

RICERCA APPLICATA

Isoflavoni

nuovi potenziali effetti terapeutici

L'interesse del mondo scientifico per le benefiche proprietà dei fitoestrogeni sta vivendo una fase di rinnovata vivacità, dopo che i recenti studi clinici relativi agli effetti a lungo termine della terapia ormonale sostitutiva, nelle donne in menopausa, hanno messo in evidenza un aumentato rischio di cancro al seno e di trombosi venosa profonda.

Da qui la necessità d'impiegare questo importante ed efficace strumento terapeutico con una certa prudenza, alla luce della frequenza e della intensità dei disturbi menopausali.

In alternativa, per controllare i disturbi tipici della menopausa, molte donne si stanno avvicinando a trattamenti più dolci, basati sull'impiego di principi attivi naturali

Tra i fitoestrogeni, gli isoflavoni hanno assunto un'importanza molto rilevante per la salute umana poiché contrariamente agli estrogeni, che svolgono la loro azione in maniera aspecifica su tutti gli organi bersaglio, sono dotati di attività estrogenica selettiva. Pur se meno potente di quella esercitata dagli ormoni ovarici questa azione specifica per-



mette comunque di ottenere gli effetti desiderabili propri degli estrogeni senza provocare i potenziali effetti negativi indotti dalla terapia ormonale sostitutiva.

Tra i disturbi della menopausa, quelli che per incidenza e intensità vengono seguiti con maggiore attenzione sono i disturbi neuro-vegetativi, principalmente le vampate di calore e le sudorazioni notturne, dovute allo stato di labilità vascolare indotta dalla caduta dei livelli circolanti di ormoni ovarici. Tuttavia per una migliore qualità della vita delle donne in menopausa, non dovrebbero essere sottovalutati neanche gli aspetti relativi al calo delle performance cognitive e ai disturbi della memoria, disturbi che rendono la donna più fragile nei rapporti interpersonali e meno sicura nelle relazioni sociali. In questo campo la terapia ormonale sostitutiva ha dato risultati ambigui, risultando efficace nel migliorare i disturbi cognitivi in alcuni studi e peggiorandoli in altri. Nel famoso studio Women Health Initiative (Whi) è stato addirittura riscontrato un aumentato rischio di sviluppare la malattia di Alzheimer nelle donne sottoposte a trattamento or-

monale sostitutivo mentre in un recentissimo lavoro clinico questo stesso tipo di terapia risultava migliorare alcuni parametri elettrofisiologici coinvolti nei processi di elaborazione delle informazioni tipiche dei processi cognitivi. Queste discrepanze nei risultati sembrano dipendere da vari fattori tra cui: l'intervallo intercorso tra menopausa e inizio della terapia ormonale sostitutiva, l'entità dei disturbi prima del trattamento, i dosaggi ormonali e lo schema terapeutico impiegati, la durata del trattamento, la concomitante presenza di patologie latenti ecc. Sembra comunque che un trattamento cominciato subito dopo la menopausa abbia più probabilità di prevenire il decadimento delle capacità cognitive che si riscontra più tardi con l'invecchiamento.

Isoflavoni, lo stato delle ricerche

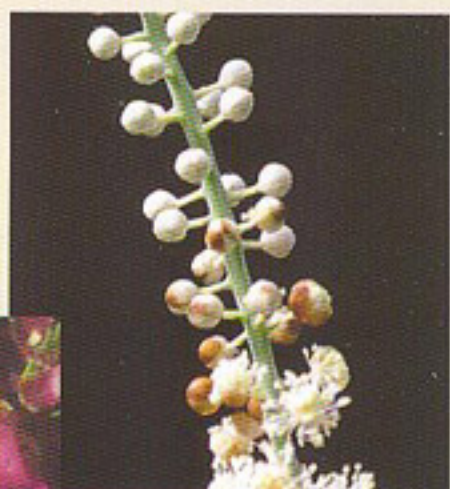
Da un'indagine nella letteratura scientifica si scoprono numerosi lavori sperimentali e clinici, che affrontano l'argomento e che mettono in evidenza come un'adeguata assunzione di isoflavoni possa contrastare il calo di performance intellettive indotto dalla carenza di ormoni ova-



Glycine max Merril



Trifolium pratense L.



Cimicifuga racemosa Nutt

rici, migliorando soprattutto la capacità di apprendimento e di memoria. Tali benefici effetti sembrano essere dovuti a un'interazione preferenziale tra gli isoflavoni e specifici recettori estrogenici, i recettori beta, localizzati in ben definite aree cerebrali. Per quanto riguarda gli studi sperimentali è stato dimostrato che, nei ratti adulti di sesso femminile, l'assunzione continuativa di una dieta ricca di isoflavoni migliora la loro capacità d'apprendere quale comportamento tenere per ottenere il cibo in un particolare tipo di labirinto, nonché di memorizzare il percorso già fatto quando il cibo era posizionato solo in determinati punti. Parallelamente si assisteva anche a una riduzione del livello di ansia come documentato dal livello d'attività esplorativa esercitata quando l'animale veniva inserito in un ambiente non conosciuto.

Studi sperimentali precedenti avevano già dimostrato che nei ratti femmina di mezza età ovariectomizzati, l'assunzione di isoflavoni di soia era in grado già dopo due mesi di esercitare un importante effetto neuroprotettivo evidenziato da un'aumentata espressione di Nerve Growth Factor (Ngf) e dell'enzima colina acetil trasferasi (Cat) sia nell'ippocampo sia nella corteccia frontale, aree notoriamente coinvolte nei processi mnemonici e cognitivi. In queste aree cerebrali è stata messa in evidenza la presenza di recettori estrogenici di tipo Beta ($Er\beta$), la cui totale mancanza, indotta sperimentalmente in topi femmina, riduce la loro capacità di elaborare e memorizzare informazioni spaziali nel test del labirinto acquatico. Interessante notare che gli isoflavoni possono attraversare facilmente la barriera emato-encefalica e sembrano concentrarsi in maniera preferenziale proprio nelle aree cerebrali ricche di recettori β . Si potrebbe obiettare che nei roditori gli effetti

positivi sulle funzioni cognitive potrebbero essere più marcati rispetto a quelli riscontrabili nell'uomo per la massiccia formazione endogena in questi animali di equolo, un metabolita della daidzina che si comporta come un potente attivatore dei recettori $Er\beta$; tuttavia le prime evidenze cliniche sembrano confermare l'effetto neuroprotettivo degli isoflavoni nonostante si sappia che solo un quarto della popolazione ha una flora batterica intestinale capace di trasformare la daidzina in equolo.

Studi clinici

Effetti positivi su *memoria e flessibilità mentale* sono stati riscontrati in soggetti giovani di entrambi i sessi che avevano assunto per un periodo di 10 settimane una dieta ad alto contenuto di soia, pari a un dosaggio di isoflavoni di 100 mg/die. Rispetto al gruppo di controllo che aveva assunto una dieta povera di soia, sono risultate significativamente migliori le performance ottenute nei test che riguardavano sia la memoria a breve termine (verbale e non verbale), sia quella a lungo termine. Nei test relativi alla flessibilità mentale risultati positivi sono stati riscontrati in entrambi i sessi sia nei test relativi alla capacità di riconoscere e adattarsi al cambiamento di regole precedentemente acquisite che in quelli relativi alla capacità di ricono-

scere e abbinare figure complesse. Invece nei test di *scioltezza verbale e di pianificazione* la dieta ricca di isoflavoni dava risultati migliori solo nelle donne, suggerendo che le donne potrebbero risultare più sensibili dei maschi agli effetti neuroprotettivi dei fitoestrogeni.

Utilizzando lo stesso tipo di test psicometrici, importanti risultati positivi sono stati riscontrati anche in donne in menopausa trattate per 12 settimane con 60 mg/die di isoflavoni. In accordo con quanto già riscontrato nei



soggetti giovani, lo studio, eseguito in doppio cieco, ha evidenziato che il trattamento con isoflavoni migliorava la performance nei test di memoria, in particolare in quelli di memoria non verbale a lungo termine, come pure nei test di flessibilità mentale e di pianificazione; in più si poteva osservare un miglioramento anche nei test relativi al livello di *attenzione*.

In uno studio successivo basato sugli stessi test psicometrici si è inoltre constatato che alcuni di questi effetti erano già presenti dopo sole 6 settimane di trattamento. Gli effetti positivi degli isoflavoni sulle funzioni cognitive cerebrali nelle donne in menopausa sono state confermate, con una diversa batteria di test psicometrici, in un altro lavoro clinico molto rigoroso eseguito in doppio cieco. Dopo sei mesi di trattamento le donne che avevano assunto isoflavoni ottenevano risultati migliori in tutti i test eseguiti, anche se si raggiungeva la significatività statistica solo nei test relativi alla *memoria verbale*. Una indagine più approfondita dei risultati indicava però che se i dati venivano segmentati in base all'età anagrafi-

ca delle donne coinvolte nella sperimentazione, gli effetti benefici del trattamento con isoflavoni risultavano essere molto più marcati nelle donne più giovani (50-59 anni), sottolineando così l'importanza di iniziare il trattamento precocemente, subito dopo la menopausa.

In linea con questa osservazione, l'unico lavoro clinico in cui non si riscontravano effetti statisticamente significativi, pur segnalando un leggero miglioramento delle performance cognitive, aveva reclutato donne in un range di età piuttosto avanzata (60-75 anni), suggerendo che in questo caso il declino delle funzioni cognitive post-menopausali poteva essersi già consolidato. In conclusione, gli studi sperimentali e clinici della letteratura fanno ipotizzare per gli isoflavoni un impiego non solo per il controllo dei disturbi menopausali di tipo neurovegetativo, ma anche per mantenere dopo la menopausa un'adeguata plasticità cerebrale. ■

* *Divisione Scientifica Bios Line Spa,*
gcalderini@biosline.com cmeggiato@biosline.com

Bibliografia

- Duffy R., Wiseman H., File S.: Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol. Biochem. Behav.* (2003), 75: 721-729.
- File S., Jarrett N., Fluck E., Duffy R., Casey K., Wiseman H.: Eating soya improves human memory. *Psychopharmacol.* (2001), 157: 430-436
- File S., Hartley D., Elsabagh S., Duffy R. and Wiseman H.: Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause* (2005), 12: 193-201.
- Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D, Barrett-Connor E. and Bressel M.: Isoflavones and cognitive function in older women: the Soy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause* (2003), 10: 196-202.
- Lephart E., West T., Scott Weber K., Rhees R., Setchell K., Adlercreutz H., Lund T.: Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotox. Teratol.* (2002), 24: 5-16.
- Lephart E., Setchell K., Handa R. and Lund T.: Behavioral effects of endocrine-disrupting substances: phytoestrogens. *ILAR J.* (2004), 45: 443-454.
- Lund T., West T., Tian L., Bu L., Simmons D., Setchell K., Adlercreutz H., and Lephart E.: Visual spatial memory is enhanced in female rats (but inhibited in males) by dietary soy phytoestrogen. *BMC Neuroscience* (2001), 2: 20-32.
- Pan Y., Anthony M. and Clarkson T.: Effect of estradiol and soy phytoestrogens on Choline Acetyltransferase and Nerve Growth Factor mRNAs in the frontal cortex and hippocampus of female rats. *P.S.E.B.M.* (1999), 221: 118-125.
- Rissman E., Heck A., Leonard J., Shupnik M. and Gustafsson J-A.: Disruption of estrogen receptor α gene impairs spatial learning in female mice. *PNAS* (2002), 99: 3996-4001.
- Zhang J-Q, Cai W-Q, Zhou D-S, Su B-Y.: Distribution and differences of estrogen receptor beta immunoreactivity in the brain of adult male and female rats. *Brain Research* (2002), 935: 73-80