante che eleva la donna a un ruolo sociale nuovo e di maggior rispetto, quello stesso rispetto che si deve alle persone che hanno a lungo vissuto. Un vero e proprio riconoscimento di saggezza.

PATOLOGIA ONCOLOGICA

Nei paesi industrializzati il cancro mammario è la patologia tumorale maligna più frequente nelle donne; il 75% di tutti i casi si presenta dopo i 50 anni.

Menarca precoce, menopausa tardiva, nulliparità e conseguimento della prima maternità in età avanzata sono noti fattori di rischio per l'insorgenza di tumore alla mammella.

Per quanto riguarda il cancro endometriale studi epidemiologici indicano una probabilità del 2,6% di sviluppare tale patologia in donne di razza bianca di 50 anni. L'incidenza di cancro alla mammella, alla prostata e all'endometrio è superiore nei paesi Occidentali rispetto all'Asia.^(18, 19, 20)

Il rischio di un cinese a Shanghai

di ammalarsi di cancro alla prostata è 120 volte inferiore rispetto a quello di un uomo di razza nera nel Nord Carolina. I giapponesi hanno mostrato avere la più bassa incidenza di patologia tumorale ormonodipendente.

La dieta orientale, come quella vegetariana, è ricca di fibre, povera di grassi e ad alto contenuto di fitoestrogeni.

Due studi in vitro hanno dimostrato che gli isoflavoni genisteina e diadzeina possono inibire la crescita cellulare nel cancro della mammella e della prostata.^(21, 22) L'effetto antiproliferativo di enterolactone, enterodiol e di derivati sintetici dei lignani è stato dimostrato in vitro in linee cellulari di cancro mammario: l'inibizione della crescita è quantizzabile intorno al 18-20%.⁽²³⁾

Un trattamento con genisteina in ratti in periodo neonatale o prepuberale può sopprimere lo sviluppo di cancro mammario chimicamente indotto senza evidenza di tossicità endocrina e del sistema riproduttivo: la proporzione di cellule differenziate sembra aumentare nella ghiandola mammaria.⁽²⁴⁾

In animali con carcinoma mammario chimicamente indotto la trasformazione tissutale in senso tumorale è stata correlata negativamente con la concentrazione di isoflavoni presente nella dieta.⁽²⁵⁾

Un pasto ricco in fitoestrogeni è seguito da un picco di escrezione urinaria dei metaboliti nelle 24 ore successive per tornare a valori originari in 48-72 ore.⁽²⁶⁾

Recentemente si è concluso un interessante studio caso-controllo che ha ricercato un'associazione fra apporto dietetico di isoflavoni e lignani (misurato nell'escrezione urinaria di 72 ore) e il rischio di cancro alla mammella in donne con recente e precoce diagnosi di tale patologia. Lo studio ha dimostrato una sostanziale riduzione del rischio nelle donne con



regime dietetico ricco di fitoestrogeni.⁽²⁷⁾

Donne giapponesi con cancro mammario hanno prognosi più favorevole rispetto a donne con stessa patologia negli Stati Uniti o in Inghilterra.⁽²⁸⁾

L'effetto protettivo dei fitoestrogeni negli immigrati asiatici che mantengono la loro dieta tradizionale anche nei paesi occidentali continua a svolgere il suo benefico influsso verso patologia cardiovascolare sindrome climaterica e patologia oncologica ormonodipendente.⁽²⁹⁾

Quando le abitudini cambiano e la dieta si modifica il rischio aumenta.⁽¹⁸⁾

Le prime ipotesi per cui la dieta occidentale ricca di grassi predispone al cancro mammario non è più

supportata dalla letteratura come sola e principale teoria.^(30, 31)

Gli studi si sono dunque orientati verso ricerche differenti nell'intento di individuare nei fattori alimentari degli elementi dietetici protettivi allo sviluppo della patologia oncologica.

CONCLUSIONI

Dal 1940 ad oggi quasi mille pubblicazioni sono reperibili in letteratura sui fitoestrogeni: se la loro importanza è stata riconosciuta, poco è ancora stato sperimentato nell'applicazione clinica in esseri umani.

La caratterizzazione biologica approfondita di queste molecole potrebbe meglio riflettere un bilancio del loro effetto, a breve e a lungo termine, ed una valutazione del rapporto rischio beneficio.



Attualmente non esistono raccomandazioni dietologiche pubblicamente divulgate che suggeriscano l'inserimento di isoflavoni nella dieta.

L'impatto invece è grande e i benefici importanti: l'applicazione clinica merita di essere indagata e la ricerca perseguita.

La prima parte dell'articolo è stata pubblicata nel numero precedente di Omeopatia Oggi (N° 21 gennaio 2000).

BIBLIOGRAFIA

(1) Anderson JW., Johnstone BM., Cook-Newell ME. *Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids.* N. Engl. J. Med.; 1995; 333: 276-82

(2) Pansini F., Vigna GB., Bonaccorsi G., Albertazzi P., Donegà, Zanotti L., Negri L., Fellin R.,

and Mollica G. *Soy and lipoproteins in postmenopausal women: a double blind, multicentre, placebo controlled trial.* Menopause and Osteoporosis Centre University of Ferrara, Italy.

(3) Clarkson TB., Anthony MS., Hughes CL. *Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease: risk and benefits.* Trend. End. Met; 1995; 6: 11-16.

(4) Goldin B., Aldercreutz H., Dwyer J. et al. *Effect of diet on excretion of estrogens in pre and postmenopausal women.* Cancer Res.; 1981; 41: 3711-3.

(5) Lindsay R., Hart DM., Clark DM. *The minimum effective dose of estrogen for prevention of postmenopausal bone loss.* Obst. Gynecol.; 1984; 63: 759-63.

(6) Ettinger B., Grady D. *The waning effect of postmenopausal estrogen*

therapy on osteoporosis. N. Engl. J. Med.; 1993; 329: 1192-3.

(7) Report of WHO study group. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis.* Geneva: WHO Technical Report Series; 1994; 843: 11-3.

(8) Anderson JJ., Ambrose W., Garner SC. *Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in ovariectomized rat model.* J. Nutr; 1995; 125: 799

(9) Agnusdei D., Camporeale A., Zacchei F. *Effects of ipriflavone on bone mass and bone remodeling in patients with established postmenopausal osteoporosis.* Curr. Ther. Res.; 1992; 52: 82-90.

(10) Melis GB., Paoletti AM., Cagnacci A., Bufalino L., Spinetti A., Gambacciani M., Fioretti P. *Lack of any estrogenic effect of ipriflavone in postmenopausal women.* J. Endocrinol. Invest; 1992; 15: 755-61.

(11) Gambacciani M., Ciaponi M., Cappagli B., Piaggese L., Genazzani AR. *Effect of combined low dose of the isoflavones derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women.* Maturitas; 1997; 28: 75-81.

(12) Boccardo F., Bruzzi P., Rubagotti A., Nicolo GU., Rosso N. *Estrogen-like action of tamoxifen on vaginal epithelium in breast cancer patients.* Oncology; 1981; 38: 281-5.

(13) Wilcox G., Wahlquist ML., Burger HG., Medley G. *Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women.* BMJ; 1990; 301: 905-6.

(14) Cline JM., Paschold JC., Anthony MS., Adams MR. *Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogens on vaginal cytology in surgically postme-*



nopausal macaques. Fertil. Steril; 1996; Vol 65 N°5: 1031-35.

(15) Boulet MJ., Oddens BJ., Lemert P., Vemer HM., Visser A. *Climateric and menopause in seven South-East Asian counties*. Maturitas; 1994; 19: 157-76.

(16) Theisen SC., Mansfield PR. *Menopause: social construction or biological destiny*. J. Health. Educ.; 1993; 24: 209-13.

(17) Martin MC., Block JE., Sanchez SD. *Menopause without symptoms: the endocrinology of menopause among rural mayan indians*. Am. J. Obst. Gyn.; 1993; 168: 1839-45.

(18) Lee HP., Gourley L., Duffy SW., Esteve J., Lee J., Day NE. *Dietary effects on breast cancer risk in Singapore*. Lancet; 1991; 337: 1197-1200.

(19) Rose DP., Boyer AP., Wynder EL. *International comparison of mortality rates for cancer of breast, ovary, prostate and colon per capita fat consumption*. Cancer; 1986; 58: 2363-71.

(20) Messina MJ., Persky V., Setchell KDR. Barnes S. *Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data*. Nutr. Cancer; 1994; 21: 113-131.

(21) Peterson TG., Barnes S. *Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence from estrogen receptors and the multi-drug resistance gene*. Biochem. Biophys. Res. Commun.; 1991; 179: 661-7.

(22) Peterson TG., Barnes S. *Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation*. Prostate; 1993; 22: 335-45.

(23) Hirano T., Fukuoka K., Oka K., et al. *Antiproliferative activity of mammalia lignan derivatives against the uman breast carcinoma cell line ZR-75-1*. Cancer

Invest.; 1990; 8: 595-602.

(24) Murril WB., Brown NM., Zhang J-X., Manzollillo PA., Barnes S., Lamartiniere CA. *Prepuberal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats*. Carcinogenesis; 1996; 7: 1451-57.

(25) Barnes S., Grubbs C., Setchell KDR., Carlson J., In: Pariza MW. *Mutagens and Carcinogens in the Diet*. New York, Wiley-Liss; 1990; pp. 239-253.

(26) Setchell KDR., Borriello SP., Hulme P., Alexon M. *Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease*. Am. J. Clin. Nutr.; 1984; 40: 569-78.

(27) Ingram D., Sanders K., Kolybaba M., Lopez D. *Case control study of phyto-oestrogens and*

breast cancer. Lancet; 1997; 350: 990-4.

(28) Cohen LA., Rose DP., Wynder EL. *A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients. an update*. Nutr. Cancer; 1993; 19: 1 - 10.

(29) Kolonel LN. *Variability in diet and its relation to risk in ethnic and migrant groups*. Basic Life Sci.; 1988; 43: 129-35.

(30) Jones DY., Schatzkin A., Green SB. et al. *Dietary fat and breast cancer in the National Health and Nutrition. Examination survey: epidemiologic follow-up study*. J. Natl. Cancer Inst.; 1987; 79: 465-71.

(31) Willet WC., Stampfer MJ., Colditz GA., Rosner BA., Hennekens CH., Speizer FE. *Dietary fat and the risk of breast cancer*. N. Engl. J. Med.; 1997; 316: 22-28.