



menoflavon[®]

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

Indice

STUDI FARMACOLOGICI

- pag. 1 ● Attività estrogenica di due estratti standardizzati di Trifoglio pratense (Menoflavon®) 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 ● I fito-ormoni apportano cambiamenti nell'attività genomica?
- 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 degli isoflavoni del Trifoglio rosso sulla densità ossea delle donne in menopausa: uno studio in doppio cieco, randomizzato e contro placebo
- pag. 7 ● Gli effetti degli isoflavoni estratti dal Trifoglio pratense sui lipidi e sul metabolismo osseo

STUDI CLINICI SULLA SINTOMATOLOGIA VASOMOTORIA

- pag. 8 ● Gli effetti degli isoflavoni del Trifoglio pratense sui sintomi vasomotori, sullo spessore dell'endometrio e sulle concentrazioni degli ormoni della riproduzione in donne in menopausa
- pag. 9 ● 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

- pag. 10 ● Attivazione della sintesi dell'ossido d'azoto con estratti del Trifoglio rosso in cellule endoteliali umane
- pag. 11 ● Gli isoflavoni riducono la rigidità delle arterie. Uno studio controllato contro placebo su uomini e donne in menopausa
- pag. 12 ● Moderati effetti protettivi degli isoflavoni del Trifoglio rosso da fattori di rischio di malattie vascolari in donne in perimenopausa e evidenza di un'interazione con il genotipo ApoE in donne di età compresa tra i 49 e 65 anni

FITO-ESTROGENI E CARCINOMI

- pag. 13 ● Fito-estrogeni per pazienti con tumore mammario: una review critica della letteratura
- pag. 14 ● Fito-estrogeni 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. 15 ● Consumo di fito-estrogeni e rischio di tumore all'endometrio
- pag. 16 ● Fito-estrogeni e rischio di tumore alla tiroide: "San Francisco bay area Thyroid Cancer Study"

Attività estrogenica di due estratti standardizzati di Trifoglio pratense (Menoflavon®) 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 pratense.

Gli estratti standardizzati sono stati considerati come alternativa per la terapia ormonale sostitutiva.

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 (Menoflavon®) 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 biploidici 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 μg di 17 β -estradiolo per g di estratto di trifoglio per ER α e circa 78 μg 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 per la terapia ormonale sostitutiva.

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.

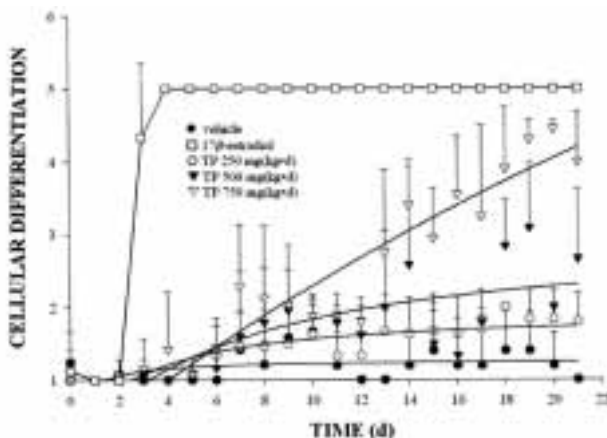
UIC/NIH Center for Botanical Dietary Supplements Research, Department of Medicinal Chemistry and Pharmacognosy, College of Pharmacy, Department of Obstetrics and Gynecology, College of Medicine, University of Illinois, Chicago IL

Abstract

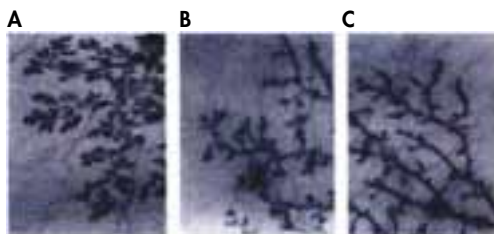
I prodotti fitoterapici, se comparati con farmaci mono-componente, sono generalmente preparazioni eterogenee derivate da parti di piante officinali. Questa situazione richiede un approccio particolare al loro studio. Viene perciò richiesto un team multidisciplinare di ricercatori, farmacologi e clinici, per caratterizzare "fitofarmaci" di alta qualità, rigorosamente studiati per sicurezza ed efficacia. Le ricerche su prodotti "botanici" richiede 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 sia 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.

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.



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.



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 17 β -estradiolo (A).

I fito-ormoni apportano cambiamenti nell'attività genomica

M. Imhof, G.E. Steiner, K. Hrachowitz, S. Molzer, A. Kolbus, O. Wagner, M. Marberger, J. Huber
Departments of Gynecology, Urology, e Institute for Medical and Chemical laboratory Diagnostics,
University of Vienna, Medical School, Vienna

Abstract

La significativamente inferiore incidenza del tumore al seno e alla prostata nell'estremo Oriente è stata associata a differenze nella dieta e specialmente con un significativamente più alto consumo di fito-ormoni. Scopo dello studio era di caratterizzare le conseguenze funzionali di un consumo superiore di fito-ormoni sull'espressione di mRNA di determinate linee cellulari.

Sono state studiate le linee cellulari MCF-7 del tumore mammario e la linea LNCaP del tumore della prostata. È stata usata la tecnologia Chip array (Affimetrix) per comparare l'effetto dell'estratto naturale di Trifoglio rosso MF11RCE con una miscela di fito-ormoni purificati e sintetici, Genisteina e Daidzeina (Indofine). Le linee cellulari, sia quelle di controllo che quelle trattate con una miscela di Genisteina e Daidzeina (2,5 microg ciascuna) o con l'estratto di Trifoglio (50 microgrammi-titolo 10%), sono state analizzate dopo 12 ore di coltura.

Sono stati analizzati circa 20000 geni valutando le ibridizzazioni del mRNA positive con una specificità $P < 0.001$.

Le ibridizzazioni positive nella linea di controllo erano pari a 4470, nel gruppo Trifoglio erano 4842 e nel gruppo fito-ormoni sintetici erano 4981. Un incremento di mRNA espresso almeno di 2 volte rispetto ai controlli si verificava in 117 casi.

Il repertorio dei geni interessati aveva funzioni che spaziavano tra: arresto della crescita cellulare e geni dedicati alla riparazione del DNA (GADD34) e l'insulin-like growth factor binding protein 4. Nella linea MCF-7 l'estratto di Trifoglio stimolava significativamente la sintesi di 39 geni a 12 ore e di 68 a 24 ore, mentre nel pool di ormoni sintetici i geni stimolati erano rispettivamente 36 e 47.

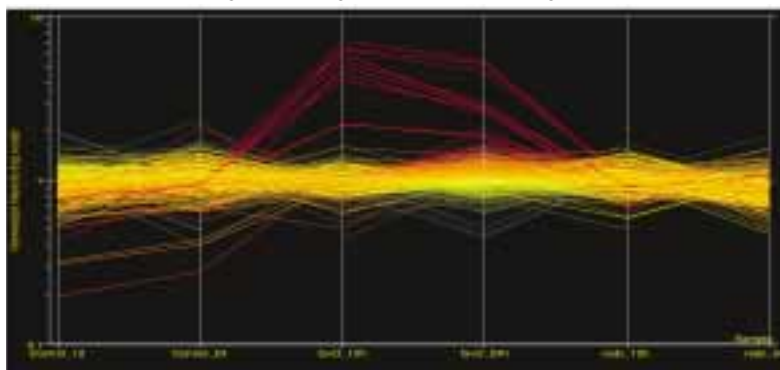
L'analisi differenziale tra Trifoglio e ormoni sintetici dei geni "up-regolati" mostrava che tra i 10 geni "up-regolati" dal gruppo sintetico ben 7 erano del gruppo delle metallothioneine (MT).

MT sono proteine leganti (binding proteins) a basso peso molecolare che svolgono un ruolo importante nella genesi del tumore. Anche se questa attribuzione è da definire con più precisione e con maggiori dati, è importante notare che il Trifoglio non stimola l'espressione di queste MT.

L'espressione in vivo di una di queste MT, la MT-2A, è stata associata ad un processo di accresciuta proliferazione del tumore al seno.

Dai dati qui riportati si può concludere che la composizione dei fito-ormoni naturali, trovata in piante come il Trifoglio, è meglio bilanciata e assolutamente meno pericolosa dei fito-ormoni sintetici purificati.

Regolazione genica dei Fito-estrogeni



Linea non stimolata

Fito-ormoni sintetici

Trifoglio rosso estratto

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 AM. 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 un metodo standardizzato in HPLC.

Risultati: lo studio fornisce la prima dettagliata descrizione della farmacocinetica degli isoflavoni in umano. 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 di 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 con il contenuto di polifenoli, misurando con il sistema DPPH, le attività come sistemi cacciatori 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 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, Addenbroke'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.

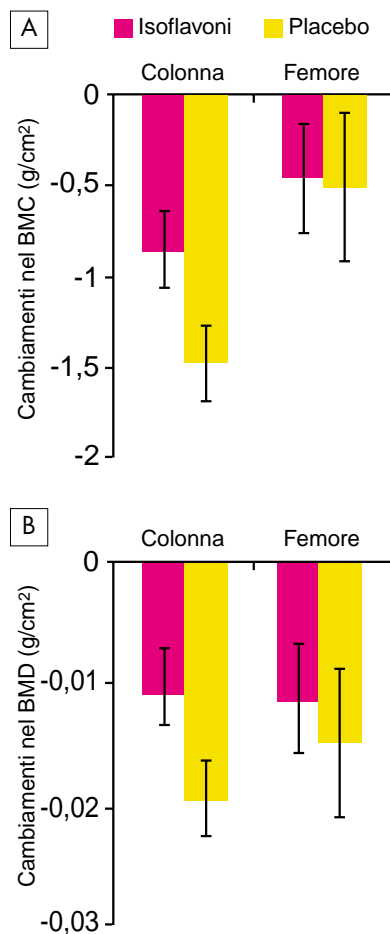
Sono anche stati studiati gli effetti su alcuni markers biochimici e sulla BMC e sulla BMD.

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

Gli effetti degli isoflavoni estratti dal Trifoglio pratense sui lipidi e sul metabolismo osseo

P.B. Clifton-Bligh, R.J. Baber, G.R. Fulcher, M. Nery, T. Moreton
Departments of Endocrinology and Obstetrics and Gynecology,
Royal North Shore Hospital, St.Leonards NSW, Australia

Abstract

Obiettivo: lo studio è stato intrapreso per valutare gli effetti di dosi variabili di fito-estrogeni sul metabolismo lipidico e osseo in donne in post-menopausa.

Disegno dello studio: un preparato di isoflavoni del Trifoglio rosso contenente Genisteina, Daidzeina, Formononetina e Biochanina è stato somministrato a 46 donne in post-menopausa secondo un protocollo in doppio cieco e con un periodo con placebo in singolo cieco e con una fase di wash-out in singolo cieco.

Le pazienti sono state randomizzate per ricevere 28,5 mg, 57 mg, o 85,5 mg di fito-estrogeni ogni giorno per sei mesi.

Risultati: dopo sei mesi i livelli nel siero del Colesterolo-HDL sono risultati aumentati significativamente di un range 15,7-28.6% con le differenti dosi ($p=0.007$, $p=0.002$, $p=0,027$), sebbene l'ampiezza della risposta fosse indipendente dalla dose usata.

I livelli sierici della Apolipoproteina B sono diminuiti significativamente del 11,5-17% con le diverse dosi ($p=0.005$, $p=0.043$, $p=0.007$) e anche in questo caso l'ampiezza era indipendente dalle dosi usate.

La BMD (densità ossea) del radio prossimale e dell'ulna sono aumentate significativamente nei sei mesi del 4,1% con 57 mg/die ($p=0.002$) e del 3,0% con 85,5mg/die ($p=0.023$) di isoflavoni.

La risposta con 28,5 mg in questo caso non è stata significativa.

Non è stato notato alcun aumento significativo dello spessore dell'endometrio con tutti i dosaggi usati.

Conclusioni: i risultati dimostrano che la somministrazione di isoflavoni estratti dal Trifoglio rosso induce un significativo aumento delle HDL, una significativa caduta dell'apolipoproteina B e un significativo aumento della BMD del radio prossimale e dell'ulna, ossa prevalentemente corticali.

L'interpretazione dei risultati deve essere valutata con ovvia cautela, in quanto non è stato arruolato simultaneamente un gruppo di controllo.

Gli effetti degli isoflavoni del Trifoglio pratense 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 T_0 , 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 ($p < 0,001$ T_0/T 2 mesi).

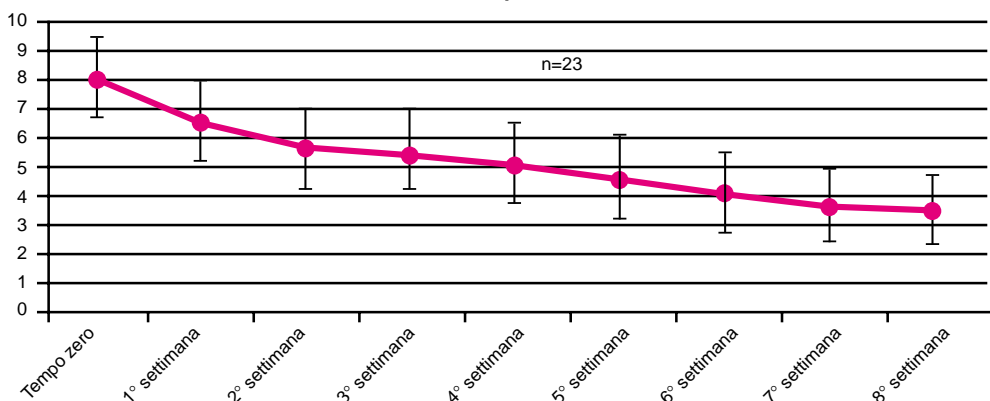
Lo spessore dell'endometrio non cambiava significativamente (2,4 a T_0 e 2,8 a T 2 mesi).

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, la BUN e la creatinina nei 2 mesi di controllo sono rimasti nella norma e senza variazioni.

Media delle vampate nelle 24 ore



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 furono 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 cornificazione) 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.

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).

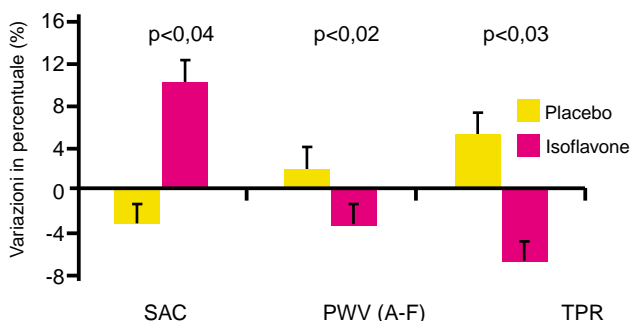
I pazienti sono stati trattati per 6 settimane e poi incrociati con il gruppo placebo. L'end point della ricerca è stato valutato al tempo zero e dopo ogni periodo di trattamento e includeva la valutazione della rigidità dalle grandi arterie (systemic arterial compliance-SAC e pulse wave velocity-PWV 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 arteriosa 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.

Moderati effetti protettivi degli isoflavoni del Trifoglio rosso da fattori di rischio di malattie vascolari in donne in peri-menopausa e evidenza di un'interazione con il genotipo ApoE in donne di età compresa tra i 49 e 65 anni

C. Atkinson, W. Oosthuizen, S. Scollen, A. Loktionov, N.E. Day e S.A. Bingham
MRC Biostatistics Unit, Institute of Public Health, Cambridge, North-West University, Potchefstroom, South Africa,
MRC Dunn Human Nutrition Unit, Cambridge.

Abstract

Dati di letteratura suggeriscono che le proteine della soia, fonte di isoflavoni, possono avere effetti benefici su fattori di rischio cardiovascolari.

Un campione di donne (n=205) di età compresa tra i 49 e 65 anni, sono state inserite in uno studio randomizzato, doppio cieco, contro placebo e trattate con 43,5 mg di estratti di isoflavoni da Trifoglio rosso. Un totale di 177 donne ha completato lo studio. Tra il tempo 0 e il tempo 12 mesi, non si sono riscontrate differenze tra i due gruppi nei seguenti parametri: colesterolo totale, LDL-colesterolo, Trigliceridi, HDL-colesterolo, pressione arteriosa, fibrinogeno e inibitore dell'attivatore del plasminogeno di tipo 1 (PAI-1) ($P > 0.1$).

Erano invece significative le relazioni tra trattamento e menopausa nel cambiamento del rapporto tra trigliceridi e PAI-1 ($P = 0,02$ e $P = 0,01$) e i cambiamenti in assoluto di questi valori erano significativi nel gruppo delle donne in peri-menopausa.

Nel gruppo trattato con isoflavoni e nel gruppo placebo, i cambiamenti nei valori dei trigliceridi erano: $0,2 \pm 0,6$ e $0,4 \pm 0,6$ mmol/L, $P = 0,02$. e i cambiamenti nei valori del PAI 1 erano: $3,06 \pm 5,88$ e $4,95 \pm 6,25$ IU/L, $P = 0,004$, rispettivamente.

Le interazioni tra la apolipoproteina E (apoE) – genotipo e il trattamento con fito-estrogeni erano assolutamente vicine alla significatività per le variazioni nel colesterolo totale e LDL-colesterolo ($P = 0,06$ e $P = 0,05$), e le differenze tra i trattamenti erano significative nelle donne E2/E3.

Nei gruppi trattati con isoflavoni e placebo i cambiamenti del colesterolo totale erano: $0,61 \pm 0,79$ e $0,18 \pm 0,79$ mmol/L. $P = 0,03$ e i cambiamenti nel LDL –colesterolo erano: $0,84 \pm 0,79$ e $-0,04 \pm 0,69$ mmol/L. $P = 0,02$, rispettivamente.

Sebbene si dimostrino variazioni potenzialmente benefiche nei valori dei trigliceridi e del PAI-1 nelle donne in peri-menopausa che hanno usato isoflavoni, questo studio suggerisce che gli isoflavoni da soli non si sono dimostrati responsabili dei ben documentati effetti delle proteine della soia sui lipidi nel sangue.

Sull'altro parametro, che lo studio con il Trifoglio rosso dimostra modificato dal trattamento, dato interessante per i suoi coinvolgimenti nelle malattie cardiovascolari, l'apoE - genotipo, è tuttavia necessario uno studio più ampio per confermare questi dati così importanti.

Fito-estrogeni per pazienti con tumore mammario: una review critica della letteratura

Mark J. Messina e C.L. Loprinzi
Nutrition Matters Inc. and Medical Oncology, Mayo Clinic, Rochester, MN

Abstract

Una varietà di effetti benefici, ivi inclusa la protezione dal tumore al seno, sono stati attribuiti ad un'alimentazione ricca in soia, primariamente grazie agli isoflavoni contenuti.

Gli isoflavoni sono considerati selettivi modulatori dei recettori estrogenici, ma possiedono proprietà non ormonali che possono contribuire a questi effetti.

Il fatto che, nel 1999, la FDA abbia confermato la capacità delle proteine della soia di ridurre i livelli di colesterolo ha spinto a rivolgere agli isoflavoni nuova e critica attenzione.

Due studi in donne in pre-menopausa dimostrano che la soia ha effetti simil-estrogenici sui tessuti della mammella e uno studio recente indica che gli isoflavoni del Trifoglio non influenzano la densità del tessuto mammario in donne in pre-menopausa e ne diminuiscono la densità nelle donne in post-menopausa.

Questi effetti sono opposti a quelli riscontrati derivanti dalla terapia ormonale sostitutiva (HRT) classica. Per la HRT gli ultimi dati di letteratura suggeriscono che la causa di questo effetto sia da ascrivere alla componente progestinica.

La densità mammografica sembra essere un eccellente marker a breve termine degli effetti di interventi potenzialmente protettivi per i tessuti.

Differenze sulla distribuzione dei parenchimi della mammella riflettono le differenze delle quantità di tessuto stromale, epiteliale e grasso presenti nella mammella stessa.

L'estensione di aree mammograficamente dense nel tessuto mammario è fortemente associata ad un incremento dei fattori di rischio di tumore mammario.

L'uso di Tamoxifen e di diete povere in grassi determinano una riduzione della densità in questione, mentre terapie HRT fanno crescere questa densità.

In uno studio recente (2001), 175 donne, età 49 - 65 anni con parametri mammografici P2 o DY secondo Wolfe, sono state randomizzate a ricevere 40 mg di isoflavoni di Trifoglio rosso o placebo per un anno (C. Atkinson, F. Hutchinson - Cancer Research Center, Seattle).

Dopo un anno la densità del tessuto mammario delle donne in post-menopausa diminuiva in maniera significativa nel gruppo trattato e in maniera non significativa nel gruppo non trattato, ma le differenze tra i due gruppi non erano significative.

Tuttavia, dividendo le pazienti per età, in terzili, nel gruppo 56 - 65 anni di età si otteneva la significatività del trattamento rispetto al placebo ($p < 0.05$).

Nel secondo lavoro 34 donne in pre-menopausa erano randomizzate a ricevere 100 mg di isoflavoni di soia o placebo per un anno (G. Maskarinec, Cancer Research Center of Hawaii, 2001).

Non si notavano differenze nella densità del tessuto mammario dei due gruppi.

Fito-estrogeni 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 fito-estrogeni 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-colecalciferolo (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.

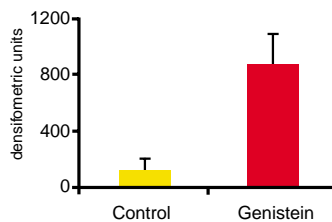
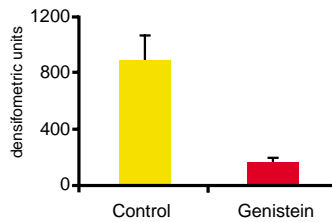
In aggiunta i livelli del CYP27B1, recettore della vitamina D, e i livelli dei β -recettori degli estrogeni (i recettori per i fito-estrogeni a più alta affinità) sono precocemente stimolati nei tumori del colon-retto, fatto che suggerisce l'esistenza di una difesa fisiologica interattiva contro la progressione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

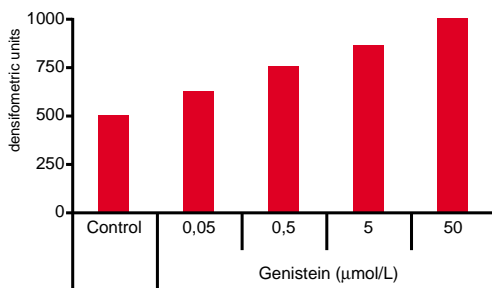
La concentrazione più elevata, 50 micromoli/L, è assolutamente in grado di eliminare l'espressione del recettore CYP24 nelle cellule tumorali della prostata. Questa concentrazione può essere ottenuta, per via alimentare, nella prostata, anche se i meccanismi di concentrazione, per i quali nella prostata 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 fito-estrogeni 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.

Fito-estrogeni 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 Dadzeina 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.

menoflavon[®]

ISOFLAVONI DEL TRIFOGLIO ROSSO

menoflavon®



ISOFLAVONI DEL TRIFOGLIO ROSSO

RIC 2063/1006 GT

INFORMAZIONI RISERVATE ALLA CLASSE MEDICA