

FIGURA 13 – Bone Mineral Density: testa del femore.

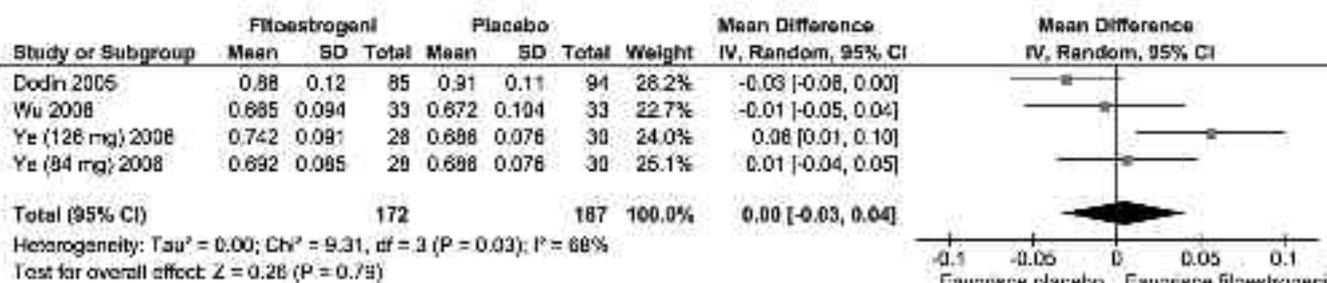
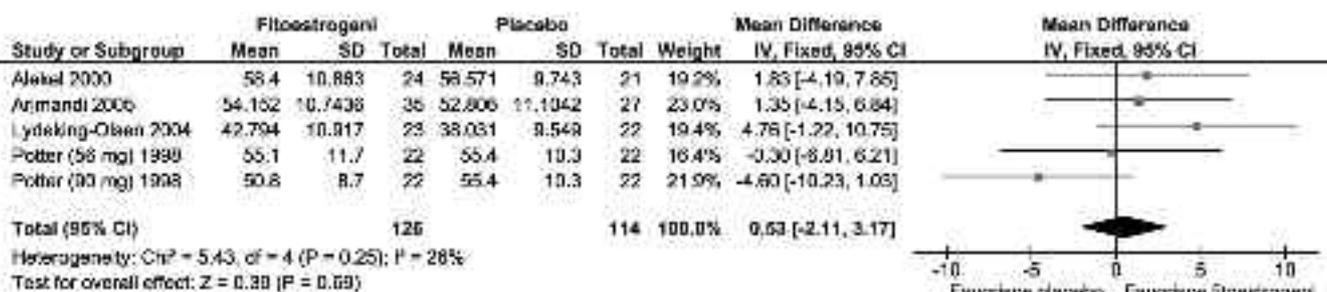


FIGURA 14 – Bone Mineral Content: vertebre lombari.



CONCLUSIONE

I risultati emersi da questo studio mostrano che i benefici ricavati dal trattamento con fitoestrogeni in menopausa sono complessivamente presenti.

Bisogna fare alcune premesse, che sono valide per tutti gli argomenti presi in considerazione. Il dosaggio ideale dei fitoestrogeni non è noto. Si è ipotizzato che la dose "giusta" sia quella che le donne assumono nella tradizionale dieta asiatica, e si è quindi cercato di determinarla. Due studi giapponesi hanno affrontato questo argomento. Nagata (100), in uno studio su donne che soffrono di vampate, ha indicato che la dose mediana nei tre terzi di consumo di isoflavoni è rispettivamente 20,5, 32,8 e 50,8 mg al giorno, mentre Somekawa (101), in uno studio effettuato nel Giappone dell'est, dove il consumo è più elevato che nel resto del paese, il consumo medio è di poco superiore ai 50 mg al giorno. Le dosi utilizzate negli studi sono quin-

di clinicamente rilevanti e sono almeno pari quando non superiori alle dosi assunte nella dieta nei paesi dove il consumo è più elevato. Non c'è inoltre alcuna indicazione, dagli studi che hanno utilizzato dosi diverse, di un effetto dose dipendente.

Un altro problema che spesso si presenta negli studi da cui vengono tratti i risultati è l'elevato numero di interruzioni del trattamento, dovuto sia a eventi avversi, sia allo scarso gradimento delle pazienti nei confronti di molte delle forme in cui vengono somministrati gli isoflavoni, in particolare quando si tratta di bevande e farine.

Dal punto di vista del profilo lipidico, si presentano alcune problematiche diverse. Per quanto riguarda i trigliceridi, la differenza rilevata al basale nel livello serico non permette di trarre conclusioni rispetto a questa variabile, che comunque presenta di per sé alcune difficoltà di analisi, trattandosi di una grandezza la cui distribu-

zione si discosta facilmente dalla normale, e che viene riportata e analizzata in maniere differenti e quindi difficilmente sintetizzabili. Per quanto riguarda invece il colesterolo totale e le sue frazioni, le popolazioni esaminate negli studi si presentavano piuttosto omogenee, e complessivamente si è rilevato un aumento del colesterolo HDL, mentre restano statisticamente non significative le variazioni del colesterolo totale e della sua frazione a bassa densità. Sembra tuttavia plausibile, come suggerito da Dent, che gli effetti del cambiamento ormonale che avviene in menopausa conseguano il risultato di sovrappaffare l'influenza dei fitoestrogeni sull'andamento dei livelli serici dei lipidi. Tanto effettuando la metanalisi quanto esaminando gli studi non inclusi nella metanalisi la situazione che emerge sembra la stessa.

L'effetto dei fitoestrogeni sulla glicemia presenta invece una marcata eterogeneità. Sono concordi nel rilevare una diminuzione del li-

vello ematico del glucosio i due studi di Atteritano (19) e di Crisafulli (32), dove il fitoestrogeno utilizzato è la genisteina pura, a differenza di quanto avviene nelle altre ricerche, in cui è oggetto di studio la miscela di fitoestrogeni diversi, talora definita anche quantitativamente, talora solo qualitativamente, e talora non definita.

Per quanto riguarda la sintomatologia climaterica, sembra emergere da questa analisi che aggiungere isoflavoni alla dieta risulti in un lieve miglioramento, che si misura soprattutto nella diminuzione di numero e severità delle vampate e si evidenzia quando i sintomi sono più intensi. L'utilizzo negli studi di metodi diversi di valutazione di questo esito però rende poco numerosi i dati disponibili per ogni scala utilizzata. Inoltre, emerge in maniera notevolmente uniforme che numero delle vampate e severità della sintomatologia tendono a decrescere in modo evidente anche nelle pazienti che assumono placebo.

Precedenti metanalisi hanno raggiunto risultati diversi. Krebs e coll. (102), nel 2004, hanno stabilito che sulla base dell'evidenza disponibile i fitoestrogeni non erano superiori al placebo nell'alleviare i sintomi della menopausa. Al contrario, Howes e coll. (103), nel 2006, hanno suggerito che gli isoflavoni possono procurare una leggera riduzione del numero delle vampate giornaliere, e che tale miglioramento è più evidente nelle donne che soffrono di vampate più frequenti. La differenza tra i due lavori consiste nel fatto che Krebs separa l'analisi per provenienza degli isoflavoni (soia o trifoglio rosso), mentre Howes considera ogni fonte come un contributo alla dose totale di isoflavoni e include nell'analisi unicamente gli studi che hanno riportato come esito il numero di vampate.

Nel nostro studio il criterio di inclusione degli studi si è basato sulla frequenza degli esiti riportati in articoli che riportavano i dati ritenuti necessari alla metanalisi. Abbiamo quindi potuto riassumere solo quei lavori nei quali la frequenza dell'esito era sufficiente, ovvero che presentavano i risultati come Green Climacteric Score (questionario vali-

dato), numero di vampate giornaliere, Kuppermann Menopause Index, severità della sintomatologia. Quest'ultimo esito è stato considerato quando veniva specificata la scala di valori possibili (da 0 a 3). Peraltro, spesso non era descritto negli articoli a cosa corrispondessero i diversi valori.

Le analisi sono state ripetute per fonte degli isoflavoni utilizzati come terapia, quando specificato. Il basso numero degli studi che utilizzavano isoflavoni da trifoglio rosso o da *Cimicifuga Racemosa* (o altro) non ha permesso un'analisi separata che fosse affidabile, mentre l'analisi dei soli risultati di trattamento con isoflavoni della soia ha confermato i risultati complessivi.

Con riferimento all'uso della sola genisteina, la sua efficacia è stata valutata in uno studio non incluso nella meta-analisi, ma considerato nella revisione della letteratura. In tale studio (Crisafulli, 34), la genisteina pura alla dose di 54 mg al giorno è stata confrontata con il placebo. La diminuzione di frequenza e intensità dei sintomi vasomotori si riscontrava nelle pazienti assegnate all'uno e all'altro trattamento. Tuttavia gli autori mostrano come la diminuzione nelle pazienti dopo un anno di trattamento attivo sia significativamente superiore nelle donne trattate con genisteina.

È tuttavia difficile pensare di aver effettuato una sintesi soddisfacente dell'evidenza disponibile. Infatti, i numerosi articoli sull'argomento presentano i risultati spesso in maniera differente, per cui, nonostante i numeri elevati di pazienti ormai trattate con isoflavoni, i dati disponibili per la metanalisi non sono altrettanto numerosi.

Inoltre la modalità di somministrazione è spesso differente nei vari studi. Ad esempio, Mucci (66) ha somministrato a 89 pazienti un composto formato da daidzeina e genisteina (30+30 mg) associate con *Lactobacillus sporogenes*. Le pazienti trattate hanno mostrato, nelle 24 settimane di durata dello studio, un miglioramento dei sintomi vasomotori legati alla menopausa significativamente maggiore rispetto alle donne trattate con placebo. Analogamente, la CR è stata somministrata insieme a *hypericum perforatum* nello stu-

dio di Uebelhack (82).

Infine, una recente metanalisi (Ma,104) riferisce che l'intervento con isoflavoni attenua la perdita d'osso a livello delle vertebre lombari, con effetto dose-dipendente.

Noi abbiamo ottenuto dei risultati differenti. Tuttavia va osservato come la metanalisi di MA abbia utilizzato criteri di inclusione diversi, dal momento che include anche studi su donne non menopausali, uno studio crossover e una pubblicazione non in inglese.

Anche per quanto riguarda l'effetto sull'osso infine è difficile valutare il differente effetto dei diversi preparati. Molti dei dati sono riferiti ai fitoestrogeni nel loro complesso, rendendo difficoltoso capire a quale composto può essere dovuto l'eventuale effetto. Inoltre, le preparazioni dei fitoestrogeni non sono standardizzate: la stessa dose di miscela di fitoestrogeni può contenere sostanze diverse, dal momento che l'estrazione dalla pianta può essere eseguita con metodiche diverse, e diverso può essere il contenuto e le proporzioni di fitoestrogeni nella pianta medesima. Essendo considerati integratori alimentari, le preparazioni di fitoestrogeni non sono sottoposte all'obbligo di dichiarare il preciso dosaggio e contenuto di sostanze attive.

Questo problema non si presenta nel caso di ricerche che abbiano considerato singoli composti, ma tali studi sono pochi. L'unica eccezione è probabilmente la genisteina che Marini (63) e Morabito (64) hanno valutato nelle donne osteopeniche, mostrando un effetto positivo sulla densità ossea.

In conclusione, i risultati emersi da questa analisi mostrano benefici seppur non marcati sulla sintomatologia vasomotoria. Inoltre si è osservato un effetto sul metabolismo osseo, che sembra maggiore per la genisteina. Similmente l'effetto globalmente rilevato sui lipidi e sulla glicemia sembra maggiore per i lignani da una parte e la genisteina dall'altra. Tali osservazioni sottolineano l'importanza nella pratica clinica di utilizzare preparazioni farmaceutiche che sono state testate in studi clinici controllati, in quanto è possibile che differenti preparati possano mostrare differenti benefici clinici.