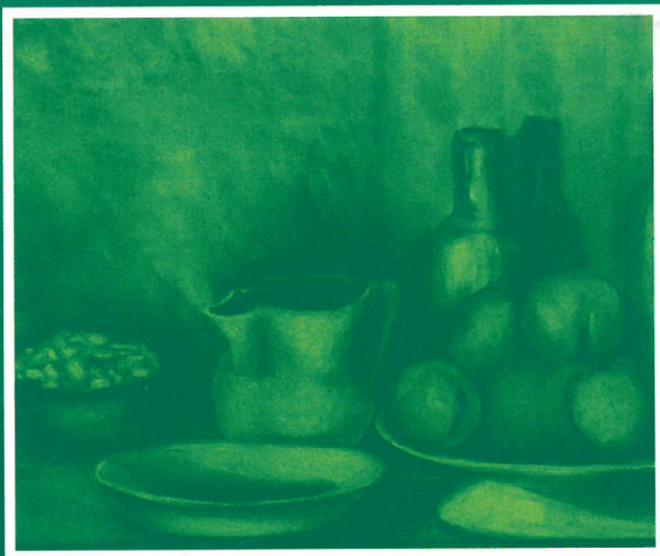


INTERNATIONAL-UP TO DATE - 249



NUTRIZIONE E INTEGRATORI IN OSTETRICA E GINECOLOGIA

Editors
F. Facchinetti, V. Unfer



CIC Edizioni Internazionali

NUTRIZIONE E INTEGRATORI IN OSTETRICIA E GINECOLOGIA

Modena, 16 Ottobre 2004

Editors

F. Facchinetti, V. Unfer



CIC Edizioni Internazionali - Roma, 2004

Volume chiuso in redazione il 30 settembre 2004

La massima cura possibile è stata prestata per la corretta indicazione dei dosaggi dei farmaci eventualmente citati nel testo, ma i lettori sono ugualmente pregati di consultare gli schemi posologici contenuti nelle schede tecniche approvate dal Ministero della Salute.

Coordinamento editoriale: Brunella Bassetti
Copertina: Grazia Mannoni

©Copyright 2004



CIC Edizioni Internazionali

Corso Trieste, 42 - 00198 Roma

www.gruppocic.com

ISBN 88-7141-674-0

Tutti i diritti riservati.

È vietato riprodurre, archiviare in un sistema di riproduzione o trasmettere sotto qualsiasi forma o con qualsiasi mezzo, elettronico, meccanico, per fotocopia, registrazione o altro, qualsiasi parte di questa pubblicazione senza l'autorizzazione scritta dell'Editore.

È obbligatoria la citazione della fonte.

Finito di stampare nel mese di ottobre 2004
da Litograf Srl - Todi (PG)

INDICE

PREFAZIONE Facchinetti F., Unfer V.	V
ALIMENTAZIONE ED ADOLESCENZA Agostini R., Paragona M.	1
CATIONI E VITAMINE PER LA SINDROME PREMESTRUALE E LA DISMENORREA Zonca M., Marini S., Gatti V., Garetto A., Roccia A., Benedetto C.	7
FITOTERAPICI NELLA SINDROME PRE-MESTRUALE Regnani G., Gasparetto A., Facchinetti F.	13
ALIMENTAZIONE E GRAVIDANZA Pedrazzi P.	16
INFLUENZA DELL'ALIMENTAZIONE SUI LIVELLI EMATICI DELLE SOSTANZE NATURALI CHE REGOLANO L'ANSIA Avallone R., Baraldi M.	20
L'ACIDO FOLICO: QUANDO E COME Baronciani D., Basevi V.	23
INTERAZIONI TRA FITOTERAPICI E FARMACI CONVENZIONALI Giachetti D.	31
LA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE IN GRAVIDANZA Malavolti M., Poli M., Battistini N.C.	33
RUOLO DEGLI OMEGA-3 NELLA PREVENZIONE DEL PARTO PRETERMINE Gerli S., Casini M.L., Unfer V., Di Renzo G.C.	38
ARGININA: METABOLISMO INTERMEDIO ED IPERTENSIONE Piatti P.M.	42
RUOLO DEL SELENIO NEL CONTROLLO DELLA TIROIDITE DI HASHIMOTO IN GRAVIDANZA Nordio M., Isidori A.	48
FITOESTROGENI: EFFETTI AVVERSI Pacchetti B., Borghi F., Unfer V.	52

FITOESTROGENI E OSTEOPOROSI	
Branca F.	59
RUOLO DELL'OSTETRICA NELLE TERAPIE NON CONVENZIONALI	
Gasperoni O.	64
INDICE PER AUTORI	67

Prefazione

Negli ultimi vent'anni la scienza della nutrizione e la medicina naturale hanno registrato un grande sviluppo, forse anche perché, mai come ora, tutti sentono la necessità di adottare misure preventive più naturali, assediati come siamo da fonti inquinanti: nel cibo, nell'aria, nell'acqua. Si sta diffondendo un approccio olistico e cioè mantenersi in salute, piuttosto che curarsi dalle malattie; in questa nuova filosofia è il segreto del successo degli integratori.

Una alimentazione corretta e bilanciata, basata su nutrienti fondamentali per la crescita e lo sviluppo armonico dell'organismo nelle varie fasi della vita va considerata alla stessa stregua di un vaccino, utile per contrastare il sopraggiungere di dismetabolismi che porterebbero ad una vera e conclamata patologia, derivante da un errato apporto di cibo.

Una delle principali condizioni in cui ci si deve alimentare in maniera equilibrata è rappresentata dalla donna in gravidanza e durante l'allattamento. Una donna in età fertile necessita giornalmente di 2200 kcal che diventano 2500 in gravidanza e 2700 in allattamento e ciò per aumento di peso, sintesi di nuove proteine, espansione del volume di sangue, aumento di peso dell'utero e della placenta, ma soprattutto supporto energetico per la crescita del feto. Con le comuni diete sicuramente si riuscirebbe ad aumentare l'introito calorico giornaliero, ma è molto difficile riuscire ad adeguare le richieste riguardanti vitamine e sali minerali. A questo punto possono intervenire gli integratori alimentari che, con un giusto equilibrio tra introito calorico, proteico e micronutrizionale salvaguardano tale scopo.

L'aspetto nutrizionale in rapporto alla salute della diade madre-feto sta però assumendo nuove valenze laddove si introduca il concetto della profilassi delle più importanti patologie della gravidanza che sono il parto pretermine e l'ipertensione gestazionale, nelle sue varie forme. In questo convegno si discuteranno appropriatezza ed utilità di interventi suppletivi atti ad evitare l'insorgenza di queste condizioni che, una volta manifestatesi, lasciano poco spazio all'intervento clinico se non la nascita.

Sorge a questo punto la necessità di creare un tipo di cultura diversa, che veda anche gli integratori come elemento importante nel discorso di supporto e sinergia anche in associazione alle tradizionali terapie. Dobbiamo cominciare a considerare i vari elementi che compongono gli integratori come vere e proprie molecole terapeutiche, e cioè: la loro attività, il meccanismo d'azione, la farmacocinetica, le indicazioni e l'uso, le controindicazioni, gli effetti indesiderati, le interazioni, il dosaggio ed il sovradosaggio. Visto sotto questo aspetto, l'integratore può anche diventare l'alternativa corretta, seria e deontologica in certe situazioni cliniche (ad esempio, l'ormonoterapia sostitutiva) oppure rappresentare il supporto ad una inevitabile, successiva, terapia farmacologica, efficace sicuramente, ma potenzialmente tossica.

Lo scopo di questo volume è quindi non solo quello di rendere nobili e credibili tutti gli aspetti dell'alimentazione, ma anche di approfondire modernamente ed efficacemente, grazie all'esperienza e alla professionalità dei relatori, l'uso degli integratori in ostetricia e ginecologia.

Prof. Fabio Facchinetti
Dr. Vittorio Unfer

RELAZIONI

FITOESTROGENI: EFFETTI AVVERSI

Pacchetti B., Borghi F., Unfer V.

A.G.UN.CO. Obstetrics and Gynaecology Center, Rome

PREMESSA

Il trattamento farmacologico della menopausa ha costituito fino a pochi anni fa l'unico approccio della comunità medica occidentale. In Oriente, invece, è da tempo assai diffusa la concezione della menopausa come normale processo fisiologico dell'esistenza della donna e non come patologia. Questa differente teoria ha creato un dualismo nella comunità scientifica: intendere la menopausa come una patologia o come un'evoluzione fisiologica. Questa scuola di pensiero ha stimolato lo studio e l'approfondimento di sostanze di natura vegetale, i fitoestrogeni appunto, a partire dall'osservazione epidemiologica dei loro effetti sul manifestarsi della menopausa nelle comunità che assumono regolarmente tali sostanze attraverso le consuete abitudini alimentari.

L'interesse della ricerca scientifica nei confronti degli estratti naturali della soia si basa quindi sulle osservazioni epidemiologiche nelle popolazioni orientali.

La premessa è che nelle donne orientali è stata evidenziata una minore incidenza dei disturbi climaterici, dei tumori mammari, uterini e intestinali rispetto a quelle occidentali. Per spiegare questa differenza sono state considerate molte cause. Secondo una delle ipotesi avanzate, la dieta caratteristica dei paesi orientali, ricca di

proteine di soia e povera di grassi saturi, eserciterebbe un ruolo protettivo sulla salute delle donne. Ciò deriverebbe dal fatto che nella soia, come in altri vegetali, sono contenute sostanze (fitoestrogeni) che esplicano attività biologiche simili a quelle prodotte dagli estrogeni umani, ma con effetti molto più deboli.

I fitoestrogeni entrano in questo quadro complesso quale rimedio di eccellenza per il trattamento naturale della menopausa. La menopausa, come è noto, è determinata dalla progressiva riduzione della produzione di ormoni (estrogeni) da parte delle ovaie. Una alimentazione ricca di fitoestrogeni, come quella orientale, eserciterebbe un effetto benefico sulla salute, fornendo all'organismo, in minima parte, le sostanze che esso non riesce più a produrre.

La letteratura scientifica internazionale è assai ampia in materia: sono state descritte le caratteristiche chimiche di moltissimi fitoestrogeni di natura diversa a seconda dell'origine vegetale; ne sono stati studiati gli effetti farmacologici e sono state approfondite le relative ipotesi sui meccanismi d'azione; sono infine disponibili numerose sperimentazioni cliniche in proposito. La disponibilità di fitoestrogeni in forma concentrata e stabilizzata ha dato impulso alla realizzazione di prodotti che integrassero la quota di fitoestrogeni della dieta addirittura per intero nei casi in cui le abitudini alimentari non predi-

ligano l'assunzione di soia e derivati o di altri vegetali ricchi in fitoestrogeni. Da un punto di vista normativo quindi, i fitoestrogeni sono intesi come principi che possono integrare l'apporto giornaliero di nutrienti e di altre sostanze a funzione fisiologica e svolgerebbero questa azione per la loro origine naturale e alimentare nei casi di aumentato fabbisogno o ridotto apporto con la dieta.

Al momento, nella pratica clinica ginecologica, i fitoestrogeni sono somministrati esclusivamente a dosaggi in quantità pari a quelli assimilati da un individuo con un'alimentazione ricca in essi e a tali dosi non sono stati registrati effetti collaterali direttamente imputabili all'attività estrogenica.

Gli studi farmacologici effettuati somministrando un alto dosaggio agli animali danno altresì conferma della reale efficacia terapeutica dei fitoestrogeni; tuttavia mostrano anche casi di alterato ciclo mestruale, disturbi della fertilità, femminilizzazione del feto maschile. Queste osservazioni, pur non allarmando visti i bassi dosaggi ad oggi utilizzati in clinica, lasciano spazio ad importanti riflessioni: se da una parte nobilitano i fitoestrogeni confermando la loro natura di veri e propri principi attivi in grado di esercitare un'efficacia diversa in relazione al dosaggio d'impiego, dall'altra ci obbligano a considerare la possibilità di effetti collaterali anche nella specie umana. Questi effetti avversi seppur, come già sottolineato, non risultino presenti nelle osservazioni fino ad ora disponibili sui preparati a base di fitoestrogeni ai dosaggi in uso, devono stimolare nel clinico l'attenzione necessaria soprattutto in caso di trattamenti prolungati con tali prodotti o di somministrazione degli stessi in concomitanza ad una dieta particolarmente ricca di alimenti con alto contenuto di tali sostanze.

FONTI NATURALI DI FITOESTROGENI

I fitoestrogeni sono composti non steroidei, di derivazione vegetale. Si trovano anche in ali-

menti di uso comune, soprattutto nella soia, ma anche in carote, mele, granturco, orzo e avena che ne contengono percentuali significative.

La classificazione chimica di tali sostanze li raggruppa in tre principali categorie, distinguendo i fitoestrogeni in:

- *isoflavoni*, contenuti soprattutto nei legumi, come la soia e suoi derivati (farina di soia, latte di soia e tofu), le lenticchie, i fagioli, i piselli, ma anche nel finocchio, nel grano saraceno, nei cavolini di Bruxelles;
- *lignani*, presenti anche nell'olio di oliva e in quello di girasole, nelle ciliegie, mele, pere, nel sesamo, nel grano, orzo, riso, nell'aglio, nella cipolla, nella birra
- *cumestani*, che si estraggono dal trifoglio e dal foraggio.

Gli isoflavoni sono i fitoestrogeni con maggiore attività estrogenica. Essa però risulta molto minore (tra un millesimo ed un centomillesimo) di quella esercitata dagli estrogeni prodotti dal corpo umano. Presentano inoltre una debole attività anti-estrogenica.

Gli isoflavoni di soia sono principalmente tre, genisteina, daidzeina e gliciteina. In natura e negli alimenti si trovano presenti nella loro forma inattiva glucosidica per essere metabolizzati ad agliconi dopo somministrazione orale, ad opera della flora batterica intestinale. L'assorbimento dei fitoestrogeni varia quindi in relazione al soggetto, al suo stato di salute, ed a fattori esterni quali la dieta, l'assunzione di farmaci e lo stile di vita. In alcuni alimenti a base di soia fermentata come *miso e temph* gli isoflavoni sono principalmente presenti nella forma agliconica.

Questi composti possono esercitare, oltre agli effetti estrogenici, anche effetti antiossidanti, anticancerogeni, antiaterogeni, ipolipidemizzanti ed antiosteoprotocici.

MECCANISMO D'AZIONE

Tramite il legame ai recettori degli estrogeni, gli isoflavoni di soia esercitano attività simil-estrogenica, dose dipendente, con la gliciteina

più attiva, seguita da genisteina e daidzeina, almeno in saggi in vitro. Essi si legano ai recettori estrogenici alfa e beta, ed in preferenza al beta. È stato inoltre riconosciuto un meccanismo non ormonale legato a modificazioni delle membrane cellulari.

Relativamente agli altri effetti fisiologici, l'isoflavone più studiato è la genisteina, la quale possiede attività antiossidanti, nei confronti delle specie reattive dell'ossigeno e della perossidazione lipidica. Questo composto inibisce anche la generazione di anioni superossido da parte dell'enzima xantina ossidasi e, in esperimenti condotti sugli animali, ha prodotto un incremento dell'attività di enzimi antiossidanti come la superossido dismutasi, la glutathionina perossidasi, la catalasi e la glutathione reduttasi. Sebbene anche la daidzeina e la gliciteina mostrino attività antiossidanti nei confronti delle specie reattive all'ossigeno, esse non sono state studiate così a fondo come la genisteina. I possibili effetti antiaterogeni degli isoflavoni di soia possono essere spiegati, almeno in parte, dalla loro attività antiossidante, con particolare riferimento alla inibizione della perossidazione lipidica e della ossidazione delle LDL. Sebbene gli isoflavoni di soia possano esercitare effetti ipolipidizzanti, il meccanismo d'azione non è chiaro. Un altro meccanismo che necessita di approfondimenti è l'influenza del trattamento con isoflavoni sull'osteoporosi, con effetti preventivi sul riassorbimento osseo per promozione della densità ossea.

FARMACOCINETICA

Genisteina

Il profilo farmacocinetico della genisteina nell'uomo è complesso e non ancora del tutto chiaro. Una certa quota del suo glucoside genistina (che è la forma assunta con la dieta) potrebbe essere idrolizzata a genisteina nello stomaco dall'acido cloridrico e dalle beta-glucosidasi contenute nel cibo; ma la maggior parte della genistina raggiungerebbe intatta l'intesti-

no ove le beta-glucosidasi batteriche la idrolizzano ad aglicone, la genisteina. Quest'ultima viene assorbita, oppure ulteriormente metabolizzata a livello dell'intestino crasso in diidrogenisteina e 6-idrossi-O-desmetilangolensina. La quota di genisteina assorbita nell'intestino tenue e crasso viene poi trasportata al fegato dove va incontro a coniugazione con glucuronato e con solfato, enzimi epatici di fase II (UDP-glucuronosil transferasi e solfotransferasi), ed i coniugati formati sono poi escreti con la bile e con le urine. Questi coniugati possono anche rilasciare nuovamente genisteina, la quale viene riassorbita attraverso la circolazione enteroepatica. Vi è una considerevole variabilità interindividuale nell'assorbimento e nel metabolismo della genistina e della genisteina: alcuni dati suggeriscono che la genisteina sia più biodisponibile della genistina, mentre per altri la biodisponibilità è la stessa.

Daidzeina

Il profilo farmacocinetico della daidzeina non è completamente noto nell'uomo, pur essendovi alcuni dati nell'animale. L'aglicone può essere assorbito dall'intestino tenue da dove viene trasportato alla circolazione sistemica attraverso i vasi linfatici. La maggior parte della daidzeina ingerita raggiunge l'intestino crasso immodificata e, in questa sede, essa viene idrolizzata dalle beta-glucosidasi batteriche a daidzeina. Sebbene non vi siano informazioni dettagliate circa la distribuzione della daidzeina nell'organismo, la quantità che viene trasportata a livello epatico va incontro a processi di coniugazione con glucuronato e con solfato per azione di enzimi come la UDP-glucuronosiltransferasi e solfotransferasi. I coniugati della daidzeina vengono escreti con le urine e nella bile. Tali composti possono andare incontro ad un processo di deconiugazione, per cui la daidzeina può essere riassorbita attraverso la circolazione enteroepatica. Quest'ultima è assorbita e metabolizzata come descritto sopra o va incontro ad una ulteriore metabolizzazione a diidroidaidzeina che viene poi trasformata in equolo o O-desmetilan-

golensina. Vi sono considerevoli variazioni interindividuali di questi processi metabolici e non è del tutto nota la quantità assorbita.

Gliciteina

Si conosce assai poco circa il profilo farmacocinetico della gliciteina nell'uomo. Alcuni studi hanno dimostrato che, in seguito ad assunzione di isoflavoni di soia, la gliciteina si ritrova nel plasma, a indicare che viene assorbita, almeno in una certa misura. È probabile che il profilo farmacocinetico della gliciteina sia simile a quello di genisteina e daidzeina.

RIEPILOGO DELLE RICERCHE

Dati epidemiologici, supportati da studi in vitro, sull'animale e sull'uomo, suggeriscono che apporti elevati di cibi contenenti isoflavoni di soia si correlano significativamente con una ridotta incidenza di malattie cardiovascolari. Anche alcuni complicanze legate alla menopausa, come l'osteoporosi, appaiono essere influenzati favorevolmente da elevati apporti di prodotti derivati dalla soia, e specificamente dagli isoflavoni della soia. Questi effetti sono stati attribuiti prevalentemente alla componente isoflavonica della soia. Le vampate di calore, tipiche di alcune donne in menopausa, si sono ridotte significativamente con l'assunzione di prodotti a base di soia o di integratori formulati specificamente per apportare isoflavoni di soia: questi effetti sono stati dimostrati in studi clinici randomizzati, in doppio cieco.

I risultati preliminari dei numerosi studi clinici già conclusi e di quelli ancora in corso permettono di considerare gli isoflavoni di soia come un'opzione alternativa o complementare efficace, benefica e sicura per i disturbi caratterizzanti la menopausa. È tuttavia di primaria importanza che tali isoflavoni siano di origine controllata e di elevata qualità di estrazione in modo da mantenere intatte le proprietà originarie. Gli isoflavoni di soia si sono anche dimostrati in grado di prevenire il riassorbimento osseo e

di aumentare la densità ossea in alcuni studi in vitro e sull'animale. L'isoflavone sintetico ipriflavone, il cui metabolita principale è la daidzeina, si è dimostrato particolarmente efficace in modelli sperimentali e sull'uomo nel trattamento delle patologie osteoarticolare. Inoltre vi sono evidenze di correlazione significativa fra assunzione di isoflavoni con la dieta e ridotto rischio di malattie cardiache e di alcune forme di tumori. Le proteine della soia si sono dimostrate in grado di diminuire le concentrazioni plasmatiche di colesterolo in modelli animali di ipercolesterolemia e, in seguito, una recente meta-analisi di studi clinici ha stabilito che il consumo di soia è significativamente correlato anche ad una riduzione del colesterolo plasmatici nell'uomo. Dati epidemiologici, anche in questo caso supportati da studi in vitro e sull'animale, hanno indicato che il consumo di soia è particolarmente correlato ad un ridotto rischio di tumori mammari, prostatici e polmonari, come pure di leucemie. Negli USA, la Food and Drug Administration (FDA), nel 1999, ha riconosciuto che la combinazione di una dieta povera di grassi e di colesterolo con l'assunzione quotidiana di 25 g di proteine di soia può ridurre il rischio di malattia coronaria. Inoltre l'American Heart Association (AHA), nel 2000, ha ribadito che il consumo giornaliero di 25-50 g di proteine di soia, associato ad una dieta povera di grassi, può essere utile nei soggetti con livelli plasmatici di colesterolo elevati.

CONTROINDICAZIONI, PRECAUZIONI, EFFETTI INDESIDERATI

L'interesse crescente per i fitoterapici ha determinato una notevole espansione della commercializzazione di integratori alimentari tra cui anche integratori a base di isoflavoni di soia. Sulla base delle attuali conoscenze scientifiche gli isoflavoni di soia sono stati riconosciuti utili nella complementazione dell'alimentazione delle donne nella fase periclimaterica e nella menopausa manifesta. È ormai diffuso da alcuni

anni il consumo di cibi e integratori contenenti fitoestrogeni dalla popolazione femminile; tale pratica è tuttavia spesso autogestita e fuori dalla supervisione medica. Tuttavia, proprio sulla base delle evidenze scientifiche a supporto di una interazione significativa degli isoflavoni con l'organismo, si rende necessario un approfondimento così come l'avvio di ulteriori ricerche sia in campo farmacologico che clinico che possano chiarire il ruolo che tali composti possono effettivamente avere sulla salute dell'essere umano. Uno dei punti più importanti sono i possibili effetti collaterali dei preparati a base di isoflavoni quando somministrati a lungo termine e il riconoscimento di eventuali controindicazioni all'utilizzo. Allo stato attuale delle conoscenze si applicano le raccomandazioni generali applicate ai fitoterapici, ovvero controindicazione nei soggetti con ipersensibilità accertata verso gli stessi, controindicazione nelle donne in gravidanza e durante l'allattamento al seno. A ciò si aggiunge, per una diretta correlazione con i meccanismi ormonali, una certa prudenza all'utilizzo nei soggetti di sesso maschile e affetti da carcinoma prostatico, se non dietro consultazione medica, così come nelle donne con tumore positivo ai recettori estrogenici, che dovrebbero assumere isoflavoni di soia con molta cautela e solo dietro raccomandazione e controllo medico. È stato segnalato inoltre che in alcuni soggetti, l'assunzione di isoflavoni di soia è stata associata all'insorgenza di ipotiroidismo.

Sono già al momento disponibili alcuni studi per la valutazione del profilo di sicurezza degli isoflavoni ed in particolare sono stati oggetto di ricerca i target tissutali caratteristici del trattamento ormonale estrogenico, in particolare l'endometrio, la mammella, la vescica e la tiroide. Si riporta qui di seguito una rassegna.

ISOFLAVONI ED ENDOMETRIO

In un lavoro di Unfer e coll, pubblicato nel 2004 su *Fertility and Sterility*, si sono voluti determinare gli effetti del trattamento per cinque

anni con fitoestrogeni della soia sulle caratteristiche istologiche dell'endometrio in donne in post-menopausa. Lo studio randomizzato in doppio cieco verso placebo è stato condotto nel Centro di Medicina Perinatale e della Riproduzione, Dipartimento di Ginecologia, Ostetricia e Scienze Pediatriche dell'Università di Perugia. Erano coinvolte nello studio 376 donne sane in post-menopausa, tutte con l'utero intatto. Le donne sono state divise in due differenti gruppi, usando criteri di randomizzazione. Sono stati confrontati i risultati istologici dell'endometrio all'inizio, a 30 mesi e a 5 anni dall'inizio del trattamento.

Le conclusioni del lavoro sono che il trattamento a lungo termine (oltre i 5 anni) con i fitoestrogeni della soia è stato associato con il verificarsi di un incremento dell'iperplasia endometriale. Questa scoperta riporta in discussione la sicurezza del trattamento a lungo termine con fitoestrogeni per quanto riguarda l'endometrio. Newbold, Banks, Bullock e Jefferson, in un lavoro pubblicato nel 2001 su *Cancer Research* hanno proceduto alla valutazione del potenziale cancerogeno degli isoflavoni derivati dalla soia. Tenendo conto dell'uso dei fitoestrogeni nel campo nutrizionale e farmaceutico per i neonati ed i bambini, gli autori hanno voluto valutare il potenziale carcinogenico della genisteina, un estrogeno naturale della pianta di soia, in una sperimentazione su modello animale che portava ai risultati di un'alta incidenza di adenocarcinoma uterino dopo esposizione neonatale a DES (diethylstilbestrol).

A 18 mesi l'incidenza dell'adenocarcinoma uterino era del 35% per la genisteina e del 31% per il DES. Questi dati suggeriscono che la genisteina è carcinogenica se l'esposizione avviene durante i periodi critici di diversificazione.

Perciò l'uso dei prodotti a base di soia nei bambini in mancanza di una necessità medica ed il marketing sui prodotti della soia diretto ai bambini dovrebbe essere rivisto da molto vicino.

Thigpen e coll, in un lavoro pubblicato nel 2001 sul *Cancer Detect Prev.* hanno cercato di determinare gli effetti dei fitoestrogeni della

dieta sull'incidenza del carcinoma vulvare spontaneo in cavie 129/J usando diete con tre ingredienti naturali e diete con tre ingredienti purificati contenenti livelli predeterminati di daidzeina e genisteina. Furono riscontrati carcinomi vulvari in gruppi rappresentativi di cavie usando procedure istologiche di routine. Gli autori concludono che livelli dietetici di daidzeina e genisteina sono associati con un incremento dell'incidenza di carcinomi vulvari nella cavia e che le cavie 129/J possono costituire un modello animale per lo studio lo sviluppo dei carcinomi vulvari.

ISOFLAVONI E VESCICA

Sun et al., in un lavoro del 2002, pubblicato su *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, confermano che l'assunzione della soia corrispondeva ad un incremento del 2.3% nel cancro della vescica e che la relazione soia-rischio di cancro appare più marcata quando l'analisi viene circoscritta ai soggetti con una durata più lunga del follow-up.

ISOFLAVONI E MAMMELLA

Martin, Horwitz, Ryan e McGuire, in un lavoro del 1978, pubblicato su *Endocrinology*, hanno studiato le interazioni dei fitoestrogeni con i recettori degli estrogeni in un gruppo di cellule umane cancerogene della mammella. I fitoestrogeni sono anche biologicamente attivi; essi possono marcatamente accrescere la proliferazione delle cellule tumorali.

In definitiva, i fitoestrogeni interagiscono con i recettori degli estrogeni in una cultura di cellule cancerogene della mammella umana e, perciò, possono causare eventi estrogeno-mediati in queste cellule. Allred et coll, in un lavoro pubblicato su *Carcinogenesis* nel 2001, confermano che la genisteina, isoflavone di soia, stimola in vivo la crescita di cellule cancerogene umane della mammella estrogeno-dipendenti. In defi-

nitiva, la genistina glicoside, come l'aglicone genisteina, può stimolare la crescita in vivo delle cellule cancerogene della mammella estrogeno-dipendenti. La rimozione della genistina o della genisteina dalla dieta corrisponde ad una regressione del tumore. Yu et al., in un lavoro del 2002, pubblicato su *Cancer Research*, rilevano che l'uso di supplementi dietetici di isoflavoni da parte di donne in post-menopausa con cancro della mammella è in aumento. Gli autori hanno studiato le interazioni tra gli isoflavoni di soia, la genisteina, e un antiestrogeno, il Tamoxifene (TAM), sull'accrescimento di cellule cancerogene (MCF-7) della mammella estrogeno-dipendenti. La genisteina dietetica annullava o diminuiva l'effetto inibitorio del tamoxifene sulla crescita del tumore (MCF-7), rallentava il livello di E2 nel plasma e incrementava l'espressione dei geni sensibili a E. Perciò, si deve usare cautela per il consumo di genisteina dietetica in donne in post-menopausa durante la terapia con il tamoxifene per un cancro della mammella E-responder.

ISOFLAVONI E TIROIDE

Nel 1997 uno studio del Centro Nazionale per la Ricerca Tossicologica del FDA dimostrava che l'isoflavone genisteina era un potente inibitore della perossidasi tiroidea (TPO); infatti la genisteina è un inibitore della TPO più potente dei comuni farmaci antitiroidei.

Se la genisteina può inibire in vitro la TPO, ne consegue che essa potrebbe accrescere il TSH, e di conseguenza far diminuire il T3 in vitro; in altre parole il consumo dell'isoflavone di soia genisteina potrebbe provocare ipotiroidismo e gozzo.

CONCLUSIONI

Quanto sopra non solo delinea le potenzialità dei fitoestrogeni per gli effetti benefici sulla sindrome periclimaterica ma obbliga alla rifles-

sione sulla necessità di impostare ulteriori lavori di approfondimento sugli eventuali effetti collaterali conseguenti alla loro somministrazione in relazione al soggetto trattato, ovvero al sesso, allo stato di salute, all'età. Bisogna infatti distinguere tra l'effetto derivante dalla consuetudine alimentare di assumere derivati fitoestrogenici sin dall'infanzia e per tutta la vita, tipica delle popolazioni orientali, e l'effetto di una integrazione alla normale dieta occidentale con un preparato contenente fitoestrogeni solo a partire dall'età della menopausa. A ciò si aggiunge che bisognerebbe tener conto anche delle numerose differenze genetiche e comportamentali che distinguono le popolazioni. In conclusione è limitativo lasciare ai fitoestrogeni il

solo ruolo di supplemento alimentare coadiuvante della sindrome periclimaterica, ovvero di strumento semplice e di alta compliance per il miglioramento della qualità di vita delle donne in menopausa. In una prospettiva futura, le conclusioni derivanti dagli studi clinici e farmacologici di una efficacia dimostrata e di un meccanismo d'azione estrogenico-antiestrogenico, indicano che al giusto dosaggio alla giusta paziente potrebbero essere molto di più. Non si può pertanto arrivare a conclusioni troppo affrettate ma tali riflessioni impongono chiaramente la necessità di ulteriori approfondimenti sulle potenzialità di utilizzo nella pratica clinica di queste sostanze.

BIBLIOGRAFIA

- 1) BARNES S.: *Evolution of the health benefits of soy isoflavones*. Proc.Soc.Exp.Biol Med. 217:386-392, 1998.
- 2) KURZER M.S., XU X.: *Dietary phytoestrogens*. Ann Rev Nutr.19:207-209, 2000.
- 3) TIKKANEN M.J., ADLERCREUTZ H.: *Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens*. Biochem Pharmacol.; 60:1-5, 2000.
- 4) UNFER V., M.D., CASINI M.L., PH.D., COSTABILE L., M.D., MIGNOSA M., M.D., GERLI S., M.D., AND DI RENZO G.C., M.D., PH.D: *Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Fertilità and Sterilità - Vol.82, NO.1, 2004.
- 5) NEWBOLD R.R., BANKS E.P., BULLOCK B., JEFFERSON W.N.: *Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein* Cancer res. 61 (11):4325-8, 2001.
- 6) THIGPEN J.E., LOCKLEAR J., HASEMAN J.K., SAUDERS H., GRANT M.F., FORSYTHE D.B.: *Effects of the dietary phytoestrogens daidzein and genistein on the incidence of vulvar carcinomas in 129/J mice*. Cancer Detect Prev.;25(6):527-32, 2001.
- 7) SUN C.L., YUAN J.M., ARAKAWA K., LOW S.H., LEE H.P., YU M.C.: *Dietary soy and increased risk of Bladder cancer: the Singapore Chinese Health Study*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.2002 Dec;11(12):1674-7
- 8) MARTIN P.M., HORWILTZ K.B., RYAN D.S., MCGUIRE W.L.: *Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells*. Endocrinology 1978 Nov 103:5 1860-7.
- 9) ALLRED C.D., JU Y.H., ALLRED K.F., CHANG J., HELFERICH W.G.: *Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein*. Carcinogenesis. 2001 Oct; 22(10):1667-73.
- 10) JU Y.H., DOERGE D.R., ALLRED C.D., HELFERICH W.G.: *Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice*. Cancer Res. 2002 May 1; 62(9):2474-7
- 11) FITZPATRICK M.: *Soy formulas and the effects of isoflavones on the thyroid*. NZ Med J 113: 24-26, 2000.
- 12) GALLAGHER J.C., SATPATHY R., RAFFERTY K., HAYNATZKA V.: *The effect of soy protein isolate on bone metabolism*. Menopause. May-Jun;11(3):290-8, 2004.