

La menopausa

Attorno ai 50 anni, nella donna cessa l'attività follicolare a causa dell'esaurirsi della riserva ovarica e quindi cessano la produzione di estrogeni e le mestruazioni. Tale stato fisiologico prende il nome di menopausa. Grazie all'incremento della durata media della vita, la donna trascorre attualmente più di un terzo della propria esistenza in menopausa, per cui questo stato assume una importanza clinica e sociale sempre più importante.

Gli estrogeni non sono coinvolti solo nella sfera riproduttiva ma svolgono nell'organismo femminile anche altre importanti funzioni per cui la loro scomparsa provoca una serie di sintomi diversi. Infatti i recettori per gli estrogeni sono presenti in vari altri organi oltre a quelli sessuali.

Alcuni di questi sintomi iniziano a manifestarsi anche prima dell'inizio della menopausa vera e propria e dopo si esauriscono nell'arco di qualche mese o di un anno. Si parla in questo caso di sintomatologia a **breve termine**. Queste prime manifestazioni sono fondamentalmente:

- vampate di calore, forse l'elemento più caratteristico, legate a disfunzione della termoregolazione ipotalamica;
- turbe dell'umore, come irritabilità e depressione;
- disturbi del sonno.

Successivamente compaiono delle manifestazioni **differite** che riguardano progressive atrofie, soprattutto a livello della pelle e vaginale. A queste si accompagnano dei sintomi urologici, non molto diversi da quelli già visti nell'ipertrofia prostatica.

Tanto la sintomatologia a breve termine quanto quella differita, ancorché fastidiose e causa di un possibile peggioramento della qualità della vita, non rivestono particolare gravità o rischi per la salute del soggetto.

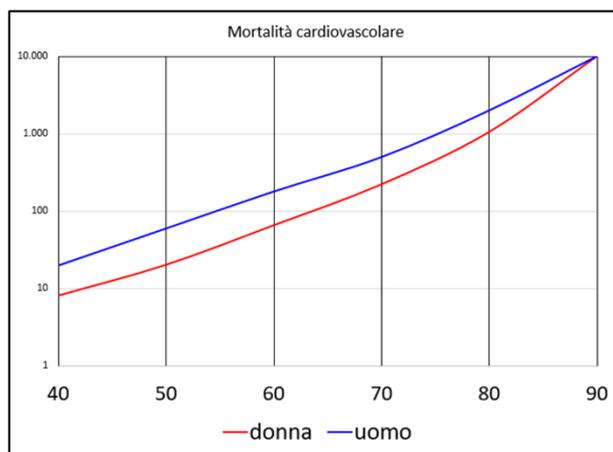
Più rilevante per la salute della donna è invece la sintomatologia a **lungo termine**, che tende a permanere indefinitivamente e si manifesta molto gradualmente. Essa riguarda principalmente due distretti:

- il distretto cardiocircolatorio con aumento del rischio cardiovascolare;
- il distretto osseo, con riduzione della densità ossea (osteoporosi).

Il rischio cardiovascolare

Gli estrogeni svolgono un ruolo importante nella regolazione del quadro lipidico del sangue, con conseguente protezione delle arterie dall'aterosclerosi. Infatti la riduzione di estrogeni determina un aumento del colesterolo plasmatico e una maggiore vulnerabilità delle arterie e quindi un maggior rischio cardiovascolare.

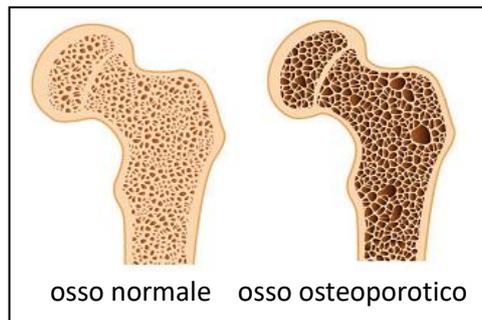
In altre parole, la donna fertile è più protetta dall'uomo dall'arteriosclerosi, dall'infarto e dall'ictus. La mortalità da questi tipi di patologie fino ai 60 anni è inferiore per la donna rispetto a quella per l'uomo, ma con l'entrata in menopausa il rischio per la donna inizia ad aumentare più velocemente e verso i 90 anni non c'è più differenza.



L'osteoporosi

L'osso è un tessuto vitale, in continua evoluzione, che è il risultato dell'equilibrio tra la deposizione di nuovo materiale inorganico a cura di cellule specializzate (gli *osteoblasti*) e la rimozione di materiale inorganico vecchio a cura di altre cellule (gli *osteoclasti*).

Gli estrogeni stimolano gli osteoblasti e quindi mantengono l'equilibrio, mentre in carenza di estrogeni prevale la rimozione del materiale e quindi la densità ossea diminuisce. Ne consegue che l'osso diviene più fragile e si spezza più facilmente. Inoltre la scarsa attività degli osteoblasti rende più difficile la saldatura dell'osso spezzato.



La terapia ormonale sostitutiva

Al fine di prevenire i disturbi legati alla menopausa, si è inizialmente pensato di sostituire gli ormoni femminili non più prodotti dalla donna, somministrando estrogeni e progestinici, naturali o di sintesi (terapia ormonale sostitutiva).

Mentre per quanto riguarda i disturbi a breve termine il trattamento è efficace, per il trattamento a lungo termine, necessario per prevenire l'osteoporosi e, soprattutto, l'aumento di mortalità per problemi cardiaci, sono sorti gravi problemi legati ad un inaspettato aumento dell'incidenza di tumori all'utero ed al seno.

Quattro studi a lungo termine, condotti a cura della *Women's Health Initiative* americana, su complessivamente oltre 160.000 donne in menopausa sottoposte a terapia ormonale sostitutiva, hanno dovuto essere interrotti prima del termine previsto (che era di 5 anni) a causa dell'alta incidenza di tumori. Gli autori dell'analisi hanno concluso che:

Overall health risks exceeded benefits. The risk-benefit profile found in this trial is not consistent with the requirements for a viable intervention for primary prevention of chronic diseases.

The results indicate that this regimen should not be initiated or continued for primary prevention of coronary heart disease.

[Women's Health Initiative, JAMA, 2002]

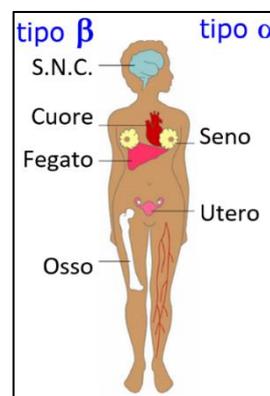
La terapia ormonale sostitutiva è comunque controindicata nelle donne che hanno già avuto problemi di tumori ormonodipendenti.

I SERM

Gli effetti degli estrogeni si manifestano attraverso la loro interazione con due distinti gruppi di recettori: i recettori degli estrogeni di tipo *alfa* (ER α) e quelli di tipo *beta* (ER β). I due gruppi di recettori hanno localizzazioni e funzioni fisiologiche diverse.

- Gli ER α sono localizzati prevalentemente a livello dell'utero e del seno ed hanno funzioni legate soprattutto alla riproduzione.
- Gli ER β sono presenti in vari altri organi, come il cuore ed il fegato (e qui sono responsabili della gestione del colesterolo), il sistema nervoso centrale (dove influenzano la termoregolazione e l'unore) e l'osso (dove provvedono al bilanciamento tra osteoblasti ed osteoclasti).

Gli estrogeni, naturali e di sintesi, hanno la stessa affinità per i due gruppi di recettori ed è proprio la stimolazione non più fisiologica dei recettori α che è responsabile della comparsa dei tumori, in particolare al seno, osservata nella terapia ormonale sostitutiva.

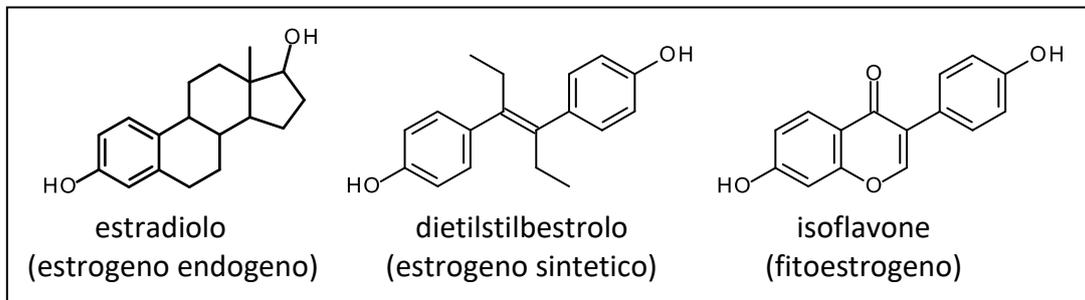


Quindi, per evitare il rischio tumorale della terapia ormonale sostitutiva è importante stimolare i recettori β senza stimolare quelli α . Esistono delle sostanze che hanno una selettività nell'affinità con i recettori ormonali e agiscono molto di più sui β che sugli α ; sono detti *Selective Estrogen*

Receptor Modulators (SERM) e possono ridurre i sintomi della menopausa agendo di più su S.N.C., cuore e fegato e sull'osso, ma stimolando di meno seno e utero, quindi con un minor rischio di tumori.

I "Fitoestrogeni"

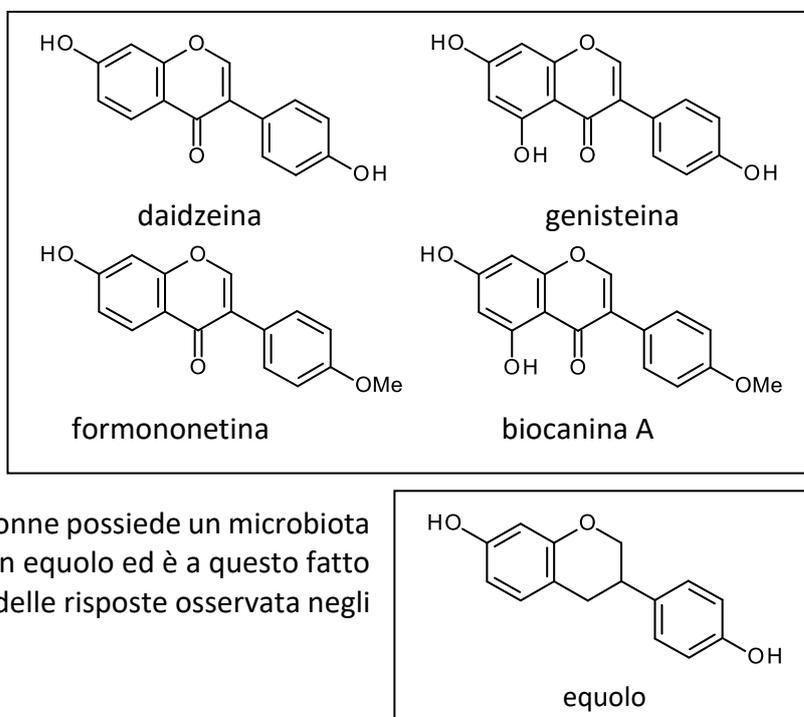
Alcune molecole vegetali hanno strutture che si articolano nello spazio in maniera simile a quelle degli estrogeni ed hanno una certa affinità per i recettori ormonali; sono stati pertanto definiti "fitoestrogeni". I più noti sono gli isoflavoni (soia, trifoglio), che hanno una maggiore affinità per gli ERβ e quindi risultano analoghi ai SERM. Si osservi la buona sovrapponibilità delle tre strutture.



Gli isoflavoni delle leguminose

Molte leguminose contengono isoflavoni più o meno metilati, sotto forma di glucosidi. Tali composti sono inattivi ma vengono idrolizzati dalla flora intestinale con liberazione degli agliconi, riportati qui a lato.

La metabolizzazione intestinale prevede anche la demetilazione dei composti metilati. Inoltre, alcuni ceppi microbici intestinali sono in grado di metabolizzare la daidzeina ad *equolo*, che ha maggiore potere estrogenico. Va però tenuto presente che solo circa il 50% delle donne possiede un microbiota capace di attuare la trasformazione in equolo ed è a questo fatto che può essere ascritta la variabilità delle risposte osservata negli studi clinici.



La soia

La soia, *Glycine max*, della famiglia delle Fabaceae (Leguminose) è una pianta molto coltivata ed il suo seme è uno delle principali fonti alimentari nei Paesi orientali grazie al suo alto valore nutritivo. Il seme di soia contiene infatti tanto proteine quanto amidi e lipidi ed è perciò un alimento completo.

L'interesse della medicina nei confronti della soia è sorto dal dato epidemiologico che le donne orientali in menopausa hanno minore incidenza di tumori al seno e di malattie cardiovascolari, oltre a godere di una menopausa più serena.

A ciò si aggiunge il fatto che tale protezione rimaneva anche dopo il trasferimento in occidente e l'assunzione di abitudini alimentari con scarsa presenza di soia; però nelle figlie nate in occidente tale protezione andava persa. Se invece veniva mantenuto il tipo di alimentazione originaria, con abbondanza di soia, l'incidenza di tumori al seno rimaneva bassa. Se ne è dedotto che la soia



assicurava la protezione, a condizione di un uso sin dall'infanzia. I principi responsabili sono stati individuati negli isoflavoni genisteina e daidzeina.

Molti sono i prodotti a base di soia attualmente presenti sul mercato occidentale, ma non tutti contengono isoflavoni. Abbiamo:

- *Germogli*: si ottengono per germogliazione del legume.
- *Latte di soia*: dalla schiacciatura dei semi di soia.
- *Olio di soia*: ottenuto per spremitura dei semi, ricco di acidi grassi polinsaturi.
- *Tofu*: definito "formaggio di soia", è molto ricco di proteine vegetali senza colesterolo.
- *Salse di soia*: condimenti salati e fermentati a base di soia.
- *Lecitina di soia*: un fosfolipide utilizzato come emulsionante o integratore.

Tutti questi prodotti sono poveri o privi di isoflavoni, che invece si trovano nella farina di soia, che si ottiene per macinazione del seme e può venir sgrassata per raggiungere un contenuto proteico superiore al 50%. La farina può essere ulteriormente lavorata per ottenere gli *strutturati* di soia (bistecca, spezzatino, hamburger ecc.). Gli isoflavoni contenuti nella farine di soia sono principalmente:

- genisteina: max 150 mg per 100 g proteine
- daidzeina: max 75 mg per 100 g proteine

Attività farmacologica

Gli isoflavoni hanno una maggiore affinità per i recettori di tipo β che per quelli di tipo α . Posiamo definirli come analoghi ai modulatori selettivi dei recettori per gli estrogeni (SERM) in quanto prima della menopausa, ad alte dosi hanno un effetto antagonista sui recettori e ne bloccano l'azione; a basse dosi agiscono da agonisti, cioè rafforzano la risposta recettoriale.

	Affinità per i recettori	
	tipo β	tipo α
Estradiolo	100 %	100 %
Genisteina	100 %	10 %
<u>Daidzeina</u>	<u>10 %</u>	<u>1 %</u>

Nel caso di carenza di estrogeni, come appunto nella menopausa, agiscono sempre da agonisti, ma con una minore potenza estrogenica [Mueller et al, *Toxicol Sci*, 2004].

Gli isoflavoni di soia hanno anche un effetto antiossidante nei confronti delle LDL, il che, come vedremo più avanti, contribuisce a ridurre il rischio di aterosclerosi. Sono anche in grado di inibire, in una certa misura, la neoformazione di vasi sanguigni il che ostacola la crescita tumorale.

Gli studi clinici

Numerosi studi clinici confermano l'efficacia degli isoflavoni nei disturbi della menopausa e nel 2000 la *North American Menopause Society* ha pubblicato una *Consensus Opinion* secondo la quale:

- 50 mg/die di isoflavoni favoriscono il controllo dell'ipercolesterolemia in presenza di dieta ipolipidica;
- 10 mg/die hanno un effetto antiossidativo sui lipidi;
- 40-80 mg/die permettono il controllo delle vampate;
- 50 mg/die hanno un effetto protettivo sull'osso: [NAMS, *Menopause* 2000]

Una rassegna sugli studi condotti dal 2000 in poi conferma le conclusioni della *Consensus Opinion*. [Xiao et al, *Phytother Res*, 2018]

Una certa variabilità della risposta è probabilmente legata al fatto che solo metà delle donne ha una flora intestinale che metabolizza la daidzeina al equolo, aumentandone di molto l'affinità per il recettore e quindi l'efficacia, ed è in queste donne che il trattamento ha maggiore efficacia [Jou, *Int J Gynaecol Obstet*, 2008].

Impiego terapeutico

Gli isoflavoni di soia appaiono indicati per il trattamento delle vampate di calore, della secchezza vaginale, delle turbe dell'umore, di forme lievi di osteoporosi e per la prevenzione del rischio cardiaco.

La preparazione ottimale risulta essere l'estratto secco titolato al 10 % in isoflavoni, da somministrare in capsule da 350 mg di estratto 2 volte al dì, il che corrisponde a 70 mg di isoflavoni al giorno, con terapia protratta per lunghi periodi.

Il trifoglio rosso

Anche nel comune trifoglio, *Trifolium pratense* Fabaceae sono presenti degli isoflavoni, tra i quali prevalgono quelli metilati, biocanina (62%) e formononetina (20%) ma non mancano genisteina (10%) e daidzeina (9%). Gli isoflavoni metilati vengono però demetilati dalla flora intestinale, il che rende il trifoglio molto simile alla soia.

Le proprietà e gli usi del trifoglio rosso sono quindi sovrapponibili a quelli della soia, anche se sono stati molto meno studiati.

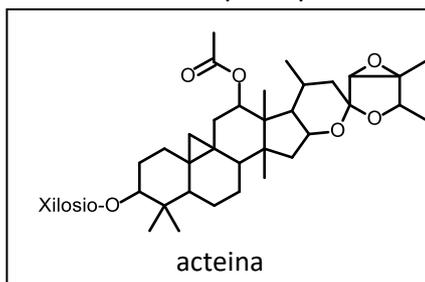
La posologia di 80 mg di isoflavoni al giorno, in due somministrazioni è clinicamente efficace nel ridurre la sintomatologia a breve termine, in particolare le vampate, come confermato da una recente metanalisi [Myers & Vigar, Phytomedicine, 2017].



La cimicifuga

La cimicifuga, *Cimicifuga racemosa* Ranunculaceae (sinonimo *Actaea racemosa*, in inglese *black cohosh*), è una pianta erbacea del Nord America di cui si usa il rizoma. Contiene glicosidi triterpenici come l'acteina e piccole quantità di isoflavoni. Non sono stati individuati i principi attivi e gli studi sono stati condotti solo sull'estratto totale, che non ha mostrato forti proprietà estrogeniche, ma sembra agire per via dopaminergica.

Gli estratti vengono standardizzati sui glicosidi triterpenici.



Studi clinici

Gli studi clinici confermano l'attività sulla sintomatologia vasomotoria, in funzione della dose somministrata: hanno dato risultati positivi gli studi clinici per i quali si è usata la dose corrispondente a 4 mg/die di glicosidi triterpenici (pari a 40 mg di droga) mentre uno studio con solo 2 mg/die ha dato risultati negativi. Il trattamento deve proseguire per almeno 12 settimane. Una rassegna degli studi più recenti trae la seguente conclusione:

When looking at recent data, standardized extracts of black cohosh, such as those approved for use in treatment in many European countries, seem to be safe and effective to decrease vasomotor symptoms.

[Moore et al, J Midwifery Womens Health, 2017]

Tossicità

In passato era sorta qualche preoccupazione per una possibile tossicità epatica, in seguito ad alcuni casi di epatite riferiti all'uso di *Cimicifuga* e nel 2006 il Ministero della Salute aveva sospeso la vendita di prodotti a base di cimicifuga. L'allarme, non molto diverso da quello per il kava, è stato però subito ridimensionato ma si è richiamata l'attenzione sulla qualità dei preparati [Teschke, *Menopause*, 2010]. Oggi i preparati sono liberamente disponibili.

Prodotti

Gli integratori alimentari di seguito riportati sono solo degli esempi, destinati ad esercitare lo spirito critico degli studenti.

Climil-80 (Wassen)

Integratore alimentare

- Isoflavoni di soia 80 mg.
- Estr. di cimicifuga ... 10 mg.

Posologia consigliata: 1 capsula al giorno.

Il dosaggio degli isoflavoni appare corretto ma quello di cimicifuga risulta insufficiente. Benché teoricamente l'associazione tra soia e cimicifuga abbia un senso, in quanto all'effetto ormonale della prima si sommerebbe quello dopaminergico della seconda, non vi è nessuna prova clinica sulla sua reale efficacia clinica.

Menoflavon (Named)

Integratore alimentare

- Estr. secco di *Trifolium pratense* pari a 40 mg di isoflavoni.

Posologia consigliata: 1 compressa al giorno.

Il prodotto monodroga appare corretto.

Neodonna (Bios-Line)

Integratore alimentare

- Isoflavoni di Soia 10 mg
- Isoflavoni di *Trifolium pratense* 2 mg
- Triterpeni da Cimicifuga 0,25 mg
- Passiflora estr. secco 75 mg
- Rusco estr.secco 60 mg

Posologia consigliata: 2-4 compresse al giorno.

Si tratta di un'associazione discutibile. Il trifoglio duplica la soia; la sinergia con cimicifuga non è dimostrata; il debole effetto sedativo della passiflora sembra inutile come pure l'azione capillaroprotettrice del rusco. Comunque tutti i componenti sono fortemente sottodosati.

Remifemin (Omeopiacenza)

Integratore alimentare (in Italia, in altri Paesi è un medicinale)

- Cimicifuga estratto secco standardizzato pari a 1 mg di triterpeni.

Posologia consigliata: 2 compresse al giorno.

Il prodotto monodroga è correttamente formulato, anche se la posologia consigliata appare insufficiente in base agli studi clinici (peraltro condotti per la maggior parte proprio con questo preparato).

Hiperogyn (Madaus)

Integratore alimentare (non più disponibile in Italia)

- Estr. di Cimicifuga pari a 2 mg di triterpeni per capsula.
- Estr. di Iperico pari a 10,5 mcg di ipericina per capsula.

Posologia consigliata: 2 capsule al giorno.

L'associazione è discutibile perché se è vero che la depressione può accompagnare la menopausa è anche vero che si tratta di una patologia grave che va affrontata dallo specialista, a prescindere dalla menopausa. Nel prodotto in questione il titolo dell'iperico è comunque del tutto insufficiente per esercitare un qualsiasi effetto antidepressivo.

Il dosaggio e la posologia per la sola cimicifuga appaiono corretti.