

Il rischio cardiovascolare in menopausa: tibolone vs fitoestrogeni/berberina come terapie alternative

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA, S. DI LEO,
S. GRASSO, A. CIANCI

RIASSUNTO: Il rischio cardiovascolare in menopausa: tibolone vs fitoestrogeni/berberina come terapie alternative.

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA,
S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

Introduzione. La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) con preparati Estro-progestinici (EP) mostra un rapporto rischio/beneficio controverso in quanto gravato da un aumentato rischio di eventi cardiovascolari maggiori, nonché da un rischio oncologico ancora dibattuto. Scopo di questo studio è la ricerca di alternative alla terapia con EP attraverso l'utilizzo di sostanze di origine naturale, come fitoestrogeni e berberina, o il ricorso al tibolone, una molecola ad azione tessuto-specifica, che possano garantire un miglior profilo di sicurezza cardiovascolare ed una maggiore compliance.

Materiali e metodi. 24 donne in menopausa di età compresa tra 45 e 58 anni (età media $52,2 \pm 3,2$ anni) sono state suddivise in due gruppi. Gruppo A: 10 donne trattate con una preparazione di fitoestrogeni e berberina (berberis aristata 588mg equivalente a berberina cloridrato 500mg, Glycine max 150mg equivalente a isoflavoni di soia 60mg: estromineral Lipid®); Gruppo B: 14 donne trattate con tibolone (2,5 mg/die: Livial®).

Al reclutamento e dopo 6 mesi di terapia è stato valutato il BMI e sono stati dosati i livelli sierici di glicemia, colesterolo totale, colesterolo HDL, colesterolo LDL e trigliceridi.

Risultati. Dopo 6 mesi di terapia le donne inserite nel Gruppo A hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa ($P < 0,05$) del BMI, del colesterolo totale e LDL; le donne del Gruppo B una riduzione statisticamente significativa ($P < 0,05$) del colesterolo totale e LDL, dei trigliceridi e della glicemia.

Conclusioni. Entrambe le terapie modificano favorevolmente l'assetto metabolico delle pazienti mostrando riduzioni paragonabili delle concentrazioni di colesterolo totale e colesterolo LDL.

SUMMARY: Cardiovascular risk in postmenopausal women: Tibolone vs Phitoestrogens/Berberine as alternative therapies.

S. CARUSO, B. VENTURA, C. FALDUZZI, C. RUBINO, L. FERRARA,
S. DI LEO, S. GRASSO, A. CIANCI

Introduction. Hormone Replacement Therapy (HRT) with estrogenic preparations (EP) shows a controversial benefit/risk ratio because of an increased risk of major cardiovascular events and a cancer risk that is still an object of debate. The purpose of this study is to search for alternative treatments to EP therapy through the use of natural substances such as Phytoestrogens and Berberine, or the use of Tibolone, a molecule with tissue-specific action, which may provide a better cardiovascular safety profile and greater compliance.

Materials and methods. 24 postmenopausal women aged 45-58 (mean age $52,2 \pm 3,2$ years) were divided into two groups. Group A: 10 women treated with a preparation of Phytoestrogens and Berberine (Berberis aristata Berberine hydrochloride 588mg equivalent to 500mg, Glycine max 150mg equivalent to 60mg of soy isoflavones: Estromineral Lipid®); Group B: 14 women treated with Tibolone (2.5 mg / day: Livial®).

At recruitment and after 6 months of therapy BMI was assessed and serum levels of glucose, total cholesterol, HDL, LDL and triglycerides were measured out.

Results. After 6 months of therapy the women in Group A showed a statistically significant reduction ($P < 0,05$) in BMI, total cholesterol and LDL-cholesterol; the women of Group B showed a statistically significant reduction ($P < 0,05$) of total cholesterol, LDL-cholesterol, triglycerides and glucose.

Conclusions. Both treatments favorably modify the metabolic profile of patients showing comparable reductions of total cholesterol and LDL cholesterol.

KEY WORDS: Menopausa - Ipoestrogenismo - Rischio cardiovascolare - Isoflavoni - Berberina - Tibolone.
Menopause - Ipoestrogenism - Cardiovascular risk - Isoflavones - Berberine - Tibolone.

Introduzione

Le malattie cardiovascolari rappresentano la causa principale di morbilità e mortalità nelle donne dopo la menopausa e il 56% di tutte le cause di decesso nei Paesi dell'Europa Occidentale (1). Il rischio cardiovascolare aumenta dopo la menopausa in relazione al deficit estrogenico, sicché la prevenzione delle malattie cardiovascolari attraverso la valutazione e il trattamento dei fattori di rischio deve essere effettuata prima possibile.

Il ricorso alla Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) con estrogeni (EP) ha ottenuto importanti risultati in quanto la somministrazione di estrogeni mostra un miglioramento della sintomatologia vasomotoria e quindi della qualità di vita della donna. Attualmente le evidenze indicano che gli EP non devono essere utilizzati allo scopo di prevenire eventi cardiovascolari e se ne raccomanda l'utilizzo in presenza di sintomi vasomotori, per un tempo limitato (2,3) e in casi ben selezionati (4,5). Per tale motivo oggi ci si avvale sempre più di sostanze ugualmente efficaci e con minori effetti collaterali rispetto agli EP. Tra queste possono essere annoverati:

- il tibolone, uno steroide tessuto-specifico con la capacità di esercitare effetti estrogenici, progestinici ed androgenici in funzione del tessuto con cui interagisce e della modalità d'interazione;
- i fitoestrogeni (isoflavoni), sostanze non steroidee capaci di interagire con i recettori per gli estrogeni mimandone gli effetti;
- la berberina, un alcaloide derivato dalle piante del genere *Berberis*, capace di legarsi ai recettori per il colesterolo LDL e per l'insulina, determinando una progressiva diminuzione del colesterolo totale, LDL, trigliceridi e dell'insulino-resistenza.

Materiali e metodi

Il nostro studio è basato su un disegno sperimentale controllato, randomizzato, prospettico, per gruppi paralleli costituito da 24 donne di età compresa tra 45 e 58 anni in post-menopausa suddivise in due gruppi. Entrambi i gruppi mostrano una età media alla menopausa di 50,1 anni. Gruppo A: 10 donne trattate con una preparazione di fitoestrogeni e berberina (*Berberis aristata* 588 mg equivalente a berberina cloridrato 500 mg, glycine max 150mg equivalente a isoflavoni di soia 60 mg: Estromineral Lipid®) con età media di 54,7±4,8 anni; Gruppo B: 14 donne trattate con tibolone (2,5 mg/die: Livial®) con età media di 52,2±3,2 anni.

Sono state incluse nello studio le donne in menopausa da meno di 4 anni, con valori di colesterolo totale compreso tra 200 e 300 mg/dl e/o colesterolo

LDL compreso tra 130 e 240 mg/dl e che seguivano una dieta controllata.

Sono state escluse le donne in trattamento attuale o nei 6 mesi precedenti con EP e con farmaci attivi sul profilo lipidico (ipocolesterolemizzanti, ipotrigliceridizzanti), pazienti con anamnesi positiva per ipertrigliceridemie familiari, pregressa o attuale patologia mammaria documentata con mammografia eseguita nell'ultimo anno, presenza di sanguinamento uterino anormale, spessore dell'endometrio >4 mm, formazioni polipoidi o iperplasia dell'endometrio accertate all'esame istologico, masse annessiali pregresse o attuali, patologie epatiche o renali, pregressi eventi cardiovascolari, pregressa patologia tromboembolica, pregressa patologia oncologica o familiarità positiva per tumori ormono-dipendenti.

All reclutamento e al *follow-up* dopo 6 mesi di trattamento abbiamo valutato: peso e BMI, colesterolo totale, colesterolo LDL, colesterolo HDL, trigliceridi e glicemia.

Risultati

Tutte le donne hanno completato lo studio senza presentare eventi avversi.

Dopo 6 mesi di terapia è stata registrata una riduzione statisticamente significativa dei valori del colesterolo totale e del colesterolo LDL in entrambi i gruppi. Nel Gruppo A i valori medi del colesterolo totale e LDL sono scesi, rispettivamente, da 241,8±21 mg/dl a 219,8±28,4 mg/dl (-9,1%; $P<0,05$) e da 168,4±19,1 mg/dl a 149,9±23,4 mg/dl (-10,9%; $P<0,05$). Nel Gruppo B i valori medi del colesterolo totale sono variati da 245,8±25,7 mg/dl a 224,4±15,8 mg/dl (-8,4%; $P<0,01$), del colesterolo LDL da 171,5±28,8 mg/dl a 153,9±24,6 mg/dl (-10,2%; $P<0,05$).

Benché a 6 mesi la trigliceridemia media sia ridotta in entrambi i gruppi, solo nel Gruppo B tale riduzione è risultata statisticamente significativa ($P<0,01$) passando da 107,5±38,4 mg/dl a 90, ±30,3 mg/dl (-15,9%). Nel Gruppo A la trigliceridemia si è ridotta da 115,4±33,5 mg/dl a 109,1±56 mg/dl (-5,4%; $P>0,05$).

I valori medi del colesterolo HDL hanno mostrato variazioni non significative ($P>0,05$) nei due gruppi; nel Gruppo A si è assistito ad una riduzione da 50,6±8,3 mg/dl a 48,1±9,1 mg/dl (-4,9%), mentre nel Gruppo B ad un aumento da 52,2±12 mg/dl a 53,6±12,7 mg/dl (+2,6%).

Per quanto riguarda i valori medi glicemici, solo nel Gruppo B la riduzione è stata statisticamente significativa ($P<0,005$), passando da 93,1±13,7 mg/dl a 85±12,9 mg/dl (-8,7%). Nel Gruppo A tale riduzione è stata minore, da 96,8±17,7 mg/dl a 93,4±6,6 mg/dl (-3,5%).

Il BMI è significativamente diminuito nel Gruppo A (-2,1%; $P<0,01$), mentre non ha subito sostanziali variazioni nel Gruppo B (-0,7%) (Tab. 1).

TABELLA 1 - VALORI MEDI ± DEVIAZIONE STANDARD (DS) DEI PARAMETRI CONSIDERATI. * = $P < 0,05$.

	BMI		Glicemia		Colesterolo	
	media ± ds	P	media ± ds	P	media ± ds	P
Gruppo A basale	27,8 ± 3,6	0,006*	96,8 ± 17,7	0,498	241,8 ± 21	0,012*
6 mesi	27,2 ± 3,5		93,4 ± 6,6		219,8 ± 28,4	
Gruppo B basale	25,7 ± 3,4	0,484	93,1 ± 13,9	0,003*	241,8 ± 21	0,009*
6 mesi	25,5 ± 3,6		85 ± 12,9		224,4 ± 15,8	
	HDL		LDL		Trigliceridi	
	media ± ds	P	media ± ds	P	media ± ds	P
Gruppo A basale	50,6 ± 8,3	0,440	168,4 ± 19,1	0,014*	115,4 ± 33,5	0,678
6 mesi	48,1 ± 9,1		149,9 ± 23,4		109,1 ± 56	
Gruppo B basale	52,2 ± 12,0	0,397	171,5 ± 28,8	0,026*	107,5 ± 38,4	0,003*
6 mesi	53,6 ± 12,7		153,9 ± 24,6		90,4 ± 30,3	

Discussione

La menopausa è un evento fisiologico che si accompagna ad importanti modificazioni della qualità di vita della donna riconducibili, dal punto di vista fisiologico, al deficit estrogenico. Questo è responsabile dei più comuni sintomi climaterici ma anche dell'aumentato rischio cardiovascolare, spesso meno attenzionato.

Le malattie cardiovascolari costituiscono la principale causa di morbilità e mortalità nella donna (1). L'individuazione precoce delle donne a rischio costituisce una premessa necessaria per l'attivazione di azioni finalizzate a ridurre i fattori di rischio modificabili, dal cambiamento dello stile di vita all'intervento farmacologico. Questo è essenziale soprattutto in quella fase della vita delle donne che è la menopausa in cui viene meno l'effetto protettivo degli estrogeni sul versante vascolare, coagulativo e metabolico.

Le attuali linee guida europee utilizzano una carta di rischio, ricavata dallo studio americano di Framingham (6), che si basa sulle variabili: età, sesso, pressione arteriosa sistolica, colesterolemia totale, colesterolemia-HDL, fumo di sigaretta e diabete. Lo studio Framingham mostra come nelle donne oltre i 60 anni, corrispondente al periodo postmenopausale, la frequenza di eventi cardiovascolari tenda ad aumentare.

Gli estrogeni sono stati usati per molti anni come integratori ormonali per trattare la sintomatologia menopausale e costituiscono il trattamento più efficace per la disfunzione vasomotoria nella maggior parte delle donne (7). Di contro, la loro efficacia nei confronti del rischio cardiovascolare risulta controversa nonostante gli effetti positivi sull'assetto glicolipidico e la funzione endoteliale (8). Studi quali il WHI (*Women Health Initiative*) (3) e l'HERS (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*) (9) hanno dimostrato che gli EP in donne con età avanzata aumentano il rischio di carcinoma della mam-

mella (+0,08%), ictus (+0,08%), cardiopatia ischemica (+0,07%) ed eventi tromboembolici. Per tale motivo, obiettivo della comunità scientifica è lo studio di terapie alternative che possano essere dotate della stessa efficacia ma con un migliore profilo di sicurezza, importante soprattutto nelle donne in cui gli EP sono controindicati.

Terapia ormonale alternativa è l'utilizzo del tibolone, composto tessuto-specifico che esplica effetti estrogenici, progestinici ed androgenici a seconda del tessuto con cui interagisce e della modalità d'interazione. Il tibolone ha dimostrato effetti favorevoli sui disturbi climaterici, sull'apparato uro-genitale, sul tono dell'umore, sul benessere sessuale e sul turnover osseo ma, grazie al metabolita ad attività progestinica e alla regolazione di enzimi come la solfatasi, non stimola la proliferazione delle cellule endometriali e della mammella. Inoltre il tibolone ha effetti benefici su vari parametri di rischio cardiovascolare con riduzione dei valori sierici dei trigliceridi, del colesterolo totale e del colesterolo LDL (10), con ridotta espressione a livello endoteliale delle molecole di adesione leucocitaria (11).

Per un approccio naturale, un ruolo sempre più preponderante stanno assumendo i fitoestrogeni; questi fanno parte dei cosiddetti "nutraceutics", sostanze contenute nei comuni alimenti di cui si sfruttano le proprietà benefiche e terapeutiche. La principale classe è quella degli isoflavoni, sostanze non steroidee contenute soprattutto nella soia, la cui struttura molecolare presenta varie analogie con l'estradiolo consentendone il legame ai recettori estrogenici. Gli isoflavoni sono attivi nei confronti della sintomatologia vasomotoria ma esplicano i loro effetti benefici anche sull'apparato cardiovascolare in quanto riducono i livelli di colesterolo totale, colesterolo LDL e trigliceridi, inibiscono l'ossidazione delle lipoproteine e inducono la vasodilatazione ossido-nitrico-dipendente migliorando la funzione endoteliale (12).

Di recente interesse è la berberina, alcaloide isoqui-

nolinico derivato dalle piante del genere *Berberis*, capace di indurre un'up-regulation delle proteine recettoriali per il colesterolo LDL sugli epatociti, promuovendone così l'aumento dell'uptake epatico e il metabolismo con riduzione dei livelli circolanti di colesterolo totale e LDL (13). La berberina promuoverebbe, inoltre, l'ossidazione degli acidi grassi con conseguente riduzione della sintesi di trigliceridi (14) e indurrebbe un'up-regulation dei recettori per l'insulina (InsR) in numerose linee cellulari, aumentando l'utilizzo periferico di glucosio e riducendo la glicemia (15).

Conclusioni

In entrambi i gruppi si è osservata un' variazione favorevole degli indici considerati, con un miglioramento dell'assetto glico-lipidico. Entrambi i trattamenti hanno ottenuto una riduzione equivalente e significativa dei livelli sierici del colesterolo totale e colesterolo LDL.

Il trattamento con isoflavoni e berberina non ha

inoltre determinato una variazione significativa della concentrazione del colesterolo HDL e la riduzione significativa del BMI, mostrando di influenzare favorevolmente la distribuzione del grasso corporeo.

Il tibolone, oltre agli effetti sopra menzionati, ha avuto un impatto favorevole sui trigliceridi sierici, considerati importante fattore di rischio cardiovascolare. Anche la glicemia, ridotta in modo significativo, è indice di migliorata tolleranza al glucosio.

I risultati del nostro studio sono in gran parte conformi con la letteratura scientifica. Gli effetti del trattamento con isoflavoni/berberina e con tibolone sono stati quasi del tutto sovrapponibili e sono risultati promettenti in termini di efficacia nei confronti del rischio cardiovascolare.

La berberina ed il tibolone mostrano un ruolo in crescita tra le terapie per i disturbi della menopausa con un rapporto rischio/beneficio favorevole nei confronti del rischio cardio-vascolare, sfruttabile soprattutto nelle pazienti con ipercolesterolemia moderata o in presenza di controindicazioni alla terapia ormonale sostitutiva.

Bibliografia

1. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetière P, Jousilahti P, Keil U, Njølstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM; SCORE project group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003 Jun;24(11):987-1003.
2. European Agency of the Evaluation of Medicinal Products. EMEA public statement on recent publications regarding hormone replacement therapy. London, UK: EMEA; 2003.
3. Battaglia A, Michieli R. Terapia ormonale sostitutiva in menopausa SIMG 2007.
4. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-427.
5. David M Herrington, David M Reboussin, Karen Potvin Klein, Penny C Sharp, Sally A Shumaker, Thomas E Snyder, Kim R Geisinger, for the ERA Investigators. The Estrogen Replacement and Atherosclerosis (ERA) Study: Study Design and Baseline Characteristics of the Cohort. *Controlled Clinical Trials*, June 2003. 21(3) 257-285.
6. D'Agostino RB Sr, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6):743-53.
7. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. – Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes – *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004.
8. Espeland MA, Applegate W, Furberg CD, et al. Estrogen replacement therapy and progression of intimal-medial thickness in the carotid arteries of postmenopausal women. *ACAPS Investigators. Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Progression Study. American Journal of Epidemiology* 1995;142(10):1011-1019.
9. Grady D, Applegate W, Bush TL, et al. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS): design, methods and baseline characteristics. *Controlled Clinical Trials* 1998;19:314-335.
10. Castelo-Branco C, Casais E, Figueras F, Sanjuan A, Vicente JJ, Balasch J, Vanrell JA. - Two-year prospective and comparative study on the effects of tibolone on lipid pattern, behavior of apolipoproteins AI and B - *Menopause* 1999;6:92-97.
11. Simoncini T, Genazzani AR. – Tibolone inhibits leukocyte adhesion molecule expression in human endothelial cells – *Mol. Cell. Endocrinol.* 2000;162:87-94.
12. Walker HA, Dean TS, Sanders TA, Jackson G, Ritter JM, Chowienzyk PJ. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17beta-estradiol. *Circulation* January 2001;103(2):258-62.
13. Cameron J, Ranheim T, Kulseth MA, Leren TP, Berge KE. Berberine decreases PCSK9 expression in HepG2 cells. *Atherosclerosis*, December 2008;201(2):266-73.
14. Cicero AF, Ertek S. Metabolic and cardiovascular effects of berberine: from preclinical evidences to clinical trial results. *Clinical Lipidology* October 2009; 4(5):553-563.
15. Zhang H, Wei J, Xue R, Wu JD, Zhao W, Wang ZZ, Wang SK, Zhou ZX, Song DQ, Wang YM, Pan HN, Kong WJ, Jiang JD. Berberine lowers blood glucose in type 2 diabetes mellitus patients through increasing insulin receptor expression. *Metabolism* February 2010; 59(2):285-92.