

Benefici degli isoflavoni di soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio sulla sindrome climaterica e menopausale

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, C. FERRAUTO, F. LIONTI, K. MESSINA, S. ODDO, E. SAMPUGNARO, M. COLIZZI, A. CIANCI

RIASSUNTO: Benefici degli isoflavoni di soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio sulla sindrome climaterica e menopausale.

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, C. FERRAUTO, F. LIONTI, K. MESSINA, S. ODDO, E. SAMPUGNARO, M. COLIZZI, A. CIANCI

Introduzione. In menopausa si viene a determinare un deficit estrogenico responsabile dell'insorgenza della classica sintomatologia, caratterizzata da irregolarità mestruali, sintomi vasomotori, dislipidemia, secchezza vaginale. Per ovviare a tali problematiche, per anni si è ricorso alla terapia ormonale sostitutiva; numerosi studi, tuttavia, hanno dimostrato come questa sia correlata a controindicazioni ed effetti collaterali anche gravi. Scopo di tale studio è quello di indagare sull'efficacia di terapie alternative naturali più sicure, quali i fitoestrogeni.

Materiali e metodi. Sessantasette donne in menopausa sono state trattate con una preparazione di isoflavoni di soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio. Al reclutamento e dopo tre mesi di terapia le pazienti sono state sottoposte a Pap-test, ad un work-up uroginecologico (visita ed esame urodinamico), al dosaggio del colesterolo totale plasmatico e delle LDL e sono state invitate a compilare una scala analogico-visiva sui sintomi perimenopausali (vampate, secchezza e prurito vulvovaginale) e un diario minzionale.

Risultati. Dopo tre mesi di terapia le pazienti hanno mostrato una riepitelizzazione della mucosa vaginale, una significativa riduzione dell'intensità dei sintomi percepiti, un miglioramento del profilo lipidico e dell'incontinenza.

Conclusioni. La terapia con isoflavoni di soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio modifica favorevolmente la sintomatologia climaterica e l'assetto lipidico, in assenza di effetti collaterali.

SUMMARY: Benefits of soy isoflavones, vitamin K, vitamin D, calcium and magnesium on the climacteric and menopausal syndrome.

A. TOCCO, C. FALDUZZI, L. LO PRESTI, S. BANDIERA, D. CARPINO, C. FERRAUTO, F. LIONTI, K. MESSINA, S. ODDO, E. SAMPUGNARO, M. COLIZZI, A. CIANCI

Introduction. During menopause occurs an estrogen deficiency responsible for the onset of classical climacteric symptoms, such as menstrual irregularities, vasomotor symptoms, dyslipidemia, vaginal dryness. To resolve these problems, for many years was used the hormonal replacement therapy; many studies, however, showed how this has several contraindications and is related to serious side effects. The purpose of this study is investigate the efficacy of alternative natural therapies with a better safety profile, such as phytoestrogens.

Materials and methods. Sixty-seven women in menopause were treated with a preparation of soy isoflavones, vitamin K, vitamin D, calcium and magnesium. At recruitment and after 3 months of therapy the patients were subjected to Pap test, urogynaecological work up (visit and urodynamics examination), dosage of total and LDL-cholesterol and were invited to complete a visual analogic scale about perimenopausal symptoms (hot flashes, vulvovaginal dryness and itch) and a voiding diary.

Results. After 3 months of therapy the patients showed a re-epithelialization of the vaginal mucosa, a significant reduction in intensity of perceived symptoms, an improvement of the lipid profile and of the incontinence.

Conclusions. Therapy with soy isoflavones, vitamin K, vitamin D, calcium and magnesium modifies favorably the climacteric symptomatology and the lipid profile, without side effects.

KEY WORDS: Menopausa - Atrofia vaginale - Dislipidemia - Isoflavoni di soia.
Menopause - Vaginal atrophy - Dyslipidemia - Soy isoflavones.

Introduzione

L'esaurimento della funzionalità ovarica e delle cellule riproduttive femminili (follicoli) che si verifica di solito intorno ai 50 anni viene definito menopausa.

Durante il climaterio, che rappresenta il passaggio dall'età fertile alla menopausa, la funzionalità ovarica

diminuisce progressivamente con conseguente riduzione e cessazione della secrezione di estradiolo. L'ipostrogenismo provoca alterazioni del ciclo mestruale che diventa più irregolare e di minor durata, fino a scomparire del tutto. L'alterata secrezione ormonale porta all'insorgenza di altri sintomi che variano da un soggetto all'altro e sono rappresentati da: instabilità vasomotoria, atrofia dei tessuti vulvovaginali, vescicali ed uretrali, perdita di massa ossea (con rischio di osteoporosi), variazioni della concentrazione del colesterolo (che può portare a malattie cardiovascolari) e disturbi psicocognitivi. Tutti questi fenomeni sono legati alla velocità di diminuzione della concentrazione di estradiolo. Negli ultimi 10 anni, la gestione della menopausa è cambiata in modo considerevole dopo la polemica che ha circondato la terapia ormonale sostitutiva. Infatti, le opzioni non farmacologiche non ormonali sono diventate sempre più popolari (1). Tra queste, i fitoestrogeni sono ampiamente utilizzati come alternativa alla terapia ormonale sostitutiva per il trattamento dei sintomi della menopausa (2). Oggetto del nostro studio è stato il trattamento terapeutico di un gruppo di donne in climaterio e in menopausa, che lamentavano sintomi, quali prurito vulvare e dispareunia, oltre che sintomi del basso tratto urinario (urgenza frequente, *urge incontinence*) e ipercolesterolemia, con un farmaco a base di isoflavoni della soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio.

Materiali e metodi

Abbiamo reclutato un gruppo di 67 donne, con un'età compresa fra i 47 e i 68 anni, provenienti dall'ambulatorio di menopausa dell'Unità Operativa di Ginecologia e Ostetricia dell'Azienda Ospedaliera - Universitaria "Policlinico-Vittorio Emanuele" e dall'ambulatorio della divisione di Ginecologia e Ostetricia dell'Ospedale "E. Muscatello" di Augusta (SR) tra luglio e ottobre 2011. Tutte le donne erano venute a consulenza ginecologica a causa di sintomi quali bruciore, prurito e dispareunia.

Sono state sottoposte a Pap-test al momento dell'arruolamento, ad una SAV (Scala Analogico-Visiva) riferita ai sintomi perimenopausali (vampate, secchezza vulvovaginale, etc.), ad un *work-up* uroginelologico (visita ed esame urodinamico), al dosaggio del colesterolo totale plasmatico e delle LDL e ad una MOC. Tutte le donne con FSH >50 UI incluse nello studio presentavano un'anamnesi negativa per tumori ormonodipendenti (mammario e/o endometriale). Hanno assunto un farmaco a base di isoflavoni di soia, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio (1 compressa/die) e, dopo aver compilato un diario minzionale al momento dell'arruolamento e un settimana prima del

controllo, dopo i tre mesi di terapia sono state risottoposte a Pap-test, SAV (riferita a sintomi del basso tratto urinario e vulvovaginali), dosaggio di colesterolo totale e LDL.

Risultati

L'esame citologico prestudio ha messo in evidenza: la cessazione del ciclico processo maturativo, confermato dalla presenza di numerose cellule parabasali, e con essa della produzione di glicogeno, che costituisce il substrato nutrizionale per la flora anaerobica vaginale; un aumento del pH vaginale fino a 6-8 e una riduzione della presenza dei bacilli di Doderlein. Quindi tutte le 67 pazienti presentavano una diagnosi di atrofia vaginale dovuta alla carenza di estrogeni. I valori medi della SAV prestudio sono stati di 3,7, mentre il colesterolo LDL è risultato essere in media tra 160 e 170 mg/dl. Alla MOC si sono evidenziati quadri di osteopenia e osteoporosi con valori di T score di -1,8 e $-3,6 \pm 0,4$ nel tratto di colonna L2-L4.

Dopo tre mesi di trattamento il Pap-test ha mostrato una mucosa vaginale in via di riepitelizzazione con presenza di più cellule dello strato superficiale e una significativa presenza di bacilli di Doderlein. Sono anche migliorate le vampate e la concentrazione di colesterolo LDL da valori medi di 165 a 150 mg/dl. La media dei valori della SAV è passata da 3,7 a 7,6 mostrando un significativo miglioramento della sintomatologia vulvovaginale. I diari minzionali sono significativamente migliorati passando da una frequenza giornaliera di 10-12 minzioni, accompagnate da fughe preminzionali di urina, a 5-6/die, con un miglioramento soggettivo e oggettivo di numeri di episodi di incontinenza da urgenza.

Discussione

Come risultato della maggiore aspettativa di vita, al giorno d'oggi le donne passano più di un terzo della loro vita in uno stato di deprivazione estrogenica che a sua volta porta ad una serie di importanti cambiamenti a lungo termine. In effetti, due donne su tre nel periodo menopausale presentano diversi disturbi (3). Alcuni di questi sintomi si manifestano precocemente (manifestazioni vasomotorie, disturbi psicologici), altri a distanza più o meno lunga di tempo (osteoporosi, atrofia mucosa vaginale, alterazione distrofica della mucosa uretrale e vescicale, aumentato rischio cardiovascolare) (4). Negli ultimi tre decenni, la terapia ormonale sostitutiva è stata molto usata per prevenire questi sintomi. Tuttavia, lo *Women's Health Initiative* (WHI), studio che ha arruolato più di 26.000 donne negli Stati Uniti e che fu pubblicato nel 2004, ha rile-

vato che la terapia con estro-progestinici o con soli estrogeni ha aumentato il rischio di ictus, trombosi venosa profonda, demenza e incontinenza. In particolare, quella estro-progestinica aumenta il tasso di cancro al seno (5). I rischi derivati dalla terapia ormonale sostitutiva hanno portato alla ricerca di nuove alternative come i fitoestrogeni, composti vegetali con attività biologica estrogeno-simile (6). Gli isoflavoni sono la loro categoria più conosciuta (7); grazie alla loro proprietà di legame con il recettore estrogenico beta (ER-beta) permettono effetti benefici sugli organi o sistemi specifici (4). Come sappiamo vi sono due tipi di recettori estrogenici: ER-alfa e ER-beta. ER-beta è espresso prevalentemente sulle mucosa vaginale, il sistema cardiovascolare e l'osso; al contrario ER-alfa è responsabile della proliferazione dell'endometrio e della stimolazione della mammella. Dal momento che gli isoflavoni hanno una affinità maggiore per ER-beta che per ER-alfa, essi possono essere considerati come una sorta di naturali modulatori selettivi (SERM) (1). La terapia con fitoestrogeni riduce il numero e la forza dei sintomi vasomotori e migliora il profilo lipidico sierico. I fitoestrogeni, inoltre, mostrano effetti positivi sul metabolismo del tessuto osseo, la cute e le mucose (8). I sintomi vulvovaginali sono tipicamente progressivi ed è improbabile che si possano risolvere senza trattamento. Si stima che dal 10 al 40% delle donne in post-menopausa hanno un disagio dovuto all'atrofia vaginale ma solo il 25% di loro ricorre ad un trattamento. Secchezza, bruciore ed irritazione della mucosa vaginale e vulvare dovuti all'atrofia possono essere gravi e debilitanti abbastanza da influenzare non solo il comfort personale di una donna nelle sue attività quo-

tidiane, ma anche la sua capacità ad avere rapporti sessuali senza dolore. Alla visita con *speculum* i segni di atrofia vulvovaginale che possiamo rilevare sono: epitelio ipopigmentato, liscio, non elastico, sottile e lucido; peli radi e assottigliati; diminuita dimensione e integrità delle labbra; eritema a chiazze; microfessure. In secondo luogo, altro test diagnostico importante è il Pap-test con il quale si metterà in evidenza un pH superiore a 5 e l'aumento delle cellule intermedie e paribasali rispetto alle cellule superficiali (9). Le donne possono scegliere di utilizzare un approccio alternativo alla terapia ormonale sostitutiva per una serie di motivi, come ad esempio la paura di effetti collaterali e per i rischi legati a questa terapia (10). La fitoterapia costituisce una opzione terapeutica in grado di offrire assistenza alle donne che vogliono migliorare la loro qualità di vita (7).

Conclusioni

Le donne in menopausa che lamentano sintomi, quali bruciore, prurito e dispareunia e che al Pap-test mostrano un quadro di atrofia vaginale dovuta alla carenza di estrogeni dopo una terapia con isoflavoni, vitamina K, vitamina D, calcio e magnesio della durata di tre mesi presentano una mucosa vaginale eutrofica nel 100% dei casi. Migliorano anche le vampate di calore e la concentrazione di colesterolo LDL. Ci riproponiamo, visti gli effetti positivi sui sintomi vasomotori e vaginali, di sottoporre le pazienti ad una MOC per vedere il miglioramento a livello osseo dopo un anno di terapia.

Bibliografia

1. Sunita P, Pattanayak SP. Phytoestrogens in postmenopausal indications: a theoretical perspective. *Pharmacogn Rev* 2011 Jan; 5(9):41-7.
2. Johnston J. Managing the menopause: practical choices faced in primary care. *Climacteric* 2011 Dec;14 Suppl 2:8-12.
3. Lipovac M, Chedraui B, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. Effect of red clover isoflavones over skin, appendages, and mucosal status in postmenopausal women. *Obstet Gynecol Int* 2011;2011:949302. Epub 2011 Nov 1.
4. Pescetto G, De Cecco L, Pecorari D, Ragni N. *Ginecologia e Ostetricia* ediz 2009 Cap. 9 pag. 299.
5. Fugh-Berman A, McDonald CP, Bell AM, Bethards EC, Scialli AR. Promotional tone in reviews of menopausal hormone therapy after the Women's Health Initiative: an analysis of published articles. *PLoS Med* 2011 Mar;8(3):e1000425. Epub 2011 Mar 15.
6. de Andrade CM, de S ME, Tolo MR. Effects of phytoestrogens derived from soy bean on expression of adhesion molecules on HUVEC. *Climacteric* 2011 Nov 8.
7. Molla MD, Hidalgo-Mora JJ, Soteras MG. Phytotherapy as alternative to hormone replacement therapy. *Front Biosci (Schol Ed.)* 2011 Jan 1;3:191-204.
8. Szkutnik-Fiedler D, Jedrzejczyk M, Grześkowiak E, Bartkowiak-Wieczorek J, Seremak-Mrozikiewicz A, Drews K, Mrozikiewicz PM. The role of phytoestrogen therapy in relieving postmenopausal symptoms. *Ginekol Pol* 2010 Dec; 81 (12):929-34. Review. Polish.
9. Kingsberg S, Kellogg S, Krychman M. Treating dyspareunia caused by vaginal atrophy: a review of treatment options using vaginal estrogen therapy. *Int J Womens Health* 2010 Aug 9;1:105-11.
10. Panay N. Taking an integrated approach: managing women with phytoestrogens. *Climacteric* 2011 Dec;14 Suppl 2:1.