

Valutazione della somministrazione di isoflavoni di soia per via vaginale nel trattamento dei disturbi vulvovaginali in postmenopausa.

Local administration of soy isoflavones in postmenopausal vulvovaginal disease.

Giuseppe Morgante, Antonio La Marca, Danila Lanzetta, Maria Concetta Musacchio, Vincenzo De Leo.

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione
Clinica Ostetrica e Ginecologica, Università degli Studi di Siena

Corresponding author:

Prof. Vincenzo De Leo

Dipartimento di Pediatria, Ostetricia e Medicina della Riproduzione

Clinica Ostetrica e Ginecologica

Università degli Studi di Siena

Policlinico Le Scotte, Viale Bracci 53100 SIENA (SI) Italy

Tel +39 0577 233465 Fax +39 0577 233464 E-mail: deleo@unisi.it

Riassunto

Obiettivo: La terapia ormonale sostitutiva rappresenta lo strumento più idoneo per prevenire l'insorgenza dei disturbi postmenopausali. Per l'apparato genitale, oltre alla terapia orale è possibile la somministrazione locale di estrogeni che si è dimostrata in grado di risolvere i sintomi specifici. In alternativa agli estrogeni naturali sono oggi disponibili preparazioni a base di estrogeni vegetali derivati dagli isoflavoni di soia che quando somministrati per via locale sono in grado di migliorare la sintomatologia locale da deficit estrogenico.

Metodi: Trenta donne in menopausa da un anno in buona salute con disturbi urogenitali divise in due gruppi: Gruppo A: 18 donne trattate con isoflavoni di soia (Estrogyn, crema vaginale) un applicatore a dose fissa in somministrazione giornaliera per via vaginale per 3 mesi; Gruppo B: 12 donne trattate con un gel idratante a dose fissa giornaliera per tre mesi.

Valutazione dei sintomi: secchezza, dispareunia e prurito-bruciore.

Risultati: Miglioramento dei sintomi in entrambi i gruppi. Il gruppo A presentava una significativa riduzione ($P < 0.005$) rispetto al gruppo B al 1° ed al 3° mese di terapia per i sintomi dispareunia e prurito-bruciore. Il sintomo secchezza si riduceva in egual misura nei due gruppi.

Conclusioni: La disponibilità di un preparato come quello utilizzato nel presente studio contenente una adeguata dose di isoflavoni della soia consente non solo di curare, attraverso una somministrazione più continua, i sintomi vulvo-vaginali ma di prevenirne la stessa comparsa.

Summary

Objective: Hormonal replacement therapy (HRT) is safe and effective in relief of postmenopausal symptoms. For the discomfort of genital tract (vaginal dryness and the thinning of genital tissue) can be used local estrogen therapy. If the women would avoid

hormones there are some preparations with soy isoflavones extracts that locally applied induce relief of urogenital symptomatology caused by estrogen loss.

Methods: Thirty healthy menopausal women (> 1 year) with urogenital diseases were randomly divided in two groups and treated for three months: Group A: 18 women treated with soy isoflavones cream (one vaginal application daily); Group B: 12 women treated with an idratant gel. We evaluated local symptomatology: dryness, dyspareunia e itch-burning.

Results: Both group had symptomatology improvement. Group A revealed a significant reduction ($P < 0.005$) compared to group B at 1° and 3° month of therapy for dyspareunia e itch-burning. Dryness had the same reduction in both groups.

Conclusions: The possibility to use a preparation like that used in present study with an adequate dose of soy isoflavones permit not only to treat, with continuous use, vulvo-vaginal symptomatology but to prevent the appearance.

Parole chiave:

Postmenopausa; disturbi urogenitali; terapia estrogenica locale; isoflavoni di soia.

Introduzione

Il deficit di estrogeni nelle donne in postmenopausa provoca anche alterazioni dell'epitelio vaginale che causano numerosi disturbi in oltre il 50% delle donne.

Tali disturbi si manifestano sia precocemente ma anche dopo molti anni dalla menopausa e si caratterizzano per la loro cronicità e ricorrenza assumendo, per le donne, significati superiori alla loro reale gravità in quanto rafforzano il timore di un declino generalizzato (1).

Il deficit estrogenico induce, a livello vulvare, un processo di atrofia progressiva con assottigliamento delle grandi e piccole labbra, riduzione della vascolarizzazione e delle fibre elastiche. Successivamente il processo di atrofia interessa anche l'epidermide con cute sottile, pallida e facilmente suscettibile alle infezioni batteriche e virali ma anche a tutti i fattori chimici irritanti (2).

Una condizione simile si verifica a livello vaginale con una mucosa che si riduce di spessore, diventa atrofica con riduzione della vascolarizzazione (3).

Un ruolo importante nella stimolazione sessuale è svolto dal grado di vascolarizzazione vaginale, per cui, in postmenopausa, una sua riduzione lo condiziona negativamente.

Inoltre in postmenopausa si determina una riduzione del glicogeno, in particolare nelle cellule dello strato intermedio, provocando una modificazione dell'ecosistema vaginale ed un aumento di rischio di impianto di germi patogeni responsabili delle cosiddette vaginiti ricorrenti.

La terapia ormonale sostitutiva (HRT) per via sistemica (4,5) è estremamente efficace anche nella terapia dei disturbi vulvo-vaginali della postmenopausa. In alternativa alla terapia sistemica può essere usata, con ottimi risultati, quella locale con la somministrazione di vari tipi di estrogeni in crema vaginale (6,7).

La terapia con ormoni ha sempre causato diffidenza nelle pazienti ma anche in una larga parte della classe medica. Nell'ultimo anno la HRT è stata oggetto di importanti revisioni a livello mondiale per il rischio del carcinoma mammario.

Da alcuni anni sono comparsi in commercio i cosiddetti "estrogeni vegetali": isoflavoni derivati dalla soia che stanno riscuotendo un buon successo sia tra le donne che tra i medici meno inclini alla HRT.

Sulla scia della terapia orale sono state commercializzate alcune formulazioni topiche a base di isoflavoni di soia con l'obiettivo di prevenire la sintomatologia vulvo-vaginale in postmenopausa.

Scopo dello studio è stato quello di verificare l'efficacia della somministrazione di estrogeni vegetali (Estrogyn, PROGINE, Calenzano (FI), Italia) nella prevenzione della sintomatologia vulvo-vaginale in menopausa.

Materiali e Metodi

Sono state esaminate 30 donne in buona salute di età compresa tra 51 e 56 anni (età media $53,4 \pm 2,4$) da almeno un anno in menopausa con regolare attività sessuale (almeno un rapporto alla settimana). Nove erano in menopausa chirurgica. Nessuna di loro faceva uso di terapia ormonale sostitutiva da almeno sei mesi. Sono state esclusi i soggetti affetti da patologie croniche e da neoplasie. Tutte le donne riferivano una sintomatologia vulvo-vaginale costituita da secchezza e dispareunia e in modo saltuario da prurito.

Tutte le donne hanno firmato un consenso informato, dopo del quale sono state assegnate in maniera casuale a due gruppi di trattamento:

Gruppo A: 18 donne di cui 6 in menopausa chirurgica sono state trattate con isoflavoni di soia (Estrogyn, crema vaginale) un applicatore a dose fissa in somministrazione giornaliera per via vaginale per 3 mesi;

Gruppo B: 12 donne di cui 3 in menopausa chirurgica sono state trattate con un gel idratante a dose fissa giornaliera per tre mesi.

Alle donne è stato fornito un diario su cui riportare giornalmente le variazioni di tre sintomi: secchezza, dispareunia e prurito vulvo-vaginale, indicando con :

0 assenza del sintomo; 1 sintomatologia lieve; 2 sintomatologia media; 3 sintomatologia grave.

Risultati

Le caratteristiche cliniche generali delle donne esaminate sono riportate nella tabella 1. Tutte le donne hanno ben accettato il trattamento e non c'è stato alcun drop-out.

Dopo il primo mese di terapia entrambi i gruppi presentavano un miglioramento della sintomatologia. Il gruppo A trattato con isoflavoni di soia per via topica presentava una riduzione significativa ($p < 0.005$) del punteggio dei sintomi dispareunia e prurito-bruciore rispetto al valore basale che risultava significativamente differente rispetto al gruppo B trattato con gel. Il sintomo della secchezza vaginale invece presentava una riduzione analoga in entrambi i gruppi.

Al 3° mese di trattamento la sintomatologia era quasi del tutto scomparsa nel gruppo trattato con isoflavoni di soia mentre nel gruppo trattato con gel continuava ad essere presente. Il sintomo secchezza risultava migliorato ed anch'esso quasi scomparso in entrambi i gruppi.

Discussione

La terapia ormonale sostitutiva è tutt'oggi considerata il trattamento di elezione nei disturbi trofici dell'apparato urogenitale e può essere eseguita anche per via topica (8). Nel basso tratto urogenitale la carenza di estrogeni porta ad irritazioni, secchezza vaginale e dispareunia, spesso accompagnati da altri sintomi come disuria, incontinenza ed infezioni ricorrenti. E' stato dimostrato che l'atrofia delle mucose urogenitali non inizia fino a quando i livelli di estrogeni endogeni non sono marcatamente inferiori a quelli che provocano una minima azione proliferativa sul tessuto endometriale (9). Tale dato spiega il successo anche di terapie a basso dosaggio estrogenico nella cura dell'atrofia vaginale senza peraltro indurre alcuna stimolazione endometriale. Bastano pochi microgrammi di estrogeni somministrati per via vaginale per ridurre i sintomi locali di una donna in postmenopausa (10).

Sulla base di questi dati è possibile spiegare la buona efficacia della terapia con isoflavoni di soia nel ridurre in modo significativo la percentuale di donne affetta da sintomatologia vulvo-vaginale.

L'osservazione che solo il sintomo della secchezza vaginale si sia risolto con la somministrazione di un gel idratante dimostra che il miglioramento dei sintomi quali la dispareunia e il prurito e/o bruciore sono da attribuire all'azione degli estrogeni vegetali presenti negli isoflavoni di soia.

E' ben risaputo che nonostante siano necessarie basse dosi di estrogeni per prevenire o rimuovere i sintomi vulvo-vaginali a molte donne essi vengono sconsigliati. In particolare alle donne con pregressa storia di patologia o tumore mammario oppure in quelle che assumono antiestrogeni (tamoxifene) o inibitori dell'aromatasi come trattamento coadiuvante nel post intervento per carcinoma mammario per il presunto rischio di passaggio in circolo anche di minime dosi di estrogeni.

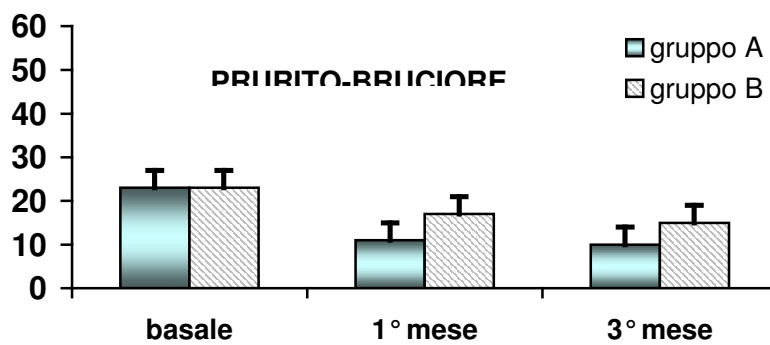
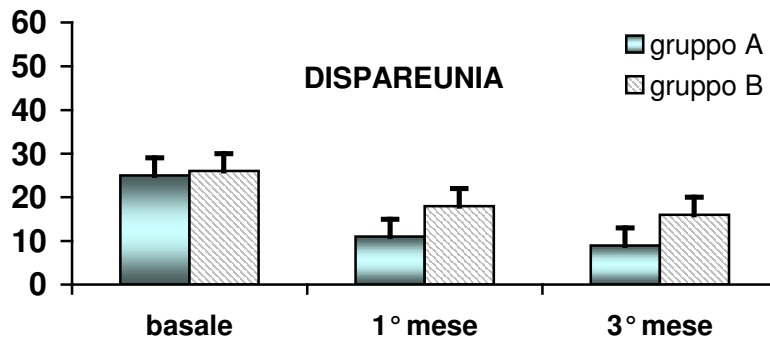
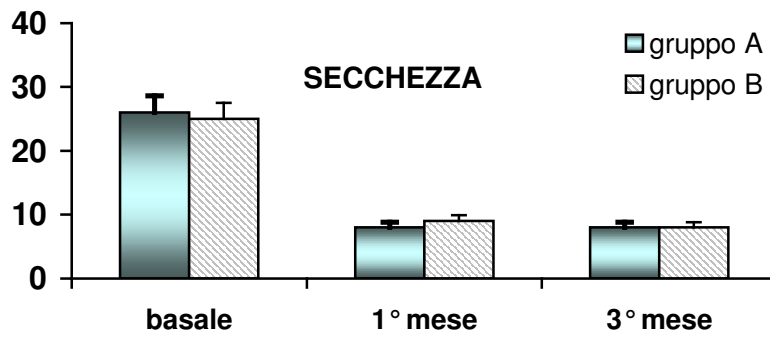
La disponibilità di un preparato come quello utilizzato nel presente studio contenente una adeguata dose di isoflavoni della soia consente non solo di curare, attraverso una somministrazione più continua, i sintomi vulvo-vaginali ma di prevenirne la stessa comparsa anche con somministrazioni periodiche, a cicli alternati di 3 mesi, che riscuotono un miglior gradimento da parte della donna.

TABELLA 1. Caratteristiche cliniche delle donne (M±SD)

	Gruppo A (n=18)	Gruppo B (n=12)
Età (aa.)	51.3±4.1	51.9±4
In menopausa da (aa.)	1.2±0.7	1.1±0.8
Menopausa chirurgica	6	2
BMI	354±58	341±63
E2 (pg/ml)	<40	<40
Fumo (%)	21	23

Figura 1

Score



Legenda figure

Figura 1. Valutazione comparativa dei sintomi urogenitali basali, dopo 1 mese e dopo 3 mesi di terapia nei due gruppi (gruppo A trattato con crema vaginale agli isoflavoni di soia) e gruppo B (trattato con gel).

Bibliografia

1. K. Nilsson, B. Risberg and G. Heimer , The vaginal epithelium in the postmenopause--cytology, histology and pH as methods of assessment. *Maturitas* 1995;21: 51-56.
2. Klutke, J. J. Bergman, A. Hormonal influence on the urinary tract. *Urol Clin North Am* 1995;22:629-32
3. Forsberg JG. A morphologist's approach to the vagina--age-related changes and estrogen sensitivity. *Maturitas* 1995;22:S7-S15
4. Nilsson K, Heimer G. Low-dose oestradiol in the treatment of urogenital oestrogen deficiency-a pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Maturitas*. 1992;15:121-7
5. Baker VL. Alternatives to oral estrogen replacement. Transdermal patches, percutaneous gels, vaginal creams and rings, implants, other methods of delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1994;21:271-97
6. Mattsson LA, Cullberg G, Eriksson O, Knutsson F. Vaginal administration of low-dose oestradiol--effects on the endometrium and vaginal cytology. *Maturitas*. 1989;11:217-22
7. Raz R, Stamm WE. A controlled trial of intravaginal estriol in postmenopausal women with recurrent urinary tract infections. *N Engl J Med*. 1993;329:753-6.
8. Bygdeman M, Swahn ML. Replens versus dienoestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas*. 1996;23:259-63.
9. Lauren Nathan. Vulvovaginal disorders in the elderly woman . *Clinical Obstetrics and Gynecology* 1996; 39:933-45
10. Manonai J, Theppisai U, Suthutvoravut S, Udomsubpayakul U, Chittacharoen A. The effect of estradiol vaginal tablet and conjugated estrogen cream on urogenital symptoms in postmenopausal women: a comparative study. *J Obstet Gynaecol Res*. 2001;27:255-60.