



**Letteratura da tutto il mondo sulla biologia
e la clinica degli isoflavoni del Trifoglio rosso
nel trattamento della menopausa**

Indice

STUDI FARMACOLOGICI

- pag. 1 Attività estrogenica di due estratti standardizzati di Trifoglio rosso per uso su vasta scala nella Terapia Ormonale Sostitutiva
- pag. 2 Caratterizzazione chimica, biologica e valutazione clinica di un prodotto fitoterapico: Studio di fase I. Il Trifoglio rosso come modello
- pag. 3 Effetti degli isoflavoni sulla proliferazione cellulare indotta da 17 β -estradiolo sulla linea cellulare MCF-7 (cancro mammario)
- pag. 4 Farmacocinetica long-term di un estratto di isoflavoni da Trifoglio rosso (*Trifolium pratense*)
- pag. 5 Estratti di Trifoglio rosso come antiossidanti attivi e come functional food

STUDI SUL METABOLISMO OSSEO

- pag. 6 Effetto di una preparazione contenente isoflavoni da Trifoglio rosso e una supplementazione alcalinizzante sul metabolismo osseo di ratti ovariectomizzati
- pag. 8 Effetto degli isoflavoni del Trifoglio rosso sulla densità ossea delle donne in menopausa: uno studio in doppio cieco, randomizzato e contro placebo

STUDI CLINICI SULLA SINTOMATOLOGIA

- novità pag. 9 Efficacia di un estratto da Trifoglio rosso contro placebo nel trattamento della sindrome premenstruale. Studio pilota randomizzato
- novità pag. 10 Miglioramento dei sintomi da ansia e depressione in donne in post-menopausa dopo trattamento con isoflavoni da Trifoglio rosso
- pag. 11 Gli effetti degli isoflavoni del Trifoglio rosso sui sintomi vasomotori, sullo spessore dell'endometrio e sulle concentrazioni degli ormoni della riproduzione in donne in menopausa
- pag. 12 Effetti di un estratto di Trifoglio rosso sull'endometrio e sugli ormoni sessuali in donne in post-menopausa
- pag. 13 L'effetto degli isoflavoni di Trifoglio rosso sui sintomi, sui lipidi e sulla vagina di donne in menopausa: uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo

STUDI SUGLI EFFETTI VASCOLARI

- novità pag. 14 Influenza degli isoflavoni derivati da Trifoglio rosso sul profilo lipidico del plasma nelle donne in post-menopausa
- novità pag. 16 Inibizione dell'angiogenesi e infiammazione mediante l'utilizzo dell'estratto del Trifoglio rosso (*Trifolium pratense* L.)
- pag. 18 Effetto degli isoflavoni da Trifoglio rosso sul profilo lipidico di donne in post-menopausa con un elevato indice di massa corporea
- pag. 19 Estratto di Trifoglio rosso: una possibile fonte per il trattamento simultaneo dei sintomi menopausali e della sindrome metabolica
- pag. 20 Effetti dei fitoestrogeni ottenuti da Trifoglio rosso sulle molecole di adesione aterogeniche in cellule endoteliali umane
- pag. 21 Attivazione della sintesi dell'ossido d'azoto con estratti del Trifoglio rosso in cellule endoteliali umane
- pag. 22 Gli isoflavoni riducono la rigidità delle arterie. Uno studio controllato contro placebo su uomini e donne in menopausa

ISOFLAVONI E ONCOLOGIA

- novità pag. 23 Isoflavoni e rischio di recidiva in donne sopravvissute al tumore al seno: studio epidemiologico
- novità pag. 24 Estrogeni progestinici e cancro ai polmoni nella donna in post-menopausa: analisi a posteriori dello studio clinico della Woman's Health Initiative
- pag. 25 Fitoestrogeni e metabolismo della vitamina D: un nuovo concetto per la prevenzione e la terapia del carcinoma colon-rettale, della prostata e del carcinoma mammario
- pag. 26 Consumo di fitoestrogeni e rischio di tumore all'endometrio
- pag. 27 Fitoestrogeni e rischio di tumore alla tiroide: "San Francisco bay area Thyroid Cancer Study"



Attività estrogenica di due estratti standardizzati di Trifoglio rosso per uso su vasta scala nella Terapia Ormonale Sostitutiva

E. Dornstauder^a, E. Jisa^a, I. Unterrieder^b, L. Krenn^b, W. Kubelka^b, A. Jungbauer^{a*}

^aIstituto di Microbiologia Applicata, Università di Scienze Agrarie,
Muthgasse 18, A - 1190 Vienna, Austria

^bIstituto di Farmacognosia, Università di Vienna, Austria

ABSTRACT

Gli isoflavoni sono le sostanze estrogeniche più potenti che si trovano nell'estratto di Trifoglio rosso.

Gli estratti standardizzati sono stati considerati come alternativa per la Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS).

Le variazioni dovute alla procedura di estrazione, le variazioni stagionali naturali e le modificazioni che hanno origine dalle tecniche agronomiche hanno fino ad ora impedito l'uso su vasta scala di tali prodotti fitochimici. Una migliore procedura di estrazione ed una attenta analisi della materia prima hanno portato ad una preparazione altamente standardizzata con un contenuto medio di isoflavoni pari a circa il 9% (peso secco) determinato da HPLC.

L'attività estrogenica è stata ulteriormente valutata da un sistema di ingegneria genetica su lieviti biplasmidici usando recettori di estrogeno α (ER α) e recettori di estrogeno β (ER β).

È stata ottenuta con questo sistema un'attività estrogenica corrispondente ad una capacità transattivazionale di circa 18 mg di 17 β -estradiolo per g di estratto di Trifoglio per ER α e circa 78 mg di 17 β -estradiolo per g di estratto di Trifoglio per ER β .

La differenza viene spiegata con la maggiore affinità di ER β con gli isoflavoni rispetto a quella osservata per ER α .

Il calcolo della potenza del contenuto di isoflavoni misurato con HPLC ha prodotto una potenza paragonabile a quella sperimentalmente determinata dalla prova biologica.

L'elevato contenuto di isoflavoni e la maggiore potenza transattivazionale di ER β rispetto a ER α rende questi estratti dei candidati interessanti come alternativa alla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS).



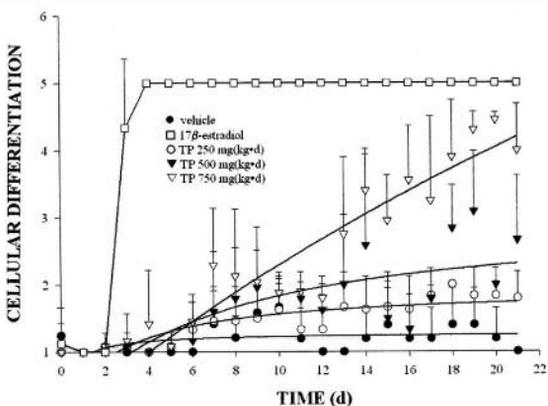
Caratterizzazione chimica, biologica e valutazione clinica di un prodotto fitoterapico: Studio di fase I. Il Trifoglio rosso come modello

C.E. Piersen, N.L. Booth, Y. Sun, W. Liang, J.E. Burdette, R.B. Van Breemen, S.E. Geller, C. Gu, S. Banuvar, L.P. Shulman, J.L. Bolton e N.R. Farnsworth.

UIC/NIH Center for Botanical Dietary Supplements Research, Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Illinois, Chicago IL

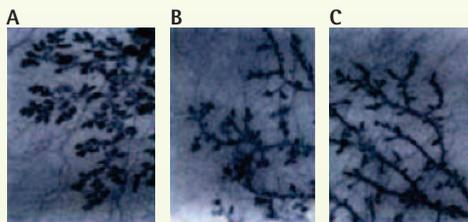
ABSTRACT

I prodotti fitoterapici, se comparati con farmaci mono-componente, sono generalmente preparazioni eterogenee derivate da parti di piante officinali. Questa situazione richiede un approccio particolare al loro studio. Viene perciò richiesto un team multidisciplinare di ricercatori, farmacologi e clinici, per caratterizzare "fitofarmaci" di alta qualità, rigorosamente studiati per sicurezza ed efficacia. Le ricerche su prodotti "botanici" richiedono anche tests sulle materie prime a livello di pesticidi, metalli pesanti, contaminanti che possono essere ritrovati nell'estratto della pianta officinale in conseguenza a modalità più o meno corrette di coltura della stessa. Idealmente un fitofarmaco deve essere standardizzato, sia chimicamente che biologicamente, con tecniche analitiche e bioassays. Questa metodologia prevede misurazioni riproducibili sulla qualità e sull'efficacia raggiungibile dal "fitofarmaco", specialmente per quei composti nei quali il principio o i principi attivi non sono ancora completamente identificati. La sicurezza e la tossicologia devono essere determinate nel principio attivo e nel prodotto sviluppato dalla tecnica farmaceutica con metodi



Differenziazione delle cellule vaginali indotte da estratti di Trifoglio rosso su ratti ovariectomizzati. Gli strisci vaginali sono ottenuti ogni giorno per aspirazione per 21 giorni. I numeri sull'asse y rappresentano una scala numerica che riferisce alla predominanza del tipo di cellule: 1 rappresenta leucociti completamente indifferenziati, 3 la prevalenza di nucleociti, 5 rappresenta una completa corneificazione estrogenica.

in vivo che in vitro. Metodi di determinazione per cromatografia liquida e spettrofotometria di massa possono aiutare a valutare la purezza, la biodisponibilità, la tossicità, il metabolismo e la struttura molecolare degli estratti botanici. I ricercatori clinici devono tenere in conto la complessità della fitomedicina a multicomponenti e adeguarvi i trials clinici.



Istologia di ghiandola mammaria.

I tessuti si riferiscono a ghiandole mammarie di ratti ovariectomizzati trattati con: (B) 750 mg/kg di estratto di Trifoglio rosso, che sono paragonabili a (C) animali trattati con veicolo inerte. Queste immagini non mostrano ramificazioni dei dotti o gemmazioni alveolari caratteristiche del trattamento con 17β-estradiolo (A).

Questa review mette a fuoco considerazioni pratiche sul valore della ricerca farmacologica di base circa la ricerca clinica su fitomedicine. Considerazioni ed esempi sono tratti dall'esperienza degli autori nello studio e nello sviluppo di un estratto standardizzato di Trifoglio rosso proposto per uno studio come farmaco in fase I e fase II. La fase I era pianificata con 4 obiettivi fondamentali: 1-Stabilire la sicurezza in acuto, 2-Definire la farmacocinetica, 3-Definire un range di dosaggio sicuro ed attivo, 4-Selezione la dose più congrua per la fase II. Tutti questi obiettivi sono stati raggiunti.



Effetti degli isoflavoni sulla proliferazione cellulare indotta da 17 β -estradiolo sulla linea cellulare MCF-7 (cancro mammario)

Imhof Marianne, Molzer S., Imhof Martin
Center of Private Clinic and Clinical Studies Med. 19, Vienna, Austria

ABSTRACT

Basandosi su risultati di esperimenti in vitro, in terreni di coltura privi di estrogeno e in assenza di recettori β per gli estrogeni, si è ipotizzato che gli isoflavoni siano in grado di stimolare la proliferazione di una linea cellulare ottenuta da un tumore mammario MCF-7.

In questo studio gli effetti degli isoflavoni sulle cellule MCF-7 sono stati investigati in presenza o in assenza di estrogeno, in normali medium di coltura e anche utilizzando sieri test di donne in post-menopausa supplementati con isoflavoni.

Sono state utilizzate tre concentrazioni di isoflavoni (0.1, 1 e 10 μ mol/l) insieme a livelli crescenti di 17 β -estradiolo (<10 pM, 50, 100 e 500 pM). In seguito, sieri di donne in post-menopausa, supplementate, per due settimane, o con 200 mg

di isoflavoni o con 2 mg di 17 β -estradiolo al giorno o con entrambi, sono stati utilizzati per un test di proliferazione sulla linea cellulare MCF-7. Inoltre, i campioni di cellule MCF-7 sono stati scrinati mediante Gene Chip arrays per il pattern di espressione genica.

A bassi livelli di 17 β -estradiolo, non fisiologici, si evidenzia una scarsa attività degli isoflavoni nell'indurre la proliferazione (Fig. 1A). Al contrario, a livelli di 17 β -estradiolo fisiologici (>20 pM), gli isoflavoni mostrano un'importante attività antiproliferativa che si evidenzia sia nel test di proliferazione (Fig. 1B) sia nel test di trascrizione genica (Fig. 2).

Questi risultati danno un'ulteriore prova dei vantaggi e della sicurezza di utilizzo degli isoflavoni nelle donne in post-menopausa.

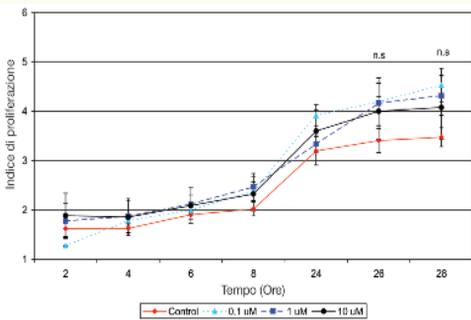


Figura 1A: Effetto degli isoflavoni (concentrazioni crescenti), sulla proliferazione della linea cellulare MCF-7, a livelli non fisiologici (<10 pM) di 17 β -estradiolo.

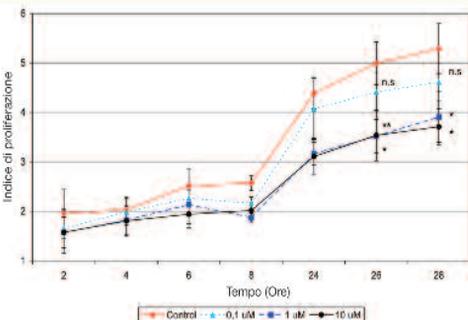


Figura 1B: Effetto degli isoflavoni (concentrazioni crescenti), sulla proliferazione della linea cellulare MCF-7, a livelli fisiologici di 17 β -estradiolo.

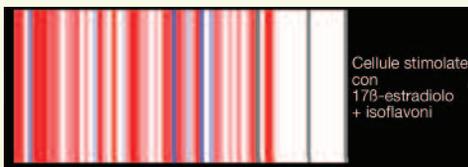
La proliferazione è significativamente inibita.



Figura 2: Analisi di trascrizione genica mediante chip array.

Le bande rosse indicano i geni, coinvolti nella proliferazione cellulare, disattivati.

Le bande bianche e blu indicano i geni, coinvolti nella proliferazione cellulare, attivi.



Farmacocinetica long-term di un estratto di isoflavoni da Trifoglio rosso (*Trifolium pratense*)

Jan Howes,⁽¹⁾ Mark Waring,⁽²⁾ Li Huang, Laurence G., Howes⁽³⁾

(1) Department of Obstetrics and Gynecology, St. George Hospital/UNSW, Kogarah, New South Wales, Australia.

(2) Novogen Limited, North Ryde, New South Wales, Australia.

(3) Department of Clinical Pharmacology, St. George Hospital/UNSW, Kogarah, New South Wales, Australia.

ABSTRACT

Obiettivo: studiare la farmacocinetica degli isoflavoni del Trifoglio dopo somministrazione cronica e acuta.

Disegno dello studio: 14 soggetti, tenuti a dieta a basso contenuto di isoflavoni per 2 settimane, hanno assunto una dose di 80 mg di isoflavoni totali ogni giorno per le successive 2 settimane e sono stati controllati alle 9:00 del mattino. I pazienti erano a digiuno dalla sera precedente l'assunzione della dose prescritta di isoflavoni.

I campioni di sangue sono stati raccolti per 48 ore dopo l'ultima assunzione di isoflavoni. Gli isoflavoni contenuti nei campioni sono stati dosati dal plasma con metodo standardizzato in HPLC.

Risultati: lo studio fornisce la prima dettagliata descrizione della farmacocinetica degli isoflavoni sull'uomo. Studi precedenti avevano già indicato che la Biochanina (B) è largamente convertita in Genisteina (G) e che la Formononetina (F) è convertita in Daidzeina (D).

Questi nuovi dati confermano l'assorbimento nel primo tratto gastro-intestinale già entro 15'. La rapida e quasi completa demetilazione di B e F è

confermata dai dosaggi nel plasma, relativamente bassi per B e F rispetto a G e D nella somministrazione cronica, nonostante B e F nelle compresse superino il 90% degli isoflavoni totali. Le emivite plasmatiche osservate in cronico (13 ore per la Genisteina, 16 ore per la Daidzeina, 17 ore per la Biochanina, 23 ore per la Formononetina) dimostrano la possibilità di mantenere un adeguato dosaggio di isoflavoni con un'unica somministrazione giornaliera.

È interessante notare, dai dati da somministrazione in acuto, che il T_{max} (tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica) per il Trifoglio è nel range 2,8 - 4,1 ore, mentre in letteratura, per l'integrazione con soia, il T_{max} è stato pubblicato essere nell'ordine di 6 - 10 ore. Questo dato sembra essere collegato alla diversa modalità di assorbimento degli isoflavoni, presenti nella soia come coniugati con radicali glicosidici, tali da richiedere una pre-idrolisi enzimatica a livello intestinale, mentre gli isoflavoni del Trifoglio sono presenti come agliconi e quindi subito bio-disponibili.



Estratti di Trifoglio rosso come antiossidanti attivi e come functional food

Kroyer G.T.

Inst. Chem. Eng.Div. Nat. Prod. and Food Chem. Univ. of Technology, Vienna

ABSTRACT

Il trifoglio rosso è una ricca fonte di isoflavoni che viene riportata in letteratura come capace di determinare benefici effetti di tipo estrogenico; peraltro il suo estratto contiene una quantità importante di sostanze polifenoliche che sono conosciute per le loro caratteristiche anti-ossidanti e per le caratteristiche di scavenger di radicali.

La concentrazione in polifenoli totali era significativamente più alta negli estratti di Trifoglio (153 mg/g) rispetto a estratti di soia (18 mg/g). In correlazione al contenuto di polifenoli, misu-

rato con il sistema DPPH, le attività come scavenger di radicali liberi, dei due estratti, si dimostrava significativamente più elevata per l'estratto di Trifoglio (EC₅₀: 0,32 mg/ml ARP: 7) rispetto alla soia (EC₅₀: 1,09 mg/ml ARP: 2).

In considerazione ai benefici effetti nutrizional-fisiologici e promuoventi effetti salutari degli isoflavoni e dei polifenoli, gli estratti di Trifoglio possono essere considerati come potenti anti-ossidanti e cacciatori di radicali e quindi come veri "functional food" in una dieta.

| Campione | Polifenoli totali |
|--------------------|-------------------|
| Trifoglio estratto | 152.5±4.3 |
| Soia estratto | 17.6±0.7 |

| Campione | EC ₅₀ (mg/ml) | EC ₅₀ (mg/mg DPPH) | ARP |
|--------------------|-----------------------------|----------------------------------|-----|
| Trifoglio estratto | 0.32 | 14.0 | 7.1 |
| Soia estratto | 1.19 | 52.2 | 1.9 |

ARP: Potere anti-radicalico

EC₅₀: Dose efficace

DPPH: 2,2-Difenil-1-picridrazile (indicatore di attività antiradicalica)



Effetto di una preparazione contenente isoflavoni da Trifoglio rosso e una supplementazione alcalinizzante sul metabolismo osseo di ratti ovariectomizzati

Kawakita S., Marotta F., Naito Y., Gumaste U., Jain S., Tsuchiya J., Minelli E.
Biokenkyusho Research Laboratory, Shizuola, Japan

ABSTRACT

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare l'effetto combinato di un estratto di Trifoglio rosso contenente isoflavoni titolati e di una supplementazione alcalina sul metabolismo osseo e su alcuni parametri biochimici in un modello sperimentale di menopausa indotta chirurgicamente nel ratto.

I 90 ratti dello studio sono stati suddivisi in 4 gruppi e trattati per 90 giorni alimentati, con dieta non acidificante, al termine dei quali gli animali sono stati sacrificati ed analizzati per differenti parametri:

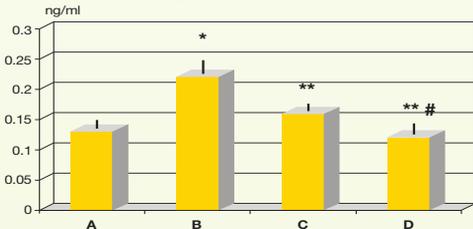
- A) ratti di controllo normali
- B) ratti ovariectomizzati
- C) ratti ovariectomizzati+supplementazione con estratto di Trifoglio rosso (RCE)
- D) ratti ovariectomizzati+supplementazione con estratto di Trifoglio rosso e supplementazione alcalina (RCE+BP)

Risultati:

1) OSTEOCALCINA

I livelli di osteocalcina aumentano in maniera significativa nei ratti ovariectomizzati. Il trattamento con RCE diminuisce questi valori anomali che tornano ai livelli dei ratti di controllo grazie all'ulteriore supplementazione di alcalinizzante.

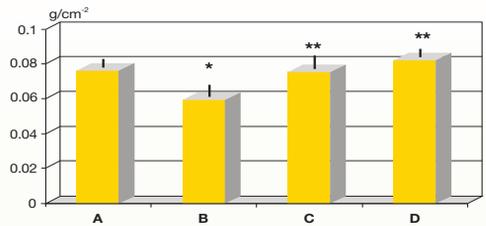
Livelli di Osteocalcina



2) DENSITÀ MINERALE OSSEA

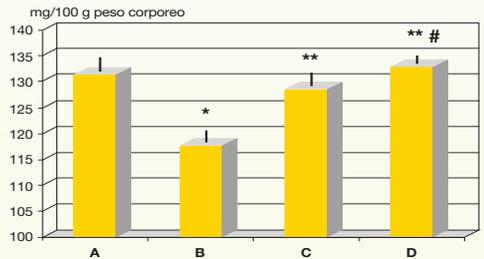
La supplementazione in ratti ovariectomizzati con RCE riduce la perdita di BMD (Densità Minerale Ossea) del 20%. Il trattamento combinato con RCE e BP mostra un ulteriore miglioramento del 9% che non ha però significatività statistica.

Densità Minerale Ossea (BMD)



Il parametro BMC (Contenuto Minerale Osseo) non presenta variazioni significative se considerato come valore assoluto, ma, se calcolato in relazione al peso corporeo, mostra un significativo calo dopo ovariectomia e ritorno ai valori normali dopo trattamento con RCE o RCE + BP.

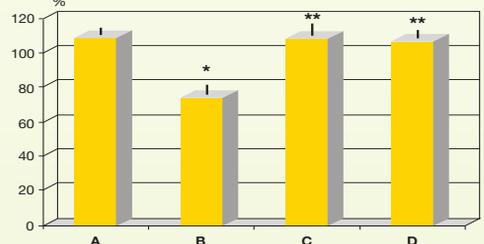
Contenuto Minerale Osseo (BMC)



3) CARICO MECCANICO SUL COLLO FEMORALE

Dopo che i ratti sono stati sottoposti ad ovariectomia si è evidenziata una significativa diminuzione del carico massimo del collo femorale. Il solo trattamento con RCE riporta i valori a quelli dei ratti di controllo. Con una ulteriore supplementazione alcalina i valori rimangono statisticamente equivalenti.

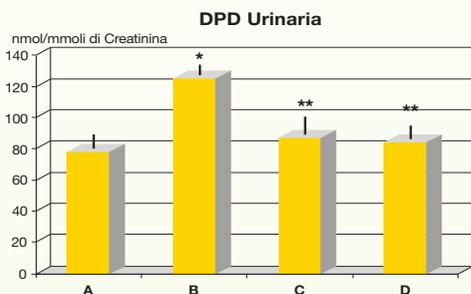
Carico Meccanico sul Collo Femorale



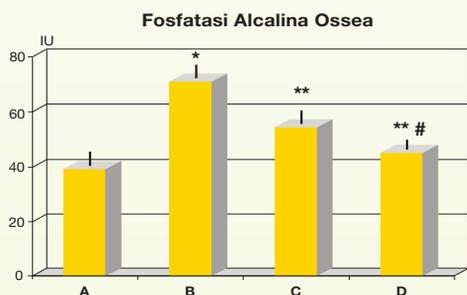
4) TALP (FOSFATASI ALCALINA TOTALE)
BALP (FOSFATASI ALCALINA OSSEA)
DPD (DEOSSIPIRIDINOLINA URINARIA)

I ratti ovariectomizzati hanno mostrato una significativa diminuzione del parametro TALP; tale parametro non viene significativamente modificato dai due trattamenti.

La fosfatasi alcalina ossea (BALP) aumenta dell'80% nei ratti ovariectomizzati; dopo trattamento con RCE o RCE+BP questo incremento si riduce rispettivamente del 15% e 35% (dati entrambi statisticamente significativi).



Da ultimo, i ratti ovariectomizzati mostrano un incremento del 58% di DPD urinaria. Entrambi i trattamenti riportano i valori di DPD a quelli dei ratti di controllo.



Discussione e conclusioni: L'osteoporosi è la più comune patologia metabolica ossea e colpisce dal 20% al 37% della popolazione tra i 55 ed i 64 anni. È noto che gli estrogeni giocano un ruolo molto importante nel metabolismo osseo e proprio nel periodo della menopausa si verifica la massima perdita di massa ossea.

È inoltre ben conosciuto come l'equilibrio acido-base nell'organismo giochi un ruolo importante nella buona salute dell'osso.

In questo studio si è quindi indagato l'effetto di un estratto di Trifoglio rosso assunto da solo o con una supplementazione alcalina in un modello sperimentale di menopausa indotta.

Gli esperimenti effettuati hanno dimostrato che l'estratto di Trifoglio rosso, utilizzato ad un dosaggio equivalente a quello impiegato nella pratica clinica sulla donna, è efficace nel ridurre la perdita di massa ossea attraverso un meccanismo di inibizione del riassorbimento osseo e che l'utilizzo di una supplementazione alcalinizzante aumenta ulteriormente questo effetto protettivo sull'osso.

Una supplementazione integrata (isoflavoni da Trifoglio rosso + sali di bicarbonato) sembra quindi essere un efficace metodo per il trattamento e la prevenzione di patologie quali osteoporosi ed osteopenia.

Effetto degli isoflavoni del Trifoglio rosso sulla densità ossea delle donne in menopausa: uno studio in doppio cieco, randomizzato e contro placebo

C. Atkinson, J.E Compston, N.E Day, M. Dowsett and S.A Bingham

MRC Biostatistic Unit, Institute of Public Health, Cambridge UK and Metabolic Bone Unit, Addenbrooke's Hospital Cambridge UK, Department of Biochemistry Royal Marsden Hospital, London UK

ABSTRACT

Background: una terapia con isoflavoni è stata proposta come alternativa naturale alla terapia ormonale sostitutiva (HRT).

HRT ha dimostrato benefici sull'osso, ma pochi studi su pazienti umani hanno valutato gli effetti degli isoflavoni sull'osso.

Obiettivo: l'obiettivo dello studio era di valutare gli effetti sulla densità ossea di una dose giornaliera di 40 mg di isoflavoni di Trifoglio rosso seguita dalle pazienti per un anno.

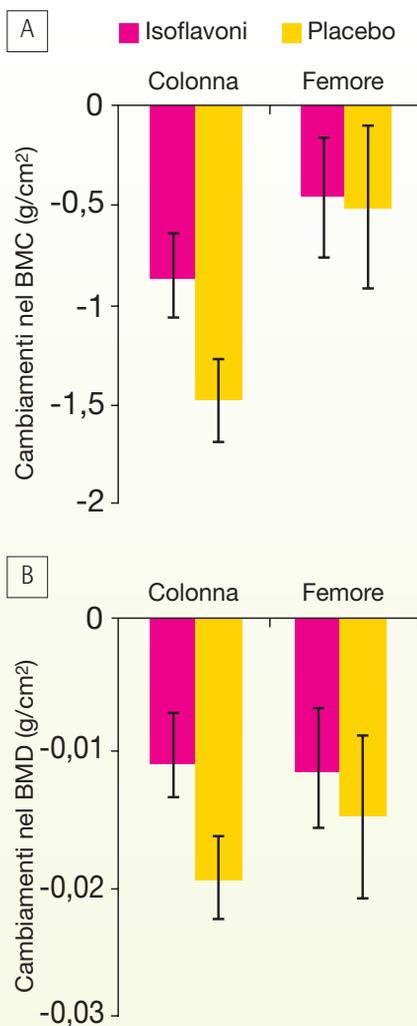
Sono anche stati studiati gli effetti su alcuni markers biochimici, sulla BMC e sulla BMD.

Disegno dello studio: 205 donne tra 49 e 65 anni sono state arruolate in uno studio in doppio cieco, controllato, randomizzato e contro placebo. 177 donne hanno completato lo studio.

La BMC, la BMD, i markers del turnover osseo e la dieta sono stati misurati al tempo zero e dopo 12 mesi.

Risultati: la perdita del contenuto mineralico nella colonna e la densità ossea della stessa erano significativamente ($P=0.04$ e $P=0.03$, rispettivamente) più basse nelle donne che assumevano l'integrazione di isoflavoni del Trifoglio rispetto al gruppo placebo. Non c'erano risultati significativi del trattamento sul femore e sulla sua densità mineralica, né sui markers del riassorbimento osseo o sulla composizione corporea, ma i markers di formazione ossea erano significativamente cresciuti ($P=0.04$ e $P=0.01$, per la fosfatasi alcalina osso-specifica e per l'N-propeptide del collagene di tipo I, rispettivamente) nel gruppo dei trattati rispetto al placebo nelle donne in post-menopausa. Ulteriori interazioni tra trattamento e altre situazioni connesse con la menopausa non erano significative.

Conclusioni: questi dati suggeriscono che, vista la riduzione della perdita di massa ossea della colonna vertebrale riferibile all'estratto di Trifoglio, gli isoflavoni hanno un potenziale effetto protettivo sulla colonna delle donne in peri-menopausa e in menopausa.



Media delle variazioni del BMC e del BMD della colonna e del femore dopo un anno di trattamento.

Gruppo Isoflavoni = 77

Gruppo placebo = 81



Efficacia di un estratto da Trifoglio rosso contro placebo nel trattamento della sindrome premestruale. Studio pilota randomizzato

S. Taher, A. Cahill, J. Eliahoo, M. Calvin, C. Rotheron, N. Panay
West London Menopause and PMS centre, Queen Charlotte's Chelsea Hospital, Imperial College, London, UK

novità

ABSTRACT

Premessa: la sindrome premestruale (PMS) è una combinazione di sintomi fisici, psicologici e comportamentali che si presentano ad intervalli regolari mensili, solitamente in corrispondenza della settimana precedente il ciclo mestruale. Gli isoflavoni del Trifoglio rosso sono fenoli eterociclici, presenti in natura, aventi una struttura simile agli estrogeni 100-1000 volte più deboli dell'estradiolo e hanno la capacità di legarsi al recettore estrogenico e di esercitare un'azione parzialmente agonista/antagonista degli estrogeni.

L'obiettivo di questo studio consisteva nel confrontare e valutare efficacia e sicurezza di 40 mg di isoflavoni (P-07) contro placebo nella riduzione dei sintomi della sindrome premestruale mediante l'utilizzo di un diario standardizzato dei sintomi (ESAm_{max}).

Metodi: 39 pazienti sono state assegnate casualmente al gruppo placebo o, in alternativa, al gruppo sottoposto ad una terapia attiva a base di 40 mg di isoflavoni (equivalenti ad una pastiglia al giorno) secondo un codice di randomizzazione predeterminato, in un protocollo in doppio cieco.

Risultati: nel gruppo che ha assunto isoflavoni del Trifoglio rosso è emersa una differenza significativa tra i valori medi e totali ESAm_{max} (punteggio medio relativo ai tipici sintomi premestruali) misurati prima dell'inizio e al termine del trattamento (riduzione dei sintomi del 36,2%) P=0.03.

Nel gruppo placebo è stata registrata una moderata differenza tra i valori medi e totali ESAm_{max} all'inizio e al termine del trattamento (riduzione dei sintomi del 23,2%) P=0,03.

La tabella riassume i valori medi ESAm_{max} relativi a ciascun sintomo prima e dopo la terapia, sia per il gruppo placebo, sia per il gruppo trattato con gli isoflavoni del Trifoglio rosso.

Gruppo del Trifoglio rosso:

si evidenzia una differenza significativa nel valore medio ESAm_{max} prima e dopo il trattamento in relazione ad alcuni sintomi singoli quali: gonfiore, stanchezza e pianto. (P= 0,04-0,04-0,07 rispettivamente).

Gruppo placebo: non sono state rilevate differenze significative nei valori medi ESAm_{max} nel confronto pre- e post-trattamento in relazione ai sintomi presi in esame.

Confronto tra i due gruppi: emerge una differenza molto importante tra i due gruppi nel confronto tra le riduzioni dei valori misurati all'inizio e al termine del trattamento (P=0,01).

Sintomi fisici vs. psicologici: confrontando il valore totale ESAm_{max} relativo ai sintomi fisici (gonfiore, stanchezza, mal di testa e sensibilità del seno) con quelli psicologici (irritabilità, sbalzi di umore, ansia, depressione, insonnia e crisi di pianto) si è registrata una riduzione più marcata dei sintomi psicologici rispetto a quelli fisici, pari al 34% nel gruppo trattato con gli isoflavoni del Trifoglio rosso, e al 18% nel gruppo placebo.

Conclusioni: questi risultati dimostrano che l'assunzione di una combinazione di isoflavoni estratti dal Trifoglio rosso ha determinato una riduzione significativa di alcuni sintomi premestruali, in particolare di quelli psicologici.

| | | Gruppo Trifoglio rosso | | | Gruppo placebo | | | P Value * |
|----|------------------------|------------------------|----------------|-----------|----------------|----------------|-----------|-----------|
| | | Pre-treatment | Post treatment | P Value § | Pre-treatment | Post treatment | P Value † | |
| 1 | Irritabilità | 16 | 11,5 | 0,18 | 15 | 11,1 | 1 | 0,83 |
| 2 | Affaticamento | 18,88 | 13,8 | 0,04 | 22,49 | 14,8 | 1 | 0,57 |
| 3 | Alterazione dell'umore | 12,3 | 12,9 | 1 | 12,8 | 8,87 | 0,18 | 0,14 |
| 4 | Gonfiore | 12,7 | 6,68 | 0,04 | 16,3 | 9,86 | 0,5 | 0,96 |
| 5 | Ansia | 15,4 | 9,01 | 0,07 | 10,1 | 8,29 | 0,29 | 0,16 |
| 6 | Depressione | 11,7 | 8,13 | 0,07 | 12 | 9,29 | 0,18 | 0,89 |
| 7 | Tensione mammaria | 11,4 | 12,5 | 0,5 | 12,8 | 8,29 | 0,5 | 0,4 |
| 8 | Mal di testa | 9,81 | 4,98 | 0,18 | 11,8 | 6,72 | 0,73 | 0,45 |
| 9 | Insonnia | 12,1 | 7,86 | 0,29 | 10,5 | 4,76 | 0,29 | 0,79 |
| 10 | Crisi di pianto | 10,8 | 6,43 | 0,007 | 10,2 | 9,38 | 1 | 0,01 |

* p value for comparing red clover and placebo group

† p value for comparing pre and post treatment median scores in placebo group

§ p value of comparing pre and post treatment scores in red clover group

Miglioramento dei sintomi da ansia e depressione in donne in post-menopausa dopo trattamento con isoflavoni da Trifoglio rosso

Lipovac M., Chedraui P., Gruenhut C., Gocan A., Stammler M., Imhof M.
Division of Obstetrics and Gynecology General Teaching Hospital Korneuburg, Austria

novità

ABSTRACT

Introduzione: la depressione, l'ansia e i disturbi dell'umore sono malattie frequenti e molto debilitanti, con importanti conseguenze personali, sociali ed economiche.

Nelle donne, il periodo delle peri- e post-menopausa è ricco di situazioni stressogene (familiari, sociali, lavorative, problemi di salute, economici e sessuali). Questo può provocare un significativo aumento dei disturbi dell'umore. Inoltre, la sindrome climaterica è direttamente correlata a un aumento dei disturbi di ansia e depressione.

Più del 70% delle donne in peri-menopausa presenta crisi di pianto frequenti e irritabilità; inoltre più del 60% delle donne in post-menopausa lamenta ansia, depressione e perdita di memoria.

Per il trattamento dei sintomi legati alla peri- e post-menopausa è sempre maggiore l'interesse verso l'utilizzo di fitoestrogeni, che, sebbene meno potenti delle classiche Terapie Ormonali Sostitutive, sono in grado di agire selettivamente e positivamente su organi quali vagina, cervello e tessuto osseo senza agire su utero e seno.

I fitoestrogeni ottenuti dal Trifoglio rosso si sono dimostrati molto efficaci nel gestire i classici problemi legati alla menopausa (vampate, impoverimento del tessuto osseo, secchezza vaginale e problematiche cardiovascolari) con un ottimo profilo di sicurezza. A oggi, gli effetti degli isoflavoni sui disturbi dell'umore devono ancora essere studiati a fondo.

Lo scopo di questo studio è stato, quindi, quello di valutare gli effetti degli isoflavoni del Trifoglio rosso sui sintomi legati ad ansia e depressione in donne in post-menopausa.

Metodi: 113 pazienti sono state reclutate per questo studio con i seguenti criteri di inclusione:

- stato di menopausa da almeno 12 mesi,
- età superiore a 40 anni,
- sintomi menopausali evidenti (indice di Kupperman >15)
- nessun trattamento con TOS.

Le donne sono state randomizzate ed assegnate ai due gruppi di studio per ricevere 80 mg di isoflavoni o un placebo, per un periodo di 90 giorni. Dopo 7 giorni di wash-out è stato effettuato un cross-over per ulteriori 90 giorni.

I sintomi legati ad ansia e depressione sono stati misurati al tempo zero, a 90 e 187 giorni, utilizzando la scala di valutazione HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) e la scala SDS (Self rating Depression Scale).

Risultati: dopo aver ricevuto 80 mg di isoflavoni da Trifoglio rosso, i valori delle scale HADS e SDS sono diminuiti in maniera significativa: 76,9% di riduzione per la scala HADS e 80,6% per la scala SDS. Il trattamento con placebo ha portato a una diminuzione del 21,7% sulle due scale esaminate.

Conclusioni: gli isoflavoni del Trifoglio rosso sono in grado di ridurre i sintomi da ansia e depressione in donne in post-menopausa.

Valori HADS e SDS

| | Valore To | Placebo | Isoflavoni Trifoglio rosso |
|--|--------------------------|---------------|----------------------------|
| THE HOSPITAL ANXIETY AND DEPRESSION SCALE (HADS) | | | |
| Ansia | 9.98 ± 4.68 ^a | 8.05 ± 4.76* | 2.40 ± 2.53*.† |
| Depressione | 6.91 ± 4.02 | 5.23 ± 3.65* | 1.50 ± 2.06*.† |
| HADS totale | 16.89 ± 8.45 | 13.28 ± 8.00* | 3.91 ± 4.26*.† |
| THE ZUNG'S SELF RATING DEPRESSION SCALE (SDS) | | | |
| SDS totale | 12.24 ± 7.39 | 9.57 ± 7.01* | 2.37 ± 3.97*.† |

^a Media ± dev. stand. | * p < 0.001 contro To | † p < 0.001 contro placebo

Gli effetti degli isoflavoni del Trifoglio rosso sui sintomi vasomotori, sullo spessore dell'endometrio e sulle concentrazioni degli ormoni della riproduzione in donne in menopausa

L.B. Nachtigall, R. Fenichel, L. La Grega,

W.W. Lee and L. Nachtigall Endocrinology, St. Elizabeth's Medical Center/Tufts University School of Medicine, Boston MA, Ob/Gyn, NYU School of Medicine, New York NY

ABSTRACT

Almeno l'85% delle donne americane soffre di sintomi collegabili alla menopausa ed al calo degli estrogeni in circolo. In questi ultimi anni si è verificata una forte richiesta di alternative sicure agli estrogeni per trattare i sintomi da deficit estrogenico. Gli isoflavoni sono stati indagati per intervenire oltre che sulla sintomatologia anche per la protezione da tumori, per la protezione cardio-vascolare e per il metabolismo osseo, poiché esiste una favorevole epidemiologia al riguardo nelle popolazioni asiatiche con diete ricche di isoflavoni. In questo studio, il primo effettuato negli USA, inteso a valutare la sicurezza e l'efficacia di isoflavoni del Trifoglio rosso, sono stati monitorati i sintomi menopausali ed è stato valutato l'impatto endocrino misurando nel siero delle pazienti i livelli di estradiolo, FSH, SHBG e lo spessore dell'endometrio con ultrasuoni per via transvaginale al tempo zero e dopo due mesi di terapia con isoflavoni.

32 donne in post-menopausa sintomatiche hanno assunto 40 mg. di isoflavoni per 2-3 mesi.

La frequenza delle vampate diminuiva del 56%, da una media 8,1 vampate al giorno nella settimana To, senza terapia, fino a 3,6 vampate al giorno dopo 8 settimane di terapia ($p < 0.001$). Usando una scala 0-3 per rappresentare l'intensità delle vampate e della ipersudorazione notturna, il valore medio delle pazienti diminuiva da 2,1 a 1,2 per il primo parametro e da 1,9 a 0,89 per il secondo ($p < 0,001$ To/T 2 mesi).

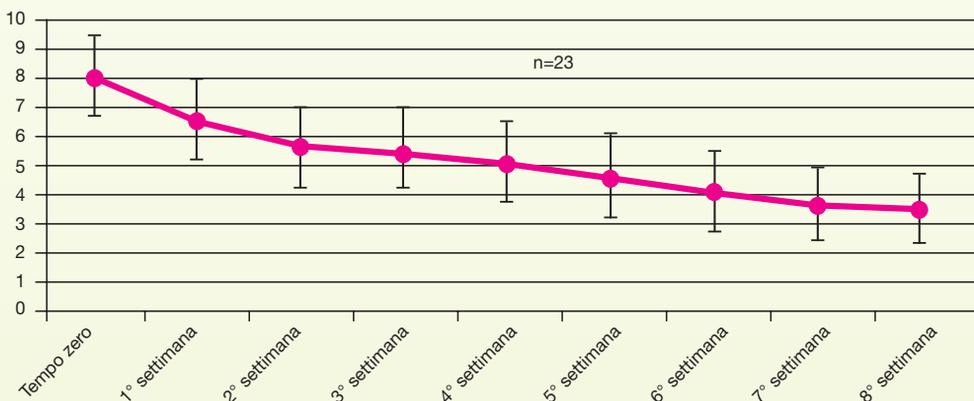
Lo spessore dell'endometrio non cambiava significativamente (2,4 a To e 2,8 a T 2 mesi).

Non si determinavano variazioni significative nei dosaggi dei parametri del siero (Colesterolo totale, LDL, HDL, glucosio, estradiolo, SHBG, FSH).

Non si sono presentati effetti indesiderabili.

I parametri ematologici, la funzionalità epatica, gli elettroliti, l'azoto ureico (BUN) e la creatinina nei 2 mesi di controllo sono rimasti nella norma e senza variazioni.

Media delle vampate nelle 24 ore



Effetti di un estratto di Trifoglio rosso sull'endometrio e sugli ormoni sessuali in donne in post-menopausa

Imhof M., Gocan A., Reithmayr F., Lipovac M., Schimitzek C., Chedraui P., Huber J.
Division of Obstetrics and Gynecology, University of Vienna, Vienna, Austria

ABSTRACT

Per valutare gli effetti di un estratto di Trifoglio rosso (MF11RCE) su alcuni selezionati ormoni sessuali e sull'endometrio in donne in post-menopausa, 109 donne in post-menopausa con un'età \geq a 40 anni sono state randomizzate e assegnate a uno dei due gruppi sperimentali: 2 capsule di MF11RCE (80 mg di isoflavoni) al giorno per un periodo di 90 giorni o placebo.

Dopo un periodo di wash-out di sette giorni, i trattamenti per i due gruppi sono stati invertiti per altri 90 giorni di studio.

L'analisi di tutti i dati ha dimostrato che la supplementazione con MF11RCE rispetto al placebo, aumenta in maniera significativa i livelli di testosterone nel plasma nelle donne in postmenopausa e diminuisce lo spessore endometriale; i livelli di estradiolo rimangono inalterati.

Il dato riguardante l'aumento di testosterone nel

siero è interessante per quanto riguarda le condizioni legate alla menopausa. I livelli di testosterone circolante e di pre-androgeni scendono con l'età e continuano a scendere fino al 50% prima dell'inizio della menopausa se confrontati con i livelli di una donna di 20 anni. È evidente, però, che il declino dei livelli di androgeni gioca un ruolo significativo nella sintomatologia legata alla menopausa e alla qualità della vita della donna. Il testosterone infatti ha un forte effetto sull'umore e sulla stato mentale della donna, probabilmente attraverso interazioni con vari neurotrasmettitori ed è associato a una minore incidenza di ansietà e depressione. Da ricordare che il rischio di depressione triplica nelle donne in perimenopausa.

La riduzione dello spessore endometriale osservata sperimentalmente fornisce un'ulteriore prova del sicuro utilizzo di isoflavoni in termini di iperplasia endometriale.

| | Prima del trattamento con MF11RCE (dato \pm DS) | Dopo il trattamento con MF11RCE (dato \pm DS) | Cambiamento % |
|--------------------------|---|---|---------------|
| Testosterone (ng/ml) | 0,54 \pm 0,26 | 0,66 \pm 0,29 | 22,12 |
| Spessore endometrio (mm) | 3,8 \pm 1,9 | 3,2 \pm 1,5 | -14,69 |

Tabella 1: Variazione nei livelli di testosterone e nello spessore dell'endometrio, dopo trattamento (90 giorni) con MF11RCE.

L'effetto degli isoflavoni di Trifoglio rosso sui sintomi, sui lipidi e sulla vagina di donne in menopausa: uno studio randomizzato, in doppio cieco e contro placebo

L.A. Hidalgo, P.A. Chedraui, N. Morocho, S. Ross e G. San Miguel

Foundation for Health and Well Being in the Climacteric 'FUCLIM': Guayaquil, Ecuador, and Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador

ABSTRACT

Background: i risultati inattesi dello studio Women's Health Initiative hanno ridotto l'uso della HRT convenzionale, modificando la considerazione sulla stessa sia degli specialisti che delle pazienti e aumentando l'interesse per opzioni alternative.

Obiettivi: valutare gli effetti degli isoflavoni contenuti nel Trifoglio rosso (*Trifolium pratense*) sui sintomi, lipidi e vagina di donne in menopausa.

Metodi: 60 donne in menopausa (età superiore ai 40 anni) che non usavano HRT, con un indice di Kupperman maggiore o eguale a 15 sono state randomizzate in doppio cieco per ricevere 80 mg di isoflavoni da Trifoglio di un prodotto in commercio o un placebo per 90 giorni. Successivamente, dopo un periodo di 7 giorni di wash out le pazienti hanno ricevuto il trattamento alternativo per altri 90 giorni.

Valutazioni sintomatologiche con indice di Kupperman, dosaggi ematici e prelievi citologici vaginali sono stati effettuati al tempo zero, dopo 90 giorni e dopo 180 giorni.

Risultati: 53 donne (83,3%) hanno completato la ricerca. L'età media era di $51,3 \pm 3,5$ anni.

Non si riscontrava nessun effetto significativo su

BMI, peso corporeo e pressione arteriosa in nessuna fase di trattamento. Il punteggio dell'indice di Kupperman diminuiva significativamente dopo ogni trattamento, comunque in maniera più importante nel gruppo trattato con Trifoglio rispetto al gruppo placebo (Baseline: $27,2 \pm 7,7$; dopo isoflavoni: $5,9 \pm 3,9$; dopo placebo: $20,9 \pm 5,3$ $p < 0,05$).

L'integrazione con Trifoglio rosso riduceva quindi in entità significativa la sommatoria dei sintomi menopausali e aveva un effetto positivo sulla vagina come quantificato dall'aumento di tutti gli indici da tampone vaginale: percentuale di cellule squamose con picnosi nucleare, con acidofilia citoplasmatica (indice di corneificazione) e percentuale di cellule basali (indice di maturazione).

Diminuivano anche i valori del colesterolo totale, dell'LDL-colesterolo e dei trigliceridi, solo quest'ultimo parametro in maniera significativa rispetto al gruppo placebo.

Conclusioni: comparando al placebo un'integrazione di isoflavoni del Trifoglio rosso in donne in post-menopausa, il trattamento riduceva in maniera significativa i sintomi e dimostrava effetti positivi sulla vagina e sui livelli dei trigliceridi.

Influenza degli isoflavoni derivati da Trifoglio rosso sul profilo lipidico del plasma nelle donne in post-menopausa

Milan M. Terzic et al.

Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, University of Belgrade, Serbia

novità

ABSTRACT

Introduzione: la menopausa, con il suo ben noto profilo ormonale, è associata a cambiamenti sfavorevoli del metabolismo, specialmente riguardanti i livelli di lipoproteine e colesterolo nel plasma.

Queste alterazioni dannose per l'organismo contribuiscono allo sviluppo di patologie arteriose e aumentano il rischio di infarto miocardico nel periodo della post-menopausa.

Diverse ricerche scientifiche hanno esaminato gli effetti degli isoflavoni sui valori lipidici nel plasma, nelle donne in post-menopausa. Nonostante i risultati di queste ricerche fossero sempre stati promettenti, alcuni dati erano meno convincenti.

Oggi è stato riconosciuto che gli isoflavoni svolgono un ruolo molto utile nel controllare il profilo lipidico. Considerando che il Trifoglio rosso contiene un'elevata percentuale di isoflavoni, l'obiettivo di questo studio consisteva nell'esaminare gli effetti degli isoflavoni estratti da Trifoglio rosso sui livelli dei lipidi nelle donne in post-menopausa.

Metodi: nello studio sono state coinvolte 40 donne in post-menopausa, in stato di buona salute, con età media di 56 anni. Le pazienti sono state suddivise in due gruppi: 22 sono state assegnate ad una terapia a base di isoflavoni del Trifoglio rosso, le restanti 18 componevano il gruppo di controllo.

Il colesterolo totale, le frazioni di colesterolo (HDL-LDL) e i trigliceridi, delle donne appartenenti ai due gruppi, sono stati misurati prima del trattamento e ad intervalli di 4 mesi, nel corso dell'intera terapia, della durata complessiva di 12 mesi.

Risultati: i risultati dei parametri biochimici nel plasma, presentati come valori medi nella tabella, mostrano che il livello dei trigliceridi è sceso drasticamente rispetto alle rilevazioni iniziali, dopo 12 mesi di terapia nel gruppo che aveva assunto gli isoflavoni da Trifoglio rosso ($t_{12\text{mesi}}=1.686$). Al contrario, non sono state registrate variazioni importanti, nel corso dello studio, nel gruppo di controllo. I valori medi di colesterolo totale nel gruppo esaminato sono scesi significativamente dopo i primi 4 mesi di terapia, e sono rimasti a livelli decisamente bassi anche dopo 8 e 12 mesi di trattamento a confronto del gruppo di controllo ($t_{4\text{mesi}}=-3,190$, $t_{8\text{mesi}}=-2,068$, $t_{12\text{mesi}}=-2,288$). Riduzioni importanti nei valori medi del colesterolo LDL sono stati registrati dopo 4,8 e 12 mesi di terapia ($t_{4\text{mesi}}=-2,015$, $t_{8\text{mesi}}=-2,295$, $t_{12\text{mesi}}=-2,230$). I livelli medi del colesterolo HDL, nel gruppo trattato con i fitoestrogeni e nel gruppo di controllo all'inizio dello studio, non presentavano differenze significative ($t=-0,244$). Tuttavia, dopo 4, 8 e 12 mesi di terapia, i valori medi relativi al colesterolo HDL erano cresciuti note-

| | Trigliceridi (mmol/L) | | | Colesterolo totale (mmol/L) | | |
|----------------|-----------------------|------------------|---------|-----------------------------|------------------|---------|
| | Gruppo fitoestrogeni | Gruppo controllo | P-value | Gruppo fitoestrogeni | Gruppo controllo | P-value |
| T ₀ | 1.75 ± 0.50 | 1.73 ± 0.37 | 0.891 | 5.62 ± 0.45 | 5.55 ± 0.40 | 0.005 |
| 4 mesi | 1.69 ± 0.42 | 1.75 ± 0.50 | 0.689 | 4.87 ± 0.40 | 5.54 ± 0.30 | 0.003 |
| 8 mesi | 1.60 ± 0.38 | 1.75 ± 0.35 | 0.219 | 4.96 ± 0.45 | 5.57 ± 0.50 | 0.045 |
| 12 mesi | 1.55 ± 0.37 | 1.75 ± 0.36 | 0.099 | 4.92 ± 0.30 | 5.65 ± 0.45 | 0.028 |

HDL, high-density lipoprotein; LDL, low-density lipoprotein.

volmente nel gruppo trattato con i fitoestrogeni ($P < 0,05$) rispetto al gruppo di controllo ($t_{4\text{mesi}} = 2,393$, $t_{8\text{mesi}} = 2,353$, $t_{12\text{mesi}} = 2,353$). Non sono stati riportati effetti collaterali.

Conclusioni: l'assunzione di fitoestrogeni da Trifoglio rosso ha dimostrato di esercitare un effetto benefico sul profilo lipidico nelle donne in post-menopausa. Inoltre, i fitoestrogeni estratti dal Trifoglio rosso non comportano effetti collaterali e si possono considerare sicuri. Infine, tutte le pazienti si sono dichiarate soddisfatte del trattamento a cui sono state sottoposte.

| LDL (mmol/L) | | | HDL (mmol/L) | | |
|----------------------|------------------|---------|----------------------|------------------|---------|
| Gruppo fitoestrogeni | Gruppo controllo | P-value | Gruppo fitoestrogeni | Gruppo controllo | P-value |
| 3.38 ± 0.40 | 3.11 ± 0.50 | 0.157 | 1.47 ± 0.23 | 1.50 ± 0.40 | 0.808 |
| 2.87 ± 0.32 | 3.14 ± 0.45 | 0.051 | 1.78 ± 0.36 | 1.50 ± 0.36 | 0.022 |
| 2.84 ± 0.40 | 3.12 ± 0.34 | 0.027 | 1.76 ± 0.41 | 1.48 ± 0.30 | 0.024 |
| 2.79 ± 0.43 | 3.10 ± 0.42 | 0.032 | 1.75 ± 0.38 | 1.51 ± 0.20 | 0.024 |



Inibizione dell'angiogenesi e infiammazione mediante l'utilizzo dell'estratto del Trifoglio rosso (*Trifolium pratense* L.)

L. Krenn, D.H. Paper

Department of Pharmakognosie, University of Vienna, Austria

novità

ABSTRACT

Nel corso dell'ultimo decennio gli estratti vegetali contenenti fitoestrogeni vengono sempre più impiegati come alternativa alla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) nel trattamento dei disturbi della menopausa. Inoltre, studi effettuati su animali, studi clinici e osservazioni epidemiologiche hanno indicato un potenziale dei fitoestrogeni nella prevenzione di alcune "patologie occidentali", quali aterosclerosi, disturbi cardiovascolari, osteoporosi e diverse tipologie di tumore.

Il Trifoglio rosso, contenente principalmente formononetina e biochanina A, ha suscitato sempre maggiore interesse della comunità scientifica.

Nel corso degli ultimi anni, è diventato sempre più evidente che l'angiogenesi rappresenta un importante fattore nella patogenesi di diverse malattie conosciute come "patologie occidentali", in quanto incidono prevalentemente nei Paesi occidentali più industrializzati.

Queste patologie, quali aterosclerosi, artrosi, osteomielite, cancro, ipertensione polmonare primaria, retinopatia diabetica, ovaio policistico, ecc. si presentano anche nella donna successivamente alla menopausa. Nel corso dello sviluppo delle "patologie occidentali", l'angiogenesi costituisce un fattore importante. Di conseguenza, le strategie anti-angiogeniche stanno acquisendo

sempre più importanza nel trattamento e nella prevenzione delle patologie croniche.

Ad oggi, gli estratti del Trifoglio rosso non erano mai stati studiati per il loro potenziale di inibire l'angiogenesi. Per questo motivo, in questo studio, è stata sperimentata l'efficacia dell'estratto di Trifoglio rosso (RCE) nell'inibire l'angiogenesi mediante due test differenti sulla membrana coroallantoica (CAM) del pollo (CAM assay e HET-CAM assay).

L'effetto dell'estratto è stato confrontato con i suoi singoli componenti isoflavonici: Daidzeina, Genisteina, Biochanina A e Formononetina.

Nel CAM assay (Fig. 1) l'effetto antiangiogenico più marcato è stato osservato con la Daidzeina (punteggio $P = 1.2$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$) RCE-estratto completo ($P=1.0$ a $250 \mu\text{g}/\text{pellet}$) e genisteina ($P=1.0$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$), che hanno dimostrato un'attività pari a quella della talidomide, uno dei controlli positivi angiogenici.

L'azione della Biochanina A è risultata debole ($P=0.7$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$) ma pur sempre superiore a quella della suramina, farmaco antineoplastico inibente i vari fattori di crescita, utilizzata come secondo controllo positivo ($P=0.5$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$). Non è stato registrato alcun effetto relativo alla Formononetina ($P=0.4$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$) nè per l'agarosio ($P=0.1$ a $50 \mu\text{g}/\text{pellet}$) utilizzato come controllo negativo.

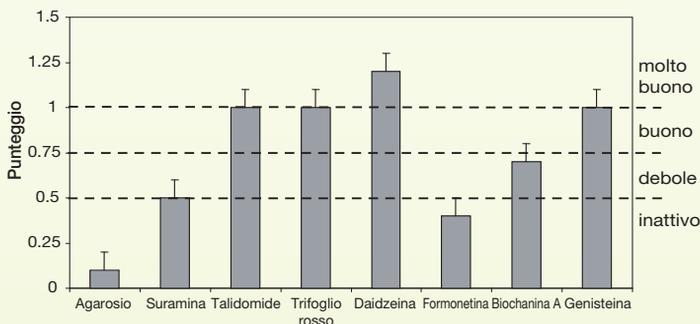


Figura 1: Effetto antiangiogenico (CAM-assay) di un estratto di Trifoglio rosso, isoflavoni e controllo positivo.

L'effetto antiangiogenico positivo dell'RCE fa intendere che non solo la daidzeina e la Genisteina sono attive nell'RCE, poiché i due componenti sono stati individuati soltanto in quantità ridotte. Secondo le analisi HPLC 250 µg di RCE contengono solamente 1,125 µg di Daidzeina e 0,425 µg di Genisteina. Poiché i componenti principali, quali Biochanina A e Formononetina, sono rimasti inattivi o deboli, ovviamente altri componenti devono aver contribuito all'attività. Questi risultati evidenziano che, nell'impiego farmacologico di estratti vegetali, gli effetti aggiuntivi svolgono un ruolo molto importante. Inoltre, grazie alla metabolizzazione della Formononetina in Daidzeina e della Biochanina A in Genisteina, eventi successivi all'ingestione dell'estratto di Trifoglio rosso, è da prevedere un pronunciato effetto antiangiogenico.

Nell'HET-CAM assay (Fig.2) (test impiegato per valutare la capacità irritante delle sostanze) l'effetto antinfiammatorio della Daidzeina e della Genisteina (inibizione (I) : 76% a 50 µg/pellet), era praticamente equivalente all'effetto del controllo positivo di idrocortisone (I=85% a 50 µg/pellet) allo stesso dosaggio. La Biochanina A (I= 69% 50 µg/pellet), e la RCE si sono dimostrate leggermente meno attive (I=65% a 50 µg/pellet).

In modo simile al CAM-assay, la Formononetina

(I=37% a 50 µg/pellet) è rimasta inefficace.

Questi risultati mostrano il potenziale del Trifoglio rosso come inibitore dell'infiammazione cronica. Gli isoflavoni Daidzeina, Genisteina e Biochanina A sembrano essere i responsabili di questo effetto.

Ad ogni modo, l'attività dell'estratto di Trifoglio rosso è più potente di quella dei singoli isoflavoni.

Conclusioni: studi clinici dimostrano che i trattamenti antiangiogenici, effettuati con singole molecole antiangiogeniche, sono più difficoltosi di quanto atteso e una monoterapia, a base di un singolo inibitore di angiogenesi, potrebbe non essere sufficiente a combattere la moltitudine di fattori angiogenetici coinvolti nello sviluppo di patologie dipendenti dall'angiogenesi. Per questo motivo potrebbe essere utile sviluppare estratti vegetali che contengano più componenti antiangiogeniche attive aventi diverse modalità di azione.

I risultati di questo studio indicano che l'estratto di Trifoglio rosso – oltre al classico utilizzo nel trattamento dei disturbi della menopausa – potrebbe rivelarsi adatto come agente per la prevenzione delle patologie dipendenti dall'angiogenesi. I dati, inoltre, suggeriscono una nuova visione delle modalità di azione dell'estratto del Trifoglio rosso.

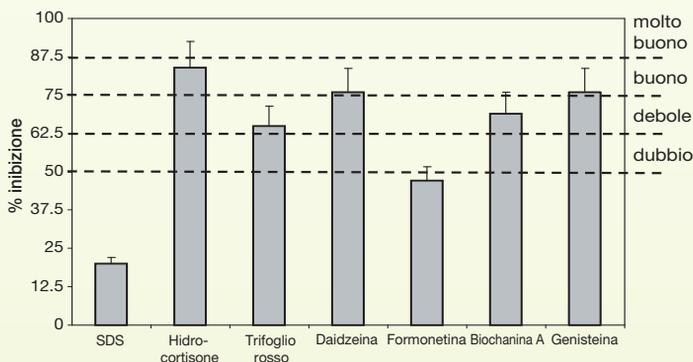


Figura 2: Effetto anti-infiammatorio (HET-CAM-assay) di un estratto di Trifoglio rosso, isoflavoni e controllo positivo.



Effetto degli isoflavoni da Trifoglio rosso sul profilo lipidico di donne in post-menopausa con un elevato indice di massa corporea

Chedraui P., San Miguel G., Hidalgo L., Morocho N., Ross S.
Institute of Biomedicine, Facultad de Ciencias Medicas, Universidad Catolica de Guayaquil, Ecuador

ABSTRACT

Diversi dati epidemiologici indicano che il rischio cardiovascolare aumenta nel periodo menopausale, una situazione direttamente correlata ad un aumento della sindrome metabolica.

È stato inoltre precedentemente riportato che l'obesità gioca un ruolo centrale come fattore di rischio per l'insorgenza della sindrome metabolica in donne in post-menopausa. Considerando, quindi, l'elevato rischio cardiovascolare di questo tipo di donne, è di grande interesse studiare gli effetti degli isoflavoni, sostanze naturali simil-estrogeniche, già note per la loro capacità di alleviare i sintomi tipici della menopausa.

Sono state arruolate per questo studio 60 donne, con le seguenti caratteristiche:

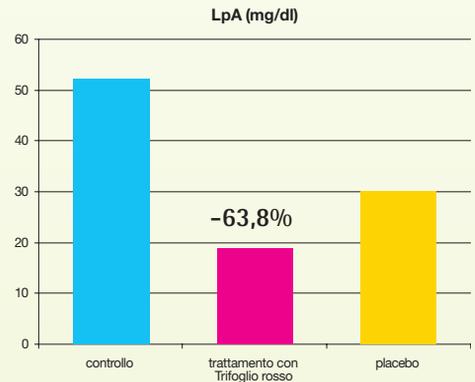
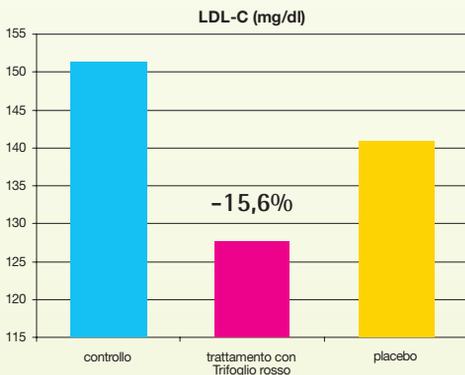
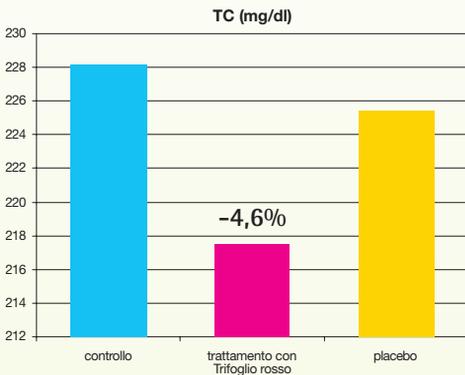
- Postmenopausa accertata
- Età > 50 anni
- BMI \geq 25
- Indice di kupperman \geq 15

Le pazienti sono state divise in due gruppi e sono state trattate per un periodo di 90 giorni con un estratto di 80 mg di isoflavoni da Trifoglio rosso o placebo. Dopo un periodo di wash-out di 7 giorni, il trattamento è stato invertito per ulteriori 90 giorni.

Il presente studio ha mostrato che gli isoflavoni, derivati dal Trifoglio rosso, hanno un impatto positivo sul profilo lipidico di donne in menopausa con elevato BMI. In particolare si è evidenziata una significativa diminuzione dei livelli di colesterolo totale (TC), LDL-C e LpA.

In particolare la supplementazione di Trifoglio rosso ha diminuito il livello del colesterolo totale (TC) del 4,6%, le LDL-C del 15,6% e le LpA del 63,8%.

Questi dati correlano con i dati di altre pubblicazioni che mostrano come anche minimi cambiamenti nei valori del profilo lipidico potrebbero essere associati con una significativa riduzione di rischio cardiovascolare.



Estratto di Trifoglio rosso: una possibile fonte per il trattamento simultaneo dei sintomi menopausali e della sindrome metabolica

Mueller M., Jungbauer MSc, Jungbauer A.

Department of Biotechnology, University of Natural Resources and Applied Life Science, Vienna, Austria

ABSTRACT

In questi ultimi anni, l'estratto di Trifoglio rosso è stato utilizzato per trattare i sintomi legati alla menopausa, come alternativa alla classica terapia ormonale sostitutiva (TOS).

Numerosi e recenti studi in vitro e in vivo, sull'uomo e su modelli animali, hanno però dimostrato che l'attività dell'estratto di Trifoglio rosso, e più in generale degli isoflavoni, non si limita alle problematiche tipiche della menopausa ma investe anche il metabolismo dei lipidi, i livelli della glicemia e l'aterosclerosi.

Il recettore PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor) gioca un ruolo importante nella regolazione del differenziamento cellulare e soprattutto nel metabolismo dei carboidrati e dei lipidi. L'attivazione di questo recettore "accende" infatti nel nucleo alcuni geni che regolano il metabolismo del glucosio nel sangue.

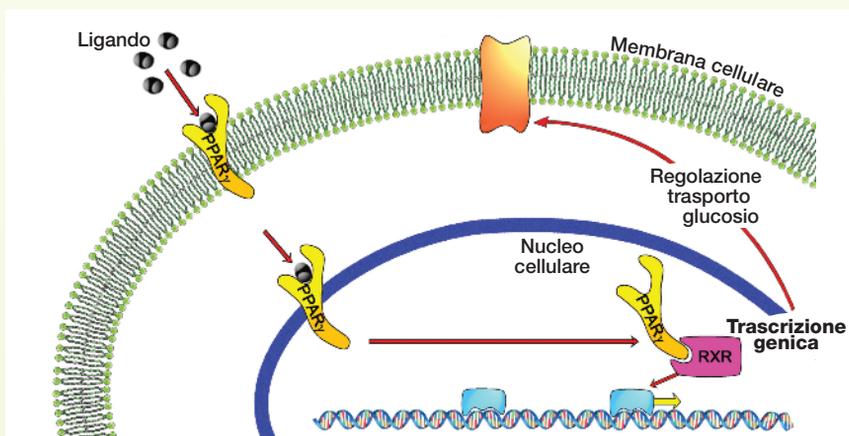
Poiché esistono alcune indicazioni di una possibile interazione di questo recettore con alcuni isoflavoni, si è voluto indagare sulla possibile attivazione di questo recettore da parte di un estratto di Trifoglio rosso.

Risultati: mediante esperimenti di "binding" e transattivazione si è evidenziato che l'estratto di Trifoglio rosso, ed in particolare i suoi compo-

nenti genisteina e biochanina A, sono potenti attivatori del recettore PPAR- γ .

Mediante calcoli di affinità recettoriale si è stabilito che con una dose di estratto di Trifoglio rosso, quella utilizzata per il trattamento dei sintomi menopausali (80 mg di isoflavoni totali), si somministra l'equivalente del 15-30% della dose raccomandata di Rosiglitazone, un farmaco appartenente alla famiglia dei Glitazoni che, attivando il recettore PPAR- γ , viene comunemente prescritto per il controllo della glicemia o da solo o in combinazione con Metformina. L'attività simil-rosiglitazone del Trifoglio rosso riguarda solo gli effetti positivi sul recettore PPAR- γ e non i numerosi effetti collaterali del farmaco (problemi epatici, insufficienza cardiaca).

Conclusioni: questo studio ha mostrato che l'estratto di Trifoglio rosso è in grado di legare ed attivare il recettore PPAR- γ . I componenti di tale estratto, genisteina e biochanina A ed anche numerosi metaboliti di queste due molecole, sono ligandi ed agonisti del recettore PPAR- γ . L'estratto di Trifoglio rosso, attualmente utilizzato per trattare i sintomi legati alla menopausa, potrebbe potenzialmente essere utilizzato anche per il trattamento della sindrome metabolica.



Effetti dei fitoestrogeni ottenuti da Trifoglio rosso sulle molecole di adesione aterogeniche in cellule endoteliali umane

Simoncini T., Garibaldi S., Fu X.D., Pisaneschi S., Begliuomini S., Baldacci C., Lenzi E., Goglia L., Giretti M.S., Genazzani A.R.

Department of Reproductive Medicine and Child Development, Division of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy

ABSTRACT

Nel tentativo di identificare approcci sicuri per trattare i sintomi tipici della menopausa, la somministrazione di estrogeni, derivati da piante, sta prendendo sempre più piede.

Recenti evidenze suggeriscono che questi composti di fitoestrogeni possono agire positivamente su alcuni indicatori di rischio cardiovascolare nelle donne in post-menopausa.

In ogni caso non si hanno molte informazioni sull'effetto dei fitoestrogeni sulle cellule vascolari.

L'espressione endoteliale di molecole di adesione leucocitarie gioca un ruolo molto importante nello sviluppo dell'aterosclerosi e nella destabilizzazione delle placche; è noto che gli estrogeni sono in grado di ridurre l'espressione di queste molecole pro-aterogeniche.

In questo studio è stata quindi analizzata l'espressione di ICAM-1 (una molecola di adesione intercellulare) e di VCAM-1 (molecola di adesione delle cellule vascolari) in cellule endoteliali umane in vitro trattate con fitoestrogeni ottenuti da un estratto di Trifoglio rosso. È stato inoltre studiato il meccanismo molecolare all'origine di questi effetti.

I risultati ottenuti hanno dimostrato che gli estratti di Trifoglio rosso, in particolare le molecole genisteina e daidzeina, inibiscono l'espressione endoteliale di ICAM-1 e VCAM-1 indotta da LPS (lipopolisaccaride dell'endosina batterica).

L'aggiunta di estratti di Trifoglio rosso, a concentrazioni equivalenti di 17 β -estradiolo relative alla fase della vita riproduttiva (100 pg/ml) o alla fase della menopausa (10 pg/ml), riducono proporzionalmente l'espressione delle molecole di adesione endoteliali.

La riduzione dell'espressione di ICAM-1 e VCAM-1 in presenza di estratti di Trifoglio rosso è causata da una contemporanea localizzazione citoplasmatica del fattore trascrizionale pro-infiammatorio NF- κ B, che risulta quindi inattivo.

Concludendo, l'estratto di Trifoglio rosso agisce come agente anti-infiammatorio e anti-aterogenico su cellule endoteliali umane riducendo l'espressione di ICAM-1 e VCAM-1. Sulla base di questi risultati l'estratto di Trifoglio rosso potrebbe avere azioni benefiche sulla salute dei vasi dell'organismo umano.

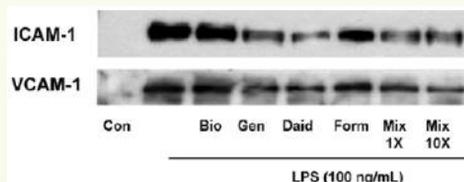


Figura 1 A: Espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 dopo trattamento con LPS + Biocanina (Bio), Genisteina (Gen), Daidzeina (Daid), Formononetina (Form), Mix 1X (Bio+Gen+Daid+Form) e Mix 10X.

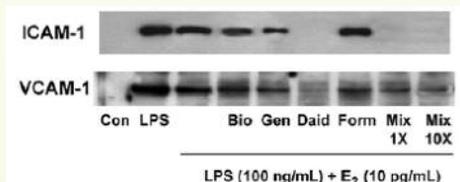


Figura 1 C: Espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 dopo trattamento con LPS ed Estradiolo (E₂) (10 pg/ml) + Biocanina, Genisteina, Daidzeina, Formononetina, Mix 1X e Mix 10X.

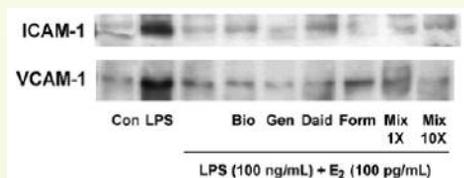


Figura 1 B: Espressione delle molecole di adesione ICAM-1 e VCAM-1 dopo trattamento con LPS ed Estradiolo (E₂) (100 pg/ml) + Biocanina, Genisteina, Daidzeina, Formononetina, Mix 1X e Mix 10X.

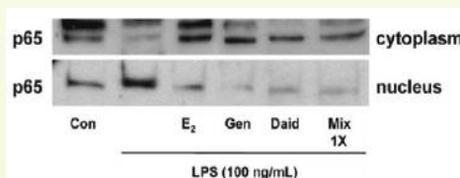


Figura 2: Localizzazione cellulare di NF- κ B dopo trattamento con LPS + Estradiolo (E₂), Genisteina, Daidzeina e Mix 1X (Gen+Daid).



Attivazione della sintesi dell'ossido d'azoto con estratti del Trifoglio rosso in cellule endoteliali umane

T. Simoncini, P. Mannella, L. Fornari, G. Varone, A. Caruso, A.R. Genazzani

Molecular and cellular Gynecological Endocrinology Laboratory,
Department of Reproductive Medicine and Child Development, Division of Obstetrics and Gynecology, University of Pisa

ABSTRACT

Nella ricerca di un più sicuro approccio alla HRT, una grande popolarità è stata ottenuta dall'uso di estrogeni di origine vegetale, normalmente denominati fito-estrogeni.

Questi composti possono essere estratti da differenti piante, come soia o Trifoglio rosso (*Trifolium pratense*), gli estratti sono tuttavia caratterizzati da differenti composizioni. Il Trifoglio contiene quattro isoflavoni: Biochanina A, Formononetina, Genisteina e Daidzeina. Tutti questi composti hanno una debole attività estrogenica e vengono sottoposti a metabolismo intestinale dove la Biochanina A e la Formononetina sono trasformate in Genisteina e Daidzeina.

Gli effetti dei fito-estrogeni sul sistema cardiovascolare sono scarsamente conosciuti, e non sono mai stati descritti effetti sulle cellule del sistema vascolare da parte degli stessi.

Abbiamo somministrato i quattro fito-estrogeni a un sistema di cellule endoteliali umane e dopo 48 ore abbiamo valutato gli incrementi nella sintesi dell'ossido nitrico (NO), incrementi dipendenti dalla concentrazione dei fito-estrogeni e dall'attività della sintetasi endoteliale dell'ossido nitrico (eNOS).

Sebbene l'azione dei composti singoli fosse piuttosto debole, la miscela delle quattro sostanze, alle concentrazioni relative riproducenti la concentrazione plasmatica ricavata dal metabolismo e dalla farmacocinetica, era invece capace di indurre attività sia su NO e eNOS. Queste azioni sono riferibili all'aumento dell'espressione di eNOS e indicano un effetto trascrizionale.

Poiché gli estrogeni deboli possono agire anche come antagonisti degli stessi estrogeni, abbiamo anche valutato le azioni degli estratti di Trifoglio rosso in presenza di differenti livelli di estradiolo, nel primo caso livelli piuttosto elevati corrispondenti al periodo di fertilità della donna, nel secondo caso bassi livelli corrispondenti ad una situazione di post-menopausa.

I risultati degli esperimenti hanno dimostrato un'attivazione additiva di eNOS quando i fito-estrogeni sono addizionati a basse concentrazioni di estradiolo e nessun effetto quando aggiunti ad alte concentrazioni di estrogeni.

In conclusione i nostri risultati dimostrano che gli estratti di Trifoglio rosso esercitano effetti diretti protettivi sulle cellule endoteliali umane attraverso la regolazione dell'enzima eNOS.

Gli isoflavoni riducono la rigidità delle arterie. Uno studio controllato contro placebo su uomini e donne in menopausa

H.J. Teede, B.P. McGrath, L. DeSilva, M. Cehun, A. Fassoulakis, P.J. Nestel
Vascular Sciences Dept Dandenong Hospital, Medicine Dept. Monash University Clayton, Australia

ABSTRACT

Obiettivo: lo studio è stato intrapreso per individuare negli effetti vascolari dei singoli isoflavoni del Trifoglio rosso le proprietà cardioprotettive riferite agli estratti di Trifoglio rosso in toto. Sono state studiate in particolare la Biochanina e la Formononetina.

Metodi e Risultati: in uno studio randomizzato in doppio cieco 80 soggetti sani, 46 uomini e 34 donne, di età tra 45 e 75 anni hanno ricevuto un pool di isoflavoni arricchito di Biochanina o Formononetina (precursori della Genisteina e Daidzeina, per totali 80 mg-giorno).

I pazienti sono stati trattati per 6 settimane e poi incrociati con il gruppo placebo. L'end point della ricerca è stato valutato al tempo zero e dopo ogni periodo di trattamento e includeva la valutazione della rigidità dalle grandi arterie (systemic arterial compliance-SAC e pulse wave velocity-PWV A/F), la funzione endoteliale nelle arterie brachiali (flow-mediated vasodilatation), la misurazione ambulatoriale della pressione arteriosa e la resistenza periferica totale-TPR.

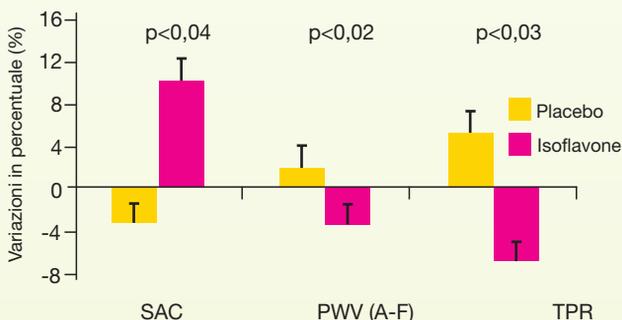
La presenza degli isoflavoni riduce significativamente, rispetto al gruppo placebo, la rigidità ar-

teriosa con miglioramento della "systemic arterial compliance" ($p=0.04$), dato attribuibile alla riduzione della resistenza periferica totale ($p=0.03$) ed alla corrispondente riduzione della "central pulse wave velocity" ($p=0.02$).

Gli isoflavoni non modificano significativamente la pressione arteriosa ($p=0.5$) o la flow-mediated vasodilatation ($p=0.44$). I miglioramenti significativi sembrano limitati al gruppo trattato con isoflavoni arricchiti di Formononetina ($p=0.06$).

Il gruppo trattato con isoflavoni arricchiti di Formononetina mostra anche una riduzione delle molecole di adesione vascolare circolanti VCAM-1 ($p<0.01$).

Conclusioni: negli uomini normotesi e nelle donne in post-menopausa, isoflavoni del Trifoglio rosso, specialmente se arricchiti in Formononetina, riducono la rigidità arteriosa e la resistenza vascolare totale ma non hanno effetti sulla pressione arteriosa. Questi effetti possono parzialmente spiegare il più basso rischio cardiovascolare nelle popolazioni che hanno una dieta ricca di isoflavoni.



Variazioni in percentuale della "systemic arterial compliance"(SAC), della PWV (Pulse Wave Velocity) aorto-femorale e della resistenza periferica totale (TPR), durante la terapia con isoflavoni paragonata al gruppo placebo.



Isoflavoni e rischio di recidiva in donne sopravvissute al tumore al seno: studio epidemiologico

N. Guha et al.

Department of epidemiology, University of California, Berkeley, CA, USA

novità

ABSTRACT

Gli isoflavoni, strutturalmente simili agli estrogeni endogeni, possono esercitare un'azione inibitoria sullo sviluppo del tumore al seno attraverso dei meccanismi ormoni o non ormoni dipendenti. Nonostante gli effetti degli isoflavoni non siano ancora stati del tutto valutati, numerose donne sopravvissute al cancro al seno aumentano il loro consumo di soia nella fase post-diagnosi per cercare di migliorare la loro prognosi. Abbiamo quindi esaminato il ruolo dell'assunzione di isoflavoni e il rischio di recidiva del cancro al seno considerando i livelli di recettori ormonali, il quadro menopausale e la terapia con Tamoxifene. Un campione di 1.954 donne sopravvissute al cancro al seno, diagnosticato nel periodo 1997-2000, è stato seguito prospetticamente per 6,31 anni e sono stati accertati 232 casi di tumore al seno.

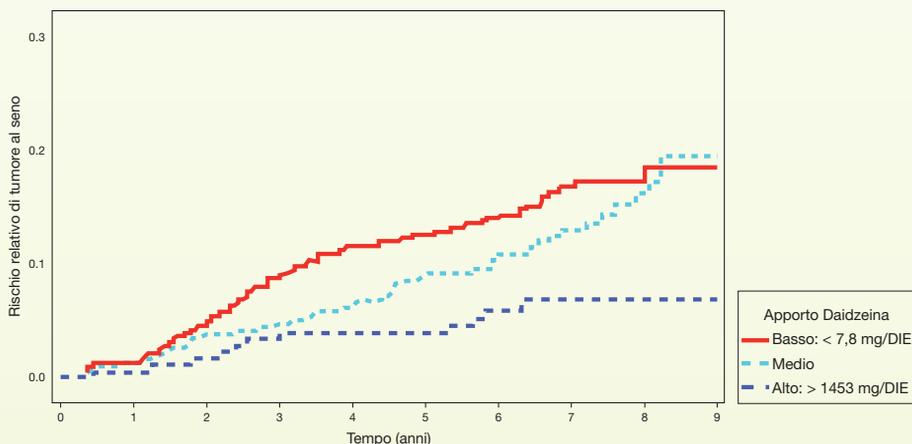
La quantità di isoflavoni assunta con la dieta è stata definita mediante l'invio, alle partecipanti, di questionari, per un periodo medio di 23 mesi post-diagnosi.

Il rischio di recidiva di tumore al seno, misurato attraverso il rapporto di rischio (intervalli di confidenza del 95%) è stato valutato mediante l'impiego di modelli statistici.

Si sono riscontrate tendenze che suggeriscono la riduzione del rischio di tumore al seno con l'incremento nell'assunzione di quantità di Daidzeina e Glicetina, sia nelle donne in post-menopausa ($P=0,08$ per la Daidzeina, $p=0,06$ per la Glicetina) sia nelle donne che assumevano Tamoxifene ($P=0,10$ per la Daidzeina; $P=0,05$ per la Glicetina).

Tra le donne in post-menopausa, trattate con Tamoxifene, è stata registrata una riduzione della ricorrenza del cancro al seno approssimativamente del 60%, comparando le donne che prendevano più Daidzeina con il gruppo che ne assumeva le minori quantità.

Conclusioni: l'assunzione di isoflavoni, a livelli comparabili a quelli consumati dalle popolazioni asiatiche, è in grado di ridurre il rischio di recidiva del tumore al seno nelle donne che sono state trattate con Tamoxifene e, ovviamente, questi livelli di assunzione non sembrano inibire gli effetti del Tamoxifene. La riduzione del rischio osservata tra le donne che avevano assunto Tamoxifene, potrebbe rivelarsi in particolar modo importante per le donne in post-menopausa.



Rischio relativo di tumore al seno in donne in post-menopausa in trattamento con Tamoxifene.

Estrogeni progestinici e cancro ai polmoni nella donna in post-menopausa: analisi a posteriori dello studio clinico della Woman's Health Initiative

Chlebowski R.T. et al.

Los Angeles Biomedical Research Institute at Harbor UCLA Medical Center, Torrance, CA, USA

novità

ABSTRACT

Premessa: nel periodo post-intervento dello studio WHI, le donne che erano state sottoposte ad un trattamento a base di estrogeni più progestinici, risultavano maggiormente esposte ad un rischio di cancro, rispetto a quelle destinate ad un trattamento placebo.

I risultati ottenuti lasciavano, inoltre, supporre che la terapia ormonale combinata possa causare un aumento della mortalità dovuta al cancro al polmone. Al fine di stabilire se davvero esista una tale associazione è stata effettuata un'analisi, a posteriori, dei casi di cancro al polmone diagnosticati nello studio, nel corso dell'intero periodo del follow-up.

Metodi: lo studio WHI è stato effettuato in doppio cieco randomizzato e controllato contro placebo, in 40 cliniche degli Stati Uniti.

16.608 donne in post-menopausa di età compresa tra i 50 e i 79 anni, con l'utero sano, erano state assegnate casualmente, per mezzo di un algoritmo, a ricevere una dose giornaliera di 0,625 mg di estrogeni equini coniugati a 2,5 mg di medrossiprogesterone acetato (n=8506) o, in alternativa, di placebo (n=8102).

Grazie ai dati raccolti, durante i periodi di trattamento e di follow-up post-intervento, sono stati valutati i tassi di incidenza e di mortalità di tutti i casi di cancro al polmone, di carcinoma polmonare a piccole cellule e di carcinoma polmonare a grandi cellule. Lo studio era "intended to treat".

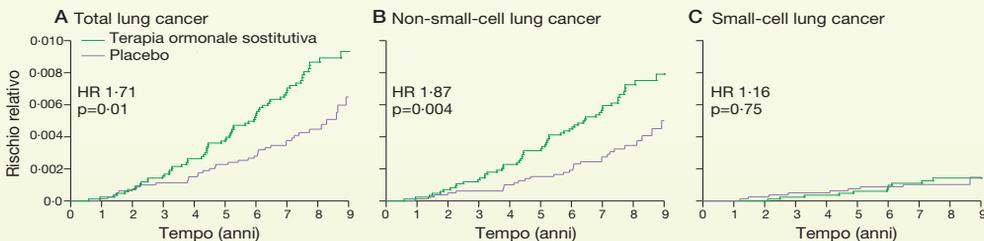
Risultati: dopo un periodo di 5/6 anni (SD1-3) di trattamento e di 2/4 anni di follow-up aggiuntivo, a 109 donne, appartenenti al gruppo sotto-

posto alla terapia ormonale, è stato diagnosticato un cancro al polmone, rispetto alle 85 donne appartenenti al gruppo placebo (incidenza annuale 0-16% rispetto allo 0-13% con un rapporto di rischio (HR) 1.23, 95% CI 0.92-1.63, p=0,16). 96 donne, appartenenti al gruppo trattato con la terapia ormonale combinata, presentavano un carcinoma polmonare a piccole cellule, contro le 72 donne appartenenti al gruppo placebo (0.14% vs 0.11%; HR 1.28, 0.94, 1.73, p=0,12). Un maggior numero di decessi è stato registrato nel gruppo sottoposto alla terapia ormonale rispetto ai decessi relativi al gruppo placebo (73 vs 40 decessi, 0.11% vs 0.6%; HR 1.71, 1.16-2.52, p=0,01), principalmente dovuti all'elevato numero di decessi causati da carcinoma a grandi cellule nel gruppo sottoposto alla terapia ormonale combinata (62 vs. 31 morti; 0.09% vs. 0.05%; HR 1.87, 1.22-2.88, p=0.004).

I tassi di incidenza e di mortalità da carcinoma a piccole cellule erano equivalenti nei due gruppi.

Conclusioni: nonostante la terapia ormonale, a base di estrogeni e progestinici, proposta a donne in post-menopausa non abbia causato un aumento dell'incidenza del cancro al polmone, essa ha aumentato il numero di morti dovute al cancro al polmone e, in particolare, dovute al carcinoma polmonare a grandi cellule. Questi risultati dovrebbero essere tenuti in considerazione nelle valutazioni rischi-benefici nel considerare una terapia ormonale, specialmente per quelle pazienti predisposte al rischio di cancro ai polmoni.

Rischio di morte per tumore al polmone



Lancet, 2009 Vol. 374: 1243-1251

Fitoestrogeni e metabolismo della vitamina D: un nuovo concetto per la prevenzione e la terapia del carcinoma colon-rettale, della prostata e del carcinoma mammario

H.S. Cross, E. Kallay, D. Lechner, W. Gerdenitsch, H. Adlercreutz and H.J. Armbrecht

Dept. of Pathophysiology and Center for Laboratory Animal Care, University of Vienna Medical School, Institute for Preventive Medicine, Nutrition and Cancer and Division of Clinical Chemistry, University of Helsinki and Geriatrics Research, Education and Clinical Center, St.Louis Veterans Administration Medical Center, St.Louis, MO.

ABSTRACT

Studi epidemiologici suggeriscono che i fitoestrogeni contenuti nella soia sono causalmente correlati alla protezione contro tumori ormono-dipendenti.

L'incidenza dei tumori al colon-retto è inferiore almeno del 30% nelle donne rispetto agli uomini in USA. Ciò suggerisce che gli estrogeni e, ragionevolmente, anche i fito-estrogeni dell'alimentazione di alcuni e ben caratteristici vegetali siano sostanze protettive contro questo tipo di tumore in entrambi i sessi.

La prevenzione dei tumori al colon-retto, alla prostata ed alla mammella possono dipendere anche dalla sintesi ottimale di un metabolita della vitamina D, ormono-simile, agente antimitotico pro-differenziante, quale è il 1,25-(OH)₂-colecalfiferolo (1,25-D₃). Infatti le citocromo-P450-idrossilasi responsabili della sintesi (CYP27B1; 25-D₃-1alfa-idrossilasi) e del catabolismo (CYP24; 1,25-D₃-24-idrossilasi) del 1,25D₃ non sono presenti solo nel rene, ma sono anche espresse nelle cellule umane del colon, della prostata e della mammella.

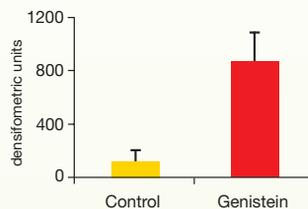
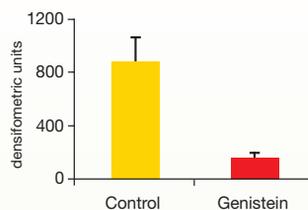
In aggiunta i livelli del CYP27B1, recettore della vitamina D, e i livelli dei β-recettori degli estrogeni (i recettori per i fito-estrogeni a più alta affinità) sono precocemente stimolati nei tumori del colon-retto, fatto che suggerisce l'esistenza di una difesa fisiologica interattiva contro la progressione del tumore.

Abbiamo dimostrato in questo lavoro che è possibile ottenere, nelle cellule della mammella e della prostata, una regolazione, dosaggio-dipendente dei sistemi CYP27B1 e CYP24 con Genisteina a dosaggi compresi tra 0,05 e 50 micromoli/L.

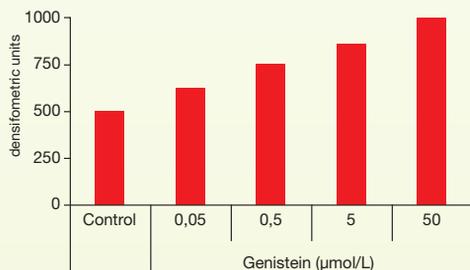
La concentrazione più elevata, 50 micromoli/L, è assolutamente in grado di eliminare l'espressione del recettore CYP24 nelle cellule tumorali della prostata. Questa concentrazione può essere ottenuta, per via alimentare, nella prostata, anche se i meccanismi di concentrazione, per i quali nella prostata si ha un contenuto per millilitro 10 volte superiore rispetto al contenuto del sangue, non

sono conosciuti. Nutrirsi con la soia, o meglio ancora nutrirsi con Genisteina, innalza l'espressione del recettore CYP27B1 e riduce quella del CYP24 nel colon del topo. Nei topi con una dieta a basso contenuto di calcio, l'espressione del gene CYP24 cresce parallelamente alla proliferazione delle cellule tumorali nel colon. La Genisteina è in grado di controllare entrambi i fenomeni.

Traiamo come conclusione che quantità adeguate di soia come alimento, o di Genisteina come estratto, possono ottimizzare la sintesi extrarenale del 1,25-D₃, fatto che è collegato al controllo della crescita e, ragionevolmente, nell'inibizione alla progressione del tumore.



Western-blot dell'espressione di CYP24 e CYP27B1 nel colon di topo. Gli animali ricevevano 250 microgrammi di Genisteina o bianco 24 ore prima di essere sacrificati.



Valutazione dell'espressione del recettore-mRNA per la vitamina D nella linea umana DU-145 di tumore della prostata con RT-PCR dopo trattamento con Genisteina a quantità crescenti per 6 ore.

Consumo di fitoestrogeni e rischio di tumore all'endometrio

P.L. Horn-Ross, E.M. John, A.J. Canchola, S.L. Stewart, M.M. Lee
Northern California Cancer Center, Union City, CA.
Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA

ABSTRACT

Background: lo sviluppo del tumore dell'endometrio è ampiamente connesso a un'esposizione prolungata a estrogeni.

I Fito-estrogeni (estrogeni deboli da piante e alimenti) possono avere un effetto anti-estrogenico.

Abbiamo studiato le associazioni tra l'introduzione con la dieta di sette specifiche sostanze che rappresentano 3 classi di fito-estrogeni (isoflavoni, cumestani e lignani) e il rischio di tumori dell'endometrio.

Metodi: in uno studio caso-controllo, in California, sono state raccolte informazioni nutrizionali da 500 donne afro-americane, latine e bianche, di età compresa tra 35 e 79 anni, alle quali, negli anni compresi tra il 1996 e il 1999 era stato diagnosticato il tumore dell'endometrio. Queste donne sono state incrociate con un gruppo controllo di 470 donne di simili caratteristiche per razza e età.

L'indagine è stata randomizzata per gli intervistatori.

I dati sono stati sottoposti ad analisi statistica per ottenere gli "odds Ratios" (ORs) e il 95% degli intervalli di fiducia. (CIs).

Risultati: il consumo di isoflavoni (OR=0.59, 95% CI=0.37 "quartile a più alto consumo di isoflavoni" e 0.93 "quartile a più basso consumo") e di lignani (OR=0.68, 95% CI=0.44 sino a 1.1) è inversamente correlato al rischio di tumore all'endometrio. Queste associazioni sono leggermente più importanti nelle donne in post-menopausa (OR=0.44, 95% CI=0.26 a 0.77 per gli isoflavoni e OR=0.57, 95% CI= 0.34 a 0.97 per i lignani).

Le donne obese in post -menopausa che consumavano le quantità più basse di fito-estrogeni erano parte del gruppo a più alto rischio di tumore all'endometrio (OR=6.9, 95% CI=3.3 a 14.5 nella comparazione con donne non obese in post-menopausa che consumavano le più alte quantità di isoflavoni); comunque, le interazioni tra obesità e fito-estrogeni non erano comunque statisticamente significative.

Conclusioni: determinati fito-estrogeni, alle concentrazioni comparabili con le quantità tipiche di una dieta American-style, inducono una riduzione del rischio di tumore all'endometrio.

Fitoestrogeni e rischio di tumore alla tiroide: "San Francisco bay area Thyroid Cancer Study"

P.L. Horn-Ross, K.J. Hoggatt, M.M. Lee

Northern California Cancer Center, Union City, CA.
Department of Epidemiology and Biostatistics, University of California, San Francisco, CA

ABSTRACT

Dati clinici ed epidemiologici suggeriscono che il tumore alla tiroide possa essere una patologia estrogeno-dipendente.

La relazione tra il rischio di tumore della tiroide e i fito-estrogeni, che hanno proprietà sia estrogeniche che anti-estrogeniche, non era mai stata studiata.

Presentiamo uno studio caso-controllo sul tumore alla tiroide entro una popolazione multi-etnica nell'area di San Francisco, California. Sono stati interrogati 817 casi, diagnosticati tra il 1995 e il 1998. Sono entrati nello studio 608 casi (74%). Come controlli sono stati scelti, con lo stesso criterio, 558 pazienti e si è proceduto ad una randomizzazione dei dati rilevati.

L'uso di fito-estrogeni nelle varie forme e origini è stato associato alla riduzione del rischio oncologico. Tra tutti i sette fito-estrogeni studiati, la **Daidzeina** e la **Genisteina** (odds ratio

OR = 0.70; 95% confidence interval CI 0.44-1.1 e OR = 0.65 95% CI 0.41-1.0, valutando il quintile a più elevato consumo di fito-estrogeni contro quello a più basso consumo) e i **lignani** (OR=0.56 95% CI 0.35-0.89-quintile a più elevato consumo di estrogeni contro quintile a più basso consumo di fito-estrogeni) sono stati **quelli in cui l'integrazione era statisticamente più significativamente associata alla riduzione del rischio di tumore alla tiroide.**

Dati analoghi venivano trovati nei gruppi di donne asiatiche-donne bianche, donne in pre-menopausa e donne in post-menopausa.

I nostri dati suggeriscono che è attuabile la prevenzione del tumore alla tiroide con l'uso di fito-estrogeni sia nell'alimentazione che come integrazione.

In ogni caso sono necessarie ulteriori ricerche su questo argomento.