The background of the slide features three amber glass bottles of essential oils, some with their caps removed, resting on a light-colored wooden surface. Fresh green leaves are scattered around the bottles, creating a natural and organic aesthetic. A semi-transparent white box with a thin brown border is centered over the image, containing the main text.

Menopausa: terapia
tradizionale o fitoterapia?

La Menopausa

- La menopausa non è una malattia e non necessita di una terapia
- La carenza estrogenica può essere causa di :

DISTURBI PRECOCI

Sintomi vasomotori: vampate di calore, sudorazioni notturne, palpitazioni

Aumento del peso corporeo e distribuzione androide del grasso

Sintomi psicologici: ansia, depressione, ansia, irritabilità, sbalzi di umore

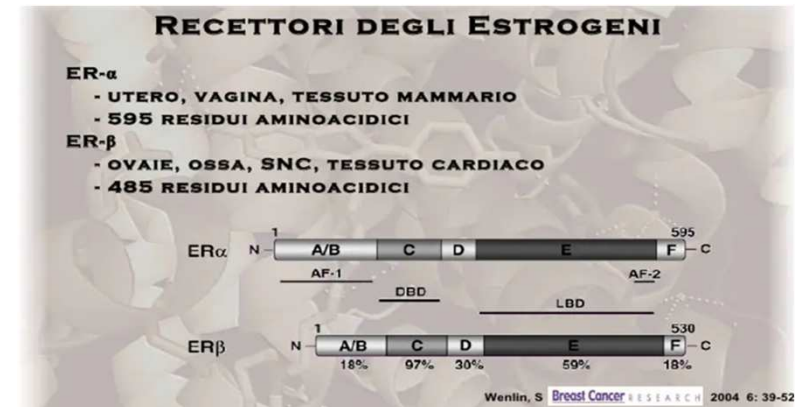
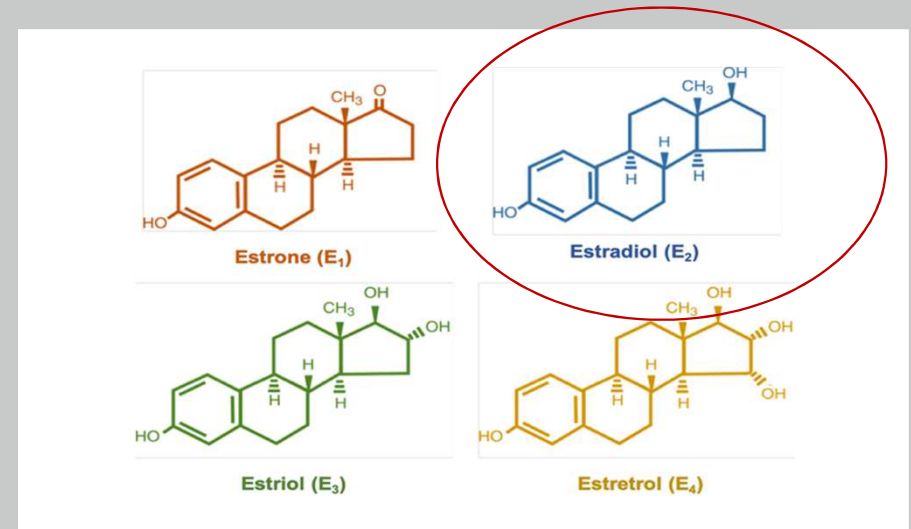
DISTURBI TARDIVI

Disturbi cognitivi: sia su base neurodegenerativa che vascolare

Sintomi urogenitali: secchezza genitale, dispareunia, disuria, incontinenza urinaria

Sintomi muscolo-scheletrici: dolori muscolari e articolari, osteoporosi e aumento delle fratture

Aumento del rischio cardiovascolare



La Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS)

- **Estrogeni**
- **Estro-progestinici**
- **STEAR** *Selective Tissue, Estrogenic Activity Regulator* (Tibolone)
- **SERMs** *Selective Estrogen Receptor Modulators* (Bazedoxifene, Ospemifene)
- **TSEC** *Tissue Selective Estrogen Complex* (BZA/CE bazedoxifene + estrogeni coniugati)
- **Prasterone** (DHEA)
- **Promestriene** (estrogeno di sintesi)

Types of HRT	
Estrogen	
Estradiol	<ul style="list-style-type: none"> • 0.5mg (combined only)/ 1mg / 2mg oral • 25mcg / 37.5mcg / 40mcg / 50mcg / 75mcg / 80mcg/ 100 mcg patches • 0.06% Oestrogel 0.75mg • 500mcg / 1mg Sandrena gel • 10mcg vaginal tablets • 7.5mcg vaginal ring
Estriol	<ul style="list-style-type: none"> • 0.1% / 0.01% vaginal creams, vaginal pessary, 50mcg/g vaginal gel
Conjugated estrogens	<ul style="list-style-type: none"> • 0.3mg / 0.625mg / 1.25mg
Non-Estrogens	
Gonadomimetic Tibolone	<ul style="list-style-type: none"> • 2.5mg oral tablet (for systemic symptoms)
DHEA Prasterone	<ul style="list-style-type: none"> • 6.5mg pessary (for genitourinary symptoms)
SERM Ospemifene	<ul style="list-style-type: none"> • 60mg oral tablet (for genitourinary symptoms)
Progestogens	
Micronised progesterone	
Dydrogesterone	<ul style="list-style-type: none"> • Combined only
Norethisterone	<ul style="list-style-type: none"> • Combined only
Levonorgestrel	<ul style="list-style-type: none"> • Combined and IUS
Norgestrel	
Medroxyprogesterone acetate	

La TOS comprende

➤ Estrogeni

- via orale
- via transdermica
- via vaginale

Estradiol - equivalent doses*				
	Ultra low	Low	Medium	High
Oral	0.5mg	1mg	2mg	3-4mg
Patch	Half 25	25	50	75-100
Gel-pump	½ pump	1 pump	2 pumps	3-4 pumps
Gel-sachet	½ x 0.5mg sachet - 0.25mg	0.5mg	1-1.5mg	2-3mg

➤ Estro-progestinici



➤ Altri ormoni sessuali

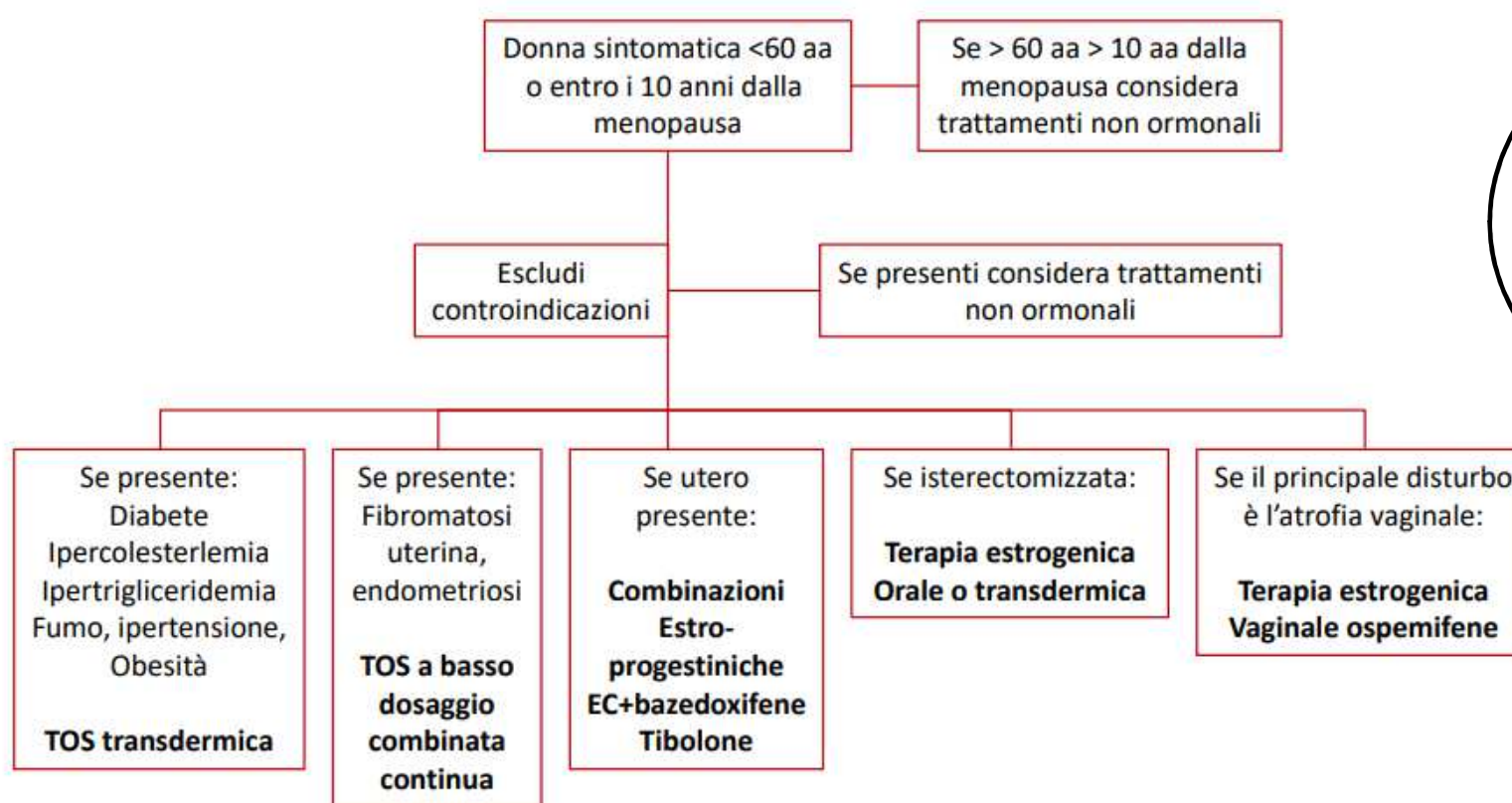
➔ Sistemici:

- STEAR (Tibolone)
- SERMs (Bazedoxifene, Ospemifene)
- TSEC (BZA/EC)

➔ Topici:

- Prasterone (DHEA)
- Promestriene (estrogeno di sintesi)

Prescrizione della TOS



Terapia personalizzata

Controindicazioni alla TOS



- Sanguinamento uterino anomalo non investigato
- Carcinoma endometriale ormonosensibile tipo I
- Iperplasia endometriale non trattata
- Carcinoma della mammella
- Patologia coronarica e cerebrovascolare (ad es. angina, infarto del miocardio, ictus)
- Tromboembolia venosa (TVP, embolia polmonare)
- Malattie epatiche croniche in atto (fino al ritorno alla normalità dei test di funzionalità epatica)
- Porfiria cutanea tarda
- Otosclerosi
- Ipersensibilità nota al principio attivo ad uno qualsiasi degli eccipienti

Effetti collaterali della TOS



Common side effects	Dealing with side effects
Estrogen <ul style="list-style-type: none">• Fluid retention• Breast tenderness• Bloating• Nausea / Dyspepsia• Headaches	Estrogen <ul style="list-style-type: none">• Reduce dose• Change route• Change type• Which hormone is causing the side effect?
Progestogens <ul style="list-style-type: none">• Fluid retention• Breast tenderness• Headaches• Mood swings• PMT-like symptoms	Progestogens <ul style="list-style-type: none">• Change type• Reduce dose if available• Change route• Alter duration

Authors: Mrs Elaine Stephens in collaboration with Mrs Kathy Abernethy, Dr Julie Ayres, Dr Heather Currie, Mr Nick Panay and the medical advisory council of the British Menopause Society.

La Fitoterapia: i fitoestrogeni

- Primo approccio farmacologico della donna in menopausa
- Alternativa alla terapia di sostituzione ormonale
- Molecole chimiche di derivazione vegetale

Classi principali dei fitoestrogeni:

- **Isoflavoni** (soia e derivati, trifoglio rosso)
- **Lignani** (olio di semi, semi di lino, grano, segale ed avena, alcuni tipi di frutti di bosco)
- **Cumestani** (fagioli di lima, semi di girasole)
- **Stilbene** (mirtilli, arachidi, uva)



I fitoestrogeni : struttura chimica

- Struttura chimica simile a E2
- Caratterizzati da un anello fenolico che permette di legarsi ai recettori degli estrogeni
- Metabolizzati dalla flora intestinale

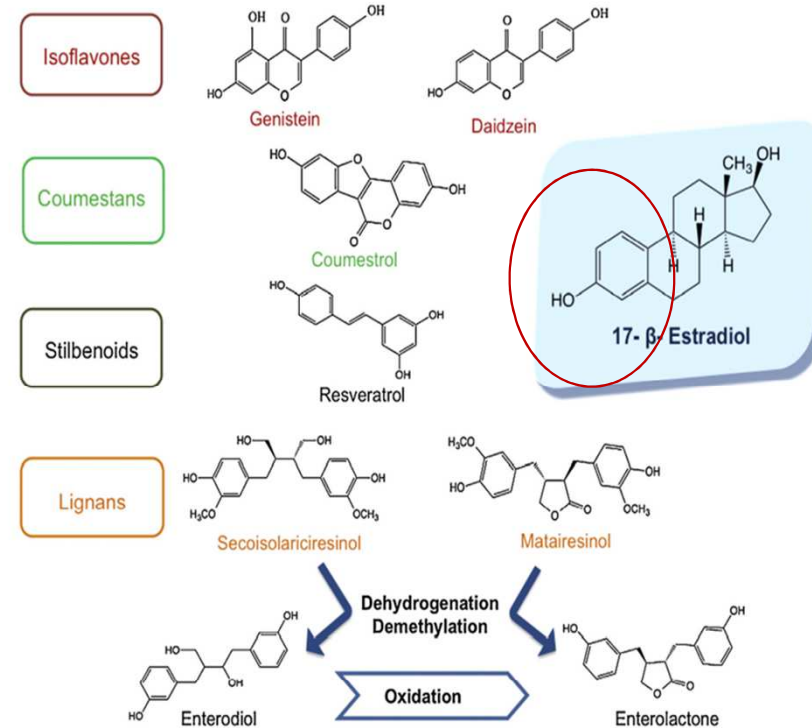


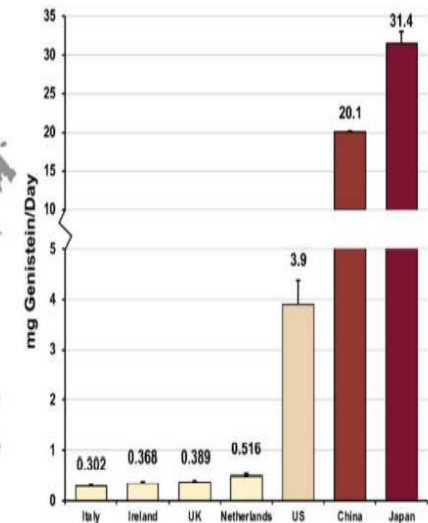
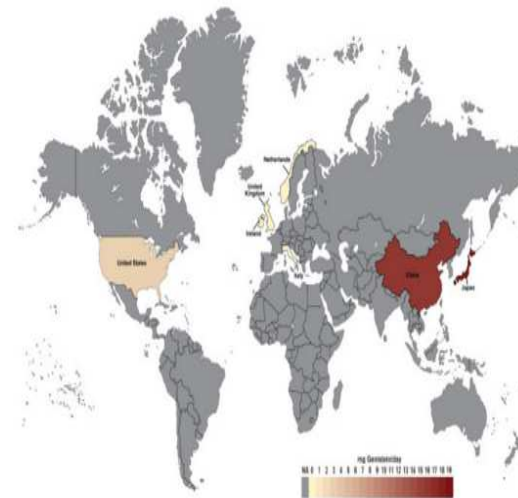
Fig. 1. Different classes of phytoestrogens. Isoflavones, lignans, coumestans and stilbenes are the different classes of PEs showing chemical structure similar to the main female estrogen, estradiol. These compounds are metabolically active, with the exception of secoisolariciresinol and matairesinol that are first converted to enterodioli and enterolactone by the intestinal flora.

Isoflavoni: Soia

- Glycine max, Fabaceae (Leguminose)
- Principale fonte alimentare nei Paesi Orientali
- Principale fonte di fitoestrogeni

Prodotti a base di soia:

- Germogli, latte, olio, tofu, salse, lecitina: basso contenuto di isoflavoni
- Farine di soia: alto contenuto di isoflavoni
Genisteina: 150 mg per 100 g di proteine
Daidzeina: 75 mg per 100 g di proteine



Nutrients 2021, 13,3048

Isoflavoni : Trifoglio Rosso



➤ *Trifolium Pratense*, Fabaceae
(Leguminose)

Contiene isoflavoni:

- Biocanina A (62%)
- Formononetina (20%)
- Genisteina (10%)
- Daidzeina (9%)
- In percentuale minore Cumestani

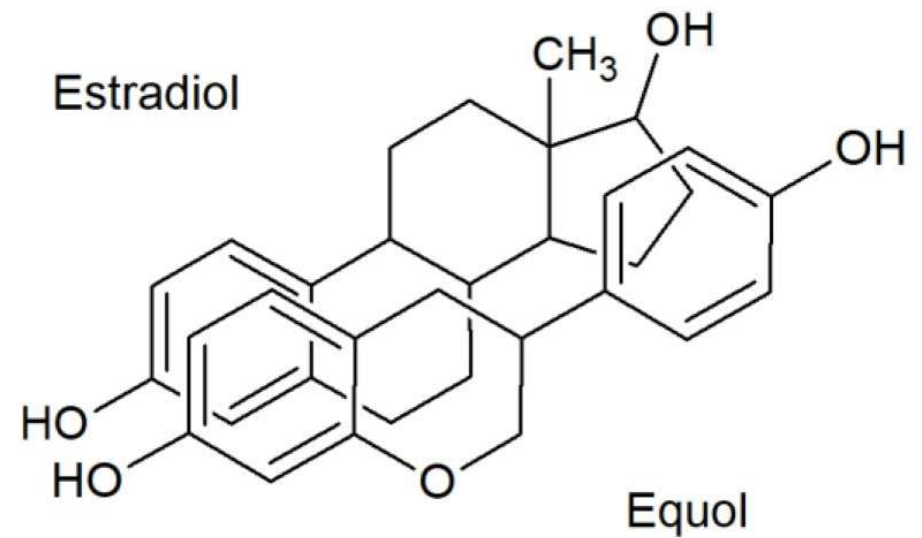
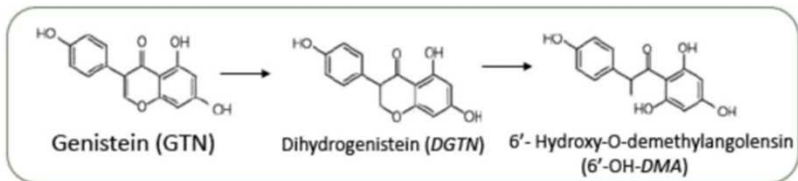
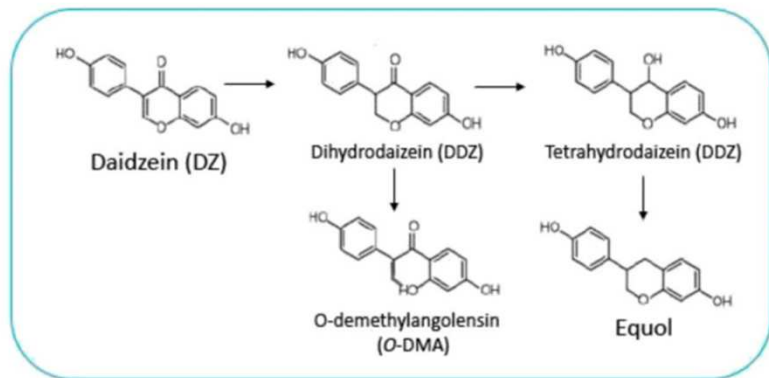
Table 1. The structure of isoflavones and their glycosides [1, 2, 3].

Aglycon		R1	R2	R3
Daidzein		H	H	OH
Genistein		OH	H	OH
Glycitein		H	OCH ₃	OH
Formononetin		H	H	OCH ₃
Biochanin A		OH	H	OCH ₃



I metilati vengono demetilati prima dell'assorbimento, il che rende il trifoglio rosso simile alla soia

Metabolismo intestinale degli isoflavoni



Attività farmacologica degli isoflavoni

- Proprietà di tipo SERM
- Effetto antiossidante nei confronti di LDL
- Inibizione della neoformazione dei vasi sanguigni
- Riduzione della velocità assorbimento osseo
- Effetto anti-ossidativo sull'endotelio (studi in vitro)

	Erα	Erβ
Estradiolo (E2)	100%	100%
Genisteina	10%	100%
Daidzeina	1%	10%

Efficacia dei fitoestrogeni

Table 3

Summary of relevant work performed with phytoestrogens in the context of menopause-associated pathologies. Several studies attributed beneficial proprieties to PEs, although few works exist in humans. Thus, in our opinion, further investigations are necessary to evaluate the beneficial of PE consumption for menopausal women.

	<i>In vitro</i>	<i>In vivo</i>	Studies in humans
Isoflavones	<ul style="list-style-type: none"> • Present antioxidant and apoptotic proprieties • Prevent the effects of amyloid plaques in cultured astrocytes [] 	<ul style="list-style-type: none"> • Afford cardioprotection and mitochondrial preservation after an ischemic insult [] • Reduced cell death in a model of stroke [] and in a Parkinson's disease model • Anti-diabetic effects [] 	<ul style="list-style-type: none"> • Decrease of frequency and intensity of hot flashes [] • Do not decrease breast epithelial proliferation []
Lignans	<ul style="list-style-type: none"> • Reduce breast cancer cell line growth [] 		<ul style="list-style-type: none"> • Reduce the incidence of breast cancer []
Coumestans	<ul style="list-style-type: none"> • Have beneficial effects in glucose and lipid metabolism 	<ul style="list-style-type: none"> • Have beneficial effects in glucose and lipid metabolism [] 	
Stilbenes	<ul style="list-style-type: none"> • Reduces metastatic proprieties in lung and cervical cancer cell lines 	<ul style="list-style-type: none"> • Prevent the development of insulin resistance, increase mitochondrial biogenesis and improve mitochondrial function [] 	

Efficacia degli isoflavoni: Genisteina

- Molecola più attiva
- Mostra la maggior efficacia se confrontata con placebo (una riduzione dei sintomi vasomotori in un range da 41% al 61%)
- Migliora significativamente i sintomi vasomotori
- Supplementi tra 50-150 mg/die (media di 54 mg/die)
- A lungo termine mostra attività protettiva a livello cardiovascolare e la riduzione della velocità di riassorbimento osseo

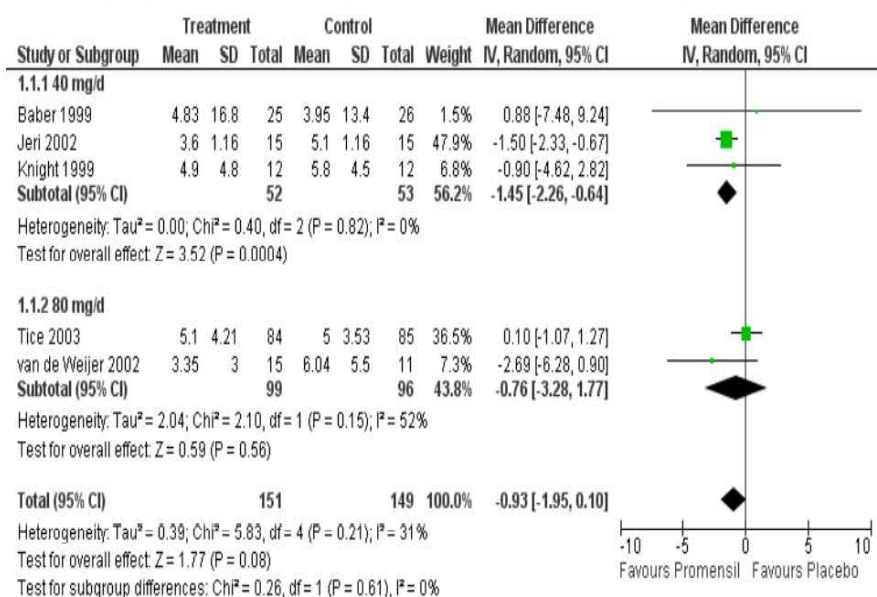
Category of Studies/ Conclusions Regarding Genistein/Whole Isoflavones/Genistein Metabolites	Total Number of Studies (Number Included in the Exposure Testing Range/Daily Dosage Column In Vivo) ^a	Exposure Testing Range In Vitro (μ M)	Daily Dosage Testing Range In Vivo (mg)
Evidence suggests effects are primarily beneficial	42 (27)	Genistein: 2.0–370	Genistein: 36–600 (all doses above 54 were in one study) Genistein Mode: 54 (7 studies) Whole Isoflavones: 40–165 Soy Intakes/Week: 0.76–12.0
Evidence suggests effects are debated/inconclusive, but does suggest potential benefits	11 (9)	Genistein: 0.0037–185	Genistein: 30–54 Whole Isoflavones: 45
Evidence suggests effects are debated/inconclusive, and does not show any potential for benefits	4 (2)	Genistein: 1–10	Whole Isoflavones: 33.3–300
Evidence suggests effects are primarily detrimental	5 (5)	Genistein: 0.001–3.7	N/A ^b

Genistein: Dual Role in Women's Health, Review, Nutrients 2021

Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review 2013

Efficacia degli isoflavoni: Trifoglio Rosso

Figure 4. Forest plot of comparison: 1 Promensil versus placebo, outcome: 1.1 Incidence of hot flushes (number/d).



Key: The mean difference with change from baseline are given with 95% confidence intervals (CI). The vertical line represents no difference between red clover and placebo control. The black diamond indicates the summary measure.

Fig. 4. Effects of red clover versus placebo on hot flush scores.

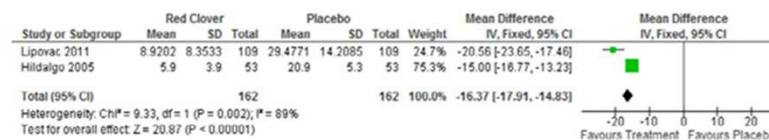


Fig. 6. Effects of red clover versus placebo on Kupperman Index.

Myers, V.Vigar/Phytomedicine 24 (2017)

Tossicità dei fitoestrogeni

- Legata all'eccessivo consumo
- TD 50 (dose tossica nel 50% dei soggetti) non è ancora stata definita
- A dosaggi «terapeutici» mostrano scarsi e lievi effetti collaterali (mal di testa, disturbi gastrointestinali)
- Genisteina: Studi di teratologia sui topi hanno mostrato che durante la gravidanza si accumula nel feto e può essere causa di eritropoiesi fetale
- Resveratrolo potrebbe causare lesioni a livello renale e/o alterazioni epatiche

Genistein: Dual Role in Women's Health, Review, Nutrients 2021

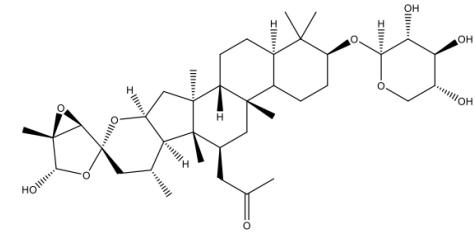
C. Moreira et al. / Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology 143 (2014)

Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms: a Cochrane review 2013

CIMICIFUGA

- Cimicifuga Racemosa, Ranunculaceae (Black cohosh)
- Pianta erbacea del Nord America di cui si usa il rizoma
- Contiene glicosidi triterpenici (Acteina) e piccole quantità di isoflavoni
- Non sono individuati principi attivi
- Gli studi sono effettuati sull'estratto totale, che non ha dimostrato forti proprietà estrogeniche
- Meccanismo d'azione non ancora chiaro: sembra avere una modulazione serotoninergica e dopaminergica ed effetti anti-infiammatori e antiossidanti

Menopause 2015; 1155-1174

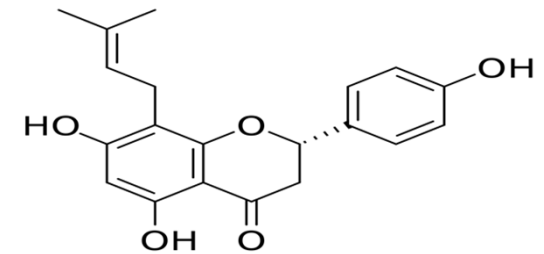


Efficacia della Cimicifuga

- Utilizzo quotidiano con una media di 40 mg/die e per una media di 23 settimane non mostra effetti collaterali e nemmeno un aumento dello spessore endometriale
- Riportati casi di epatotossicità
- Stanno implementando gli studi sull'efficacia ; immesso in commercio un estratto secco standardizzato pari ad un dosaggio di 40 mg/die
- Livelli di sicurezza e di efficacia non ancora definiti

LUPPOLO

- *Humulus lupulus*, Cannabinaceae
- Rampicante spontaneo nell'area temperata
- La droga è data dell'infruttescenza o dalla resina (luppolino) che viene impiegata per aromatizzare la birra.
- Contiene un flavone prenilato 8-prenilnaringenina (xantumolo), potente fitoestrogeno
- Alta affinità per $Er\alpha$ e $Er\beta$
- Previene l'aumento dei trigliceridi, del colesterolo e del tessuto adiposo
- Possibili effetti cancerogeni su seno ed utero con terapie prolungate



Nat. Prod. Cummun, vol 4, 2009

Fitoterapici di minor impiego

Resveratrolo (isoflavone)

- Origine da *Polygonum Cuspidatum* e dalla *Vitis Vinifera*. Protezione dei danni da aterosclerosi; favorisce la produzione di ossido nitrico e anti-aggregante piastrinico

Salvia Officinalis (olio essenziale)

- Contiene monoterpeni e sesquiterpeni, flavinoidi e tannini. Azione anti-ossidante e anti-infiammatoria

Angelica Senensis (Don Quai)

- La radice contiene il ligustilde che ha azione antispasmodica e anti-infiammatori

Pueraria mirifica

- Contiene isoflavoni e fitosteroli fra cui il beta-sitosterolo. Molto utilizzata per il trattamento della secchezza vaginale

Iperico

- Deriva dall' *Hypericum perforatum*; contiene ipericina e iperforina, utilizzato nei disturbi da ansia e depressione della menopausa



Conclusioni:

La fitoterapia:

- Dimostrata l'efficacia nella riduzione dei sintomi vasomotori di lieve entità
- Indicata nella prevenzione del rischio cardiovascolare e osteoporosi
- Terapia protratta per lunghi periodi, iniziando in età pre-menopausale
- Gli studi allo stato dell'arte sono eterogenei
- Allo stato attuale risulta difficile distinguere gli effetti della dieta rispetto ad una supplementazione con fitoestrogeni
- Non ci sono ancora studi che confermino un'efficacia superiore alla TOS
- Non mostrano gli effetti collaterali della TOS
- Non ci sono tutte le controindicazioni nella TOS
- Fitoterapia non significa « terapia naturale» e quindi priva di rischi