

tà molto minori di venire pubblicati, e anche quando lo sono, spesso hanno un tempo di "latenza" tra lo svolgimento e la pubblicazione, che mette a disposizione della comunità scientifica l'informazione negativa con molto ritardo. Le possibilità di pubblicazione sono ancora inferiori se gli studi negativi sono di piccole dimensioni, mentre esiste una quantità di studi pubblicati, con risultati positivi, che includono pochi pazienti. La ricerca dei lavori pubblicati avviene quindi con maggiore facilità un certo numero di piccoli studi con risultati positivi, piuttosto che negativi. Questo introduce ovviamente una distorsione.

Come cautelarsi da questo errore? Per il passato, è stata elaborata una metodica che consente di verificare la presenza di bias di pubblicazione (12,13). Comunemente, il metodo grafico è utile per esplorare visivamente la possibilità di tale bias: in ordinata si riporta l'errore standard (funzione in parte della dimensione dello studio) della stima, in ascissa la stima dell'effetto. L'assenza di bias di pubblicazione dà origine ad una serie di punti che delineano una piramide o un imbuto rovesciato (da cui il nome "funnel plot"), simmetrico attorno alla stima globale dell'effetto.

Forest plot

I risultati della metanalisi sono stati espressi in termini di stima globale e mostrati in grafico sotto la forma di forest plot, modalità non obbligatoria ma consueta. Ogni risultato viene presentato come un quadrato la cui dimensione è proporzionale all'informatività dello studio, quindi inversamente proporzionale alla varianza della singola stima. L'informatività dipende, in questo lavoro, dalla numerosità dei pazienti inclusi; ogni studio peserà nella stima globale in proporzione alla sua informatività. Ad un quadrato di maggior superficie corrisponde uno studio di maggior peso. La posizione dipende dalla differenza tra le medie dei soggetti in trattamento e dei soggetti che hanno assunto placebo, rilevate alla fine dello studio.

Una linea orizzontale, per ognuna delle stime, rappresenta l'intervallo di confidenza al 95% della stima. Se tale linea interseca lo zero, ovvero il punto di non effetto, la differenza tra trattamenti stimata nel singolo studio non sarà significativa. La stima globale viene rappresentata in questo lavoro come un rombo (detto diamante) la cui area è proporzionale all' informatività

del risultato globale, e la cui diagonale orizzontale indica i limiti di confidenza della stima. Come per i singoli studi, una sovrapposizione con la linea del non effetto (uguaglianza dei risultati) indica che l'analisi non dimostra differenze statisticamente significative tra i trattamenti.

RISULTATI

Lipidi serici

Sono stati selezionati gli articoli nei quali era riportato il livello serico di colesterolo totale (CT), colesterolo HDL (C-HDL), colesterolo LDL (C-LDL), trigliceridi (TGL). Sono stati estratti 42 articoli che contenevano almeno uno dei suddetti valori. Non è stato possibile includere tutti gli articoli, poichè alcuni esprimevano i risultati come differenza delle misurazioni all'interno del braccio di trattamento, tra fine e inizio, oppure riportavano le variazioni delle lipidemie in grafico di medie dei valori assoluti o di differenze medie. La descrizione delle caratteristiche principali degli articoli inclusi nella metanalisi sono riportate rispettivamente nelle tabelle 1, 2, 3 e 4. La verifica della presenza di bias di pubblicazione è stata effettuata tramite il funnel plot, che è un metodo visuale. Non si rileva presenza di bias di pubblicazione, per quanto esistano studi "outliers" di cui si terrà conto nella metanalisi. Là dove gli studi siano troppo pochi per effettuare questa prova (in genere si valuta che con meno di 10 studi non sia opportuno), non si verificherà la presenza di bias di pubblicazione.

Colesterolo totale

Il CT era misurato in 39 articoli, 30 dei quali inseriti nella metanalisi (6 analizzavano più di una dose di fitoestrogeno), per un totale di 2749 donne, 91 in media per studio (tabella 1).

L'analisi dei dati basali non mostrava eterogeneità tra i diversi studi ritrovati ($P=0.94$), i cui risultati potevano quindi essere utilizzati per la metanalisi.

In figura 2 sono riportati i risultati e il forest plot relativi al livello di CT alla fine dello studio. Da notare che la somma delle numerosità dei due gruppi riportata in figura non corrisponde al valore sopra espresso per la presenza dei lavori che utilizzano due dosi di fitoestrogeno, per i quali viene contato due volte il gruppo di controllo. Una stima puntuale di -2.51 mg/dL risultava favorevole al trattamento, ma non in ma-

niera significativa (intervallo di confidenza, IC, al 95% da -5.8 a 0.8 mg/dL). Il metodo utilizzato per il calcolo della stima globale e dell'intervallo di confidenza è stato, data l'eterogeneità dei risultati, quello a effetti random.

Colesterolo HDL

C-HDL era considerato un outcome interessante, venendo riportato in 39 articoli. Di questi, 32 articoli, su 2973 soggetti (93 in media), riportavano i dati necessari per la metanalisi (tabella 2); tra questi, 6 prevedevano due bracci di trattamento con dosi diverse di fitoestrogeno. Gli esclusi sono riportati in tabella 8.

L'analisi basale non mostra alcuna significativa eterogeneità tra i livelli di HDL iniziali nei diversi studi ($P=0.24$), nè si evidenzia alcuna tendenza ad una variazione sistematica nel tempo (dato non mostrato). I risultati della metanalisi sono presentati in figura 3. La stima complessiva dell'effetto della terapia mostra una diminuzione di -1.3 mg/dL (con IC al 95% tra -2.33 e -0.39 e $P=0.006$, modello a effetti fissi data l'assenza di eterogeneità) della concentrazione serica di HDL nelle pazienti che assumevano il placebo rispetto alle donne assegnate al trattamento attivo. Per gli studi che usano gli isoflavoni l'effetto complessivo era una diminuzione di -1.24 nelle donne non trattate (IC al 95% da -2.42 a -0.06 , $P=0.039$). Le stime di effetto per dose di isoflavoni, come del resto già evidenziato negli stessi lavori inseriti in analisi, non fornivano alcuna conferma di una risposta correlata alla dose di fitoestrogeno assunta.

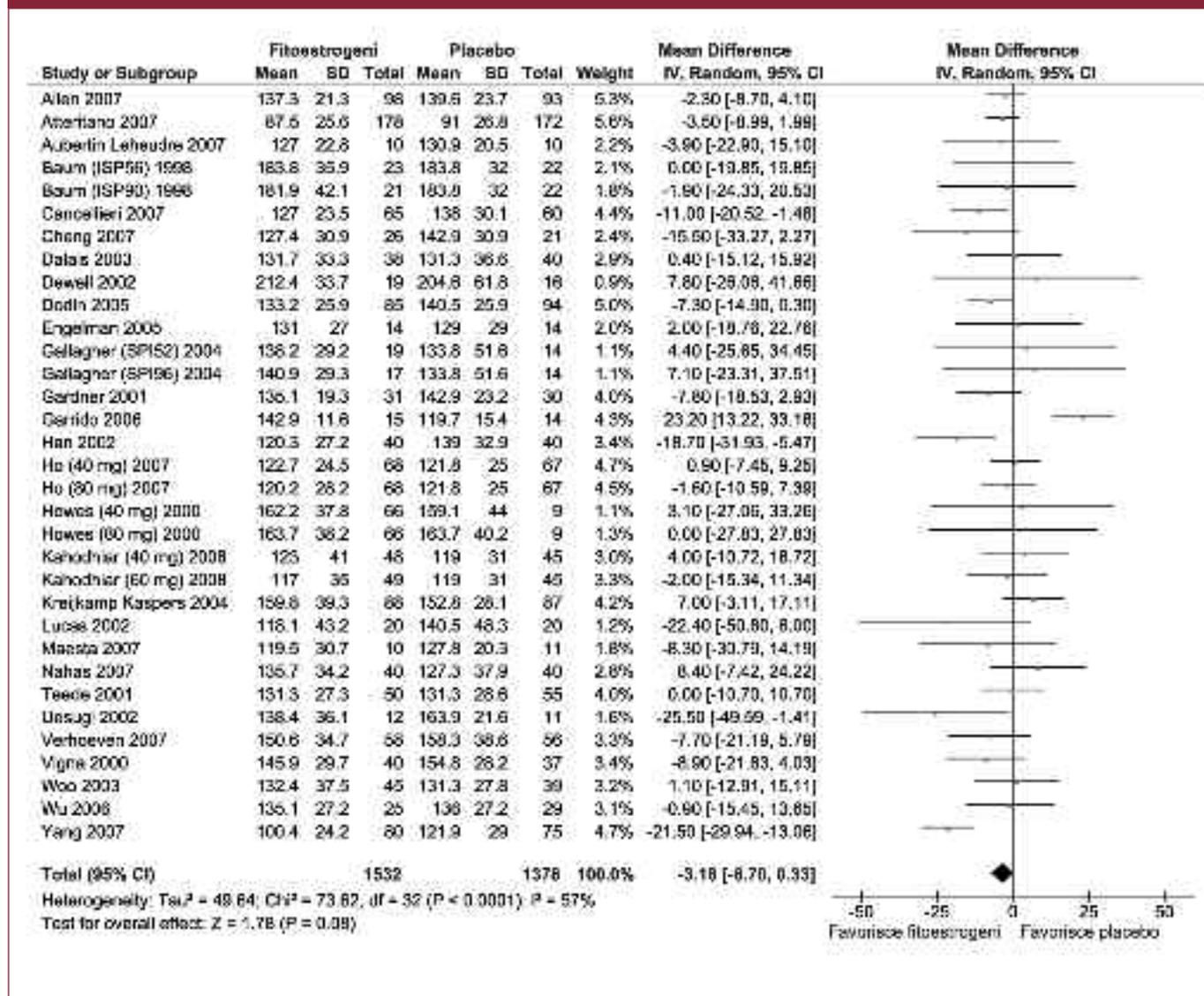
Colesterolo LDL

36 articoli riportavano il valore del C-LDL, ma solo 28 (tabella 3) presentavano i dati necessari per eseguire la metanalisi, per cui sono state complessivamente considerate per questo esito 2753 pazienti, in media 98 per articolo. I risultati della metanalisi sono mostrati in figura 4. Degli articoli selezionati, 5 prevedevano due dosi diverse di fitoestrogeno.

Mentre al basale non si rivelava eterogeneità significativa tra gli studi ($P=0.16$), i livelli di LDL al follow-up erano positivi al test per l'eterogeneità. Abbiamo quindi effettuato la metanalisi con il metodo degli effetti random, calcolando una stima pooled della variazione del C-LDL pari a -3.2 mg/dL (IC al 95% da -6.7 a 0.3 , $P=0.08$).

L'analisi per anno di pubblicazione non mostra-

FIGURA 4 – Profilo metabolico: colesterolo LDL.



va tendenza nei risultati degli studi. Come per il C-HDL, non si notava la presenza di un effetto dose-risposta nè una relazione tra l'effetto della terapia e la durata del follow-up.

Trigliceridi

Le pazienti per le quali erano disponibili tutti i dati per la metanalisi dei trigliceridi erano complessivamente 2779 (in media 93 per studio) per 30 lavori sintetizzati (tabella 4). Sebbene i dati basali non mostrassero eterogeneità, si rilevava che il livello iniziale di trigliceridi era significativamente più elevato nelle donne che erano state assegnate al braccio placebo. Nonostante questa disparità iniziale, non si verificavano

differenze al momento della valutazione dell'esito tra le donne trattate e non trattate (figura 5). Di 10 articoli non è stato possibile utilizzare i dati nella metanalisi (tabella 11), in quanto i dati venivano mostrati come media geometrica o non riportati se non in grafico.

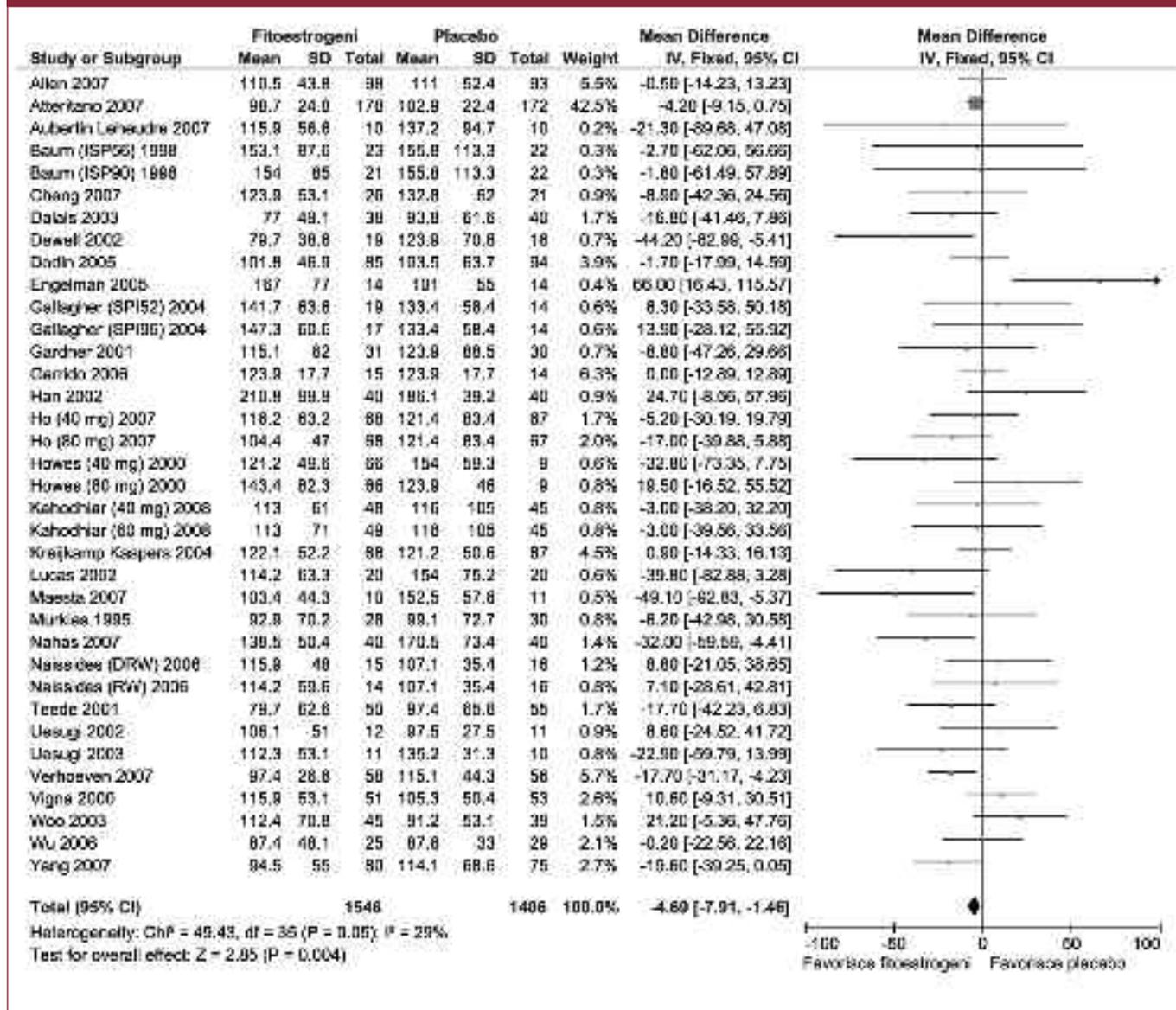
L'analisi è stata ripetuta separatamente per isoflavoni, lignani e polifenoli. Mentre i polifenoli non mostravano effetto rilevante, l'utilizzo dei lignani, considerati negli studi di Lucas (60) e Dodin (39) mostrava un effetto positivo significativo sul CT (-13 mg/dL) e sul C-LDL (-8 mg/dL) nelle donne trattate. Nessun effetto significativo si rilevava rispetto a C-HDL e trigliceridi.

Studi non inclusi nella metanalisi

Gli articoli che contenevano informazioni sui lipidi serici, e che sono stati esclusi dalla metanalisi sono qui di seguito commentati. Divisi per argomento, si ritrovano nelle tabelle 8-11.

- Potter (73) nel suo lavoro incentrato sulla densità dell'osso esamina anche la variazione dei lipidi durante un trattamento di 24 settimane con due dosi (56 e 90 mg) di isoflavoni: sebbene il CT non fosse alterato dal trattamento, il C-HDL inizia ad aumentare dopo alcune settimane dall'inizio dello studio.
- Dent (37) ha incluso nel suo studio donne in perimenopausa. Tale campione ha mostrato un legame significativo tra le concentrazioni

FIGURA 5 – Profilo metabolico: trigliceridi.



di lipidi plasmatici e il tempo, ma nessun effetto del trattamento con proteine della soia ricche di isoflavoni. Gli autori ipotizzavano che gli effetti del cambiamento ormonale potevano aver sopraffatto qualunque influenza rilevabile dei fitoestrogeni sull'andamento dei livelli serici dei lipidi.

- Chiechi (29) analizza l'effetto di una dieta a base di soia sui lipidi serici: mentre esiste una lieve indicazione del miglioramento di tali livelli dopo 6 mesi di intervento, tuttavia questa differenza non è statisticamente significativa per nessuno dei parametri considerati, nè l'importanza clinica di tale diminu-

zione sembrerebbe rilevante. Inoltre, su 58 pazienti assegnate al trattamento attivo, ben 34 pazienti interrompevano la dieta perchè non gradita.

- L'assunzione di genisteina isolata alla dose di 54 mg/die non modifica, secondo Morabito (64), i livelli di colesterolo totale, a bassa e alta densità, né i trigliceridi.
- Gli effetti dell'aggiunta di isoflavoni alla dieta sono stati studiati nelle donne ipercolesterolemiche in una ricerca di Lissin (59). Tutti i livelli dei lipidi serici erano simili all'ingresso in studio. Nei risultati C-HDL e TGL non vengono ulteriormente citati, mentre viene rile-

vato che CT e C-LDL erano diminuiti in entrambi i bracci (in misura maggiore, ma non in maniera significativa, nel gruppo trattato con placebo).

- Nahas (69) somministra alle pazienti 60 mg al giorno di isoflavoni in 500 mg di germe di soia. Le analisi basali mostrano una differenza a sfavore delle pazienti in trattamento attivo, dal punto di vista di tutti i lipidi considerati. Dopo 6 mesi, si verifica una diminuzione intragruppo significativa del C-LDL, nonchè un aumento del C-HDL nel gruppo trattato: le differenze con le pazienti assegnate al placebo si sono quindi attenuate. I triglice-

FIGURA 6 – Profilo metabolico: glicemia.

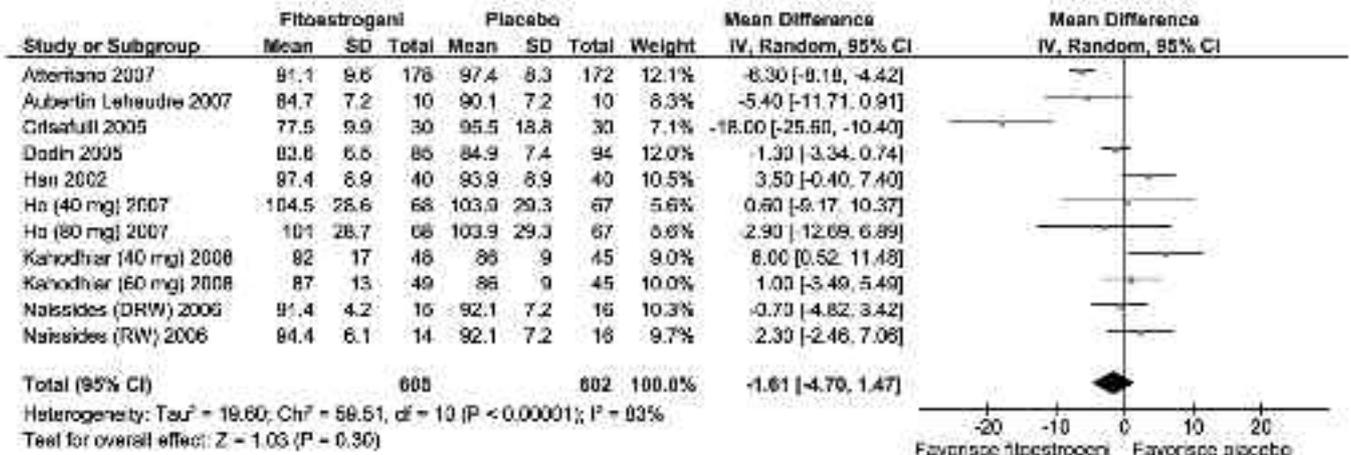
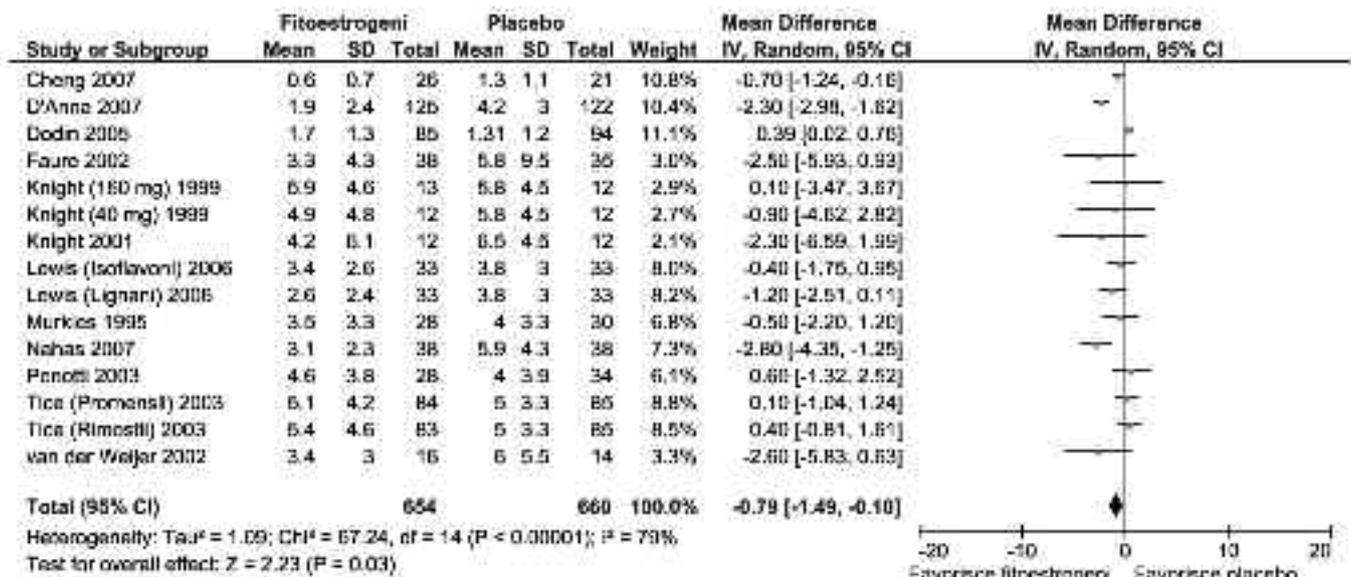


FIGURA 7 – Sintomatologia climaterica: numero di vampate.



ridi restano invariati per tutta la durata dello studio.

- Knudson Schult (55) sceglie di confrontare con placebo due dosi (57,2 e 82 mg) di isoflavoni, in una popolazione di donne con sintomi della menopausa. La conclusione cui giunge è che le due dosi prese in esame non modificano in senso nè positivo nè negativo i lipidi serici. Un effetto favorevole si verifica nelle donne che iniziavano lo studio con li-

velli elevati di trigliceridi, nelle quali si osserva una riduzione più marcata (ma che gli autori stessi definiscono di piccole dimensioni).

- Cancellieri (24) ha utilizzato, data la distribuzione non normale dei valori, la media geometrica per valutare l'eventuale effetto di 72 mg di isoflavoni da diverse piante. A differenza di quanto avveniva per gli altri lipidi, i trigliceridi risultavano sensibilmente ridotti dal trattamento con fitoestrogeni.

- Chung (30), il cui articolo verteva principalmente sull'effetto di CR e Hypericum Perforatum sui sintomi vasomotori, riporta un aumento di C-HDL (+1.5 mg/dL) nel braccio di trattamento attivo contro una diminuzione (-3.6) nel placebo; si commenta che tale differenza è statisticamente significativa. Le misure di CT, C-LDL e TGL non variano invece in maniera significativamente diversa nei due gruppi di intervento.

FIGURA 8 – Sintomatologia climaterica: score/severità delle vampate.

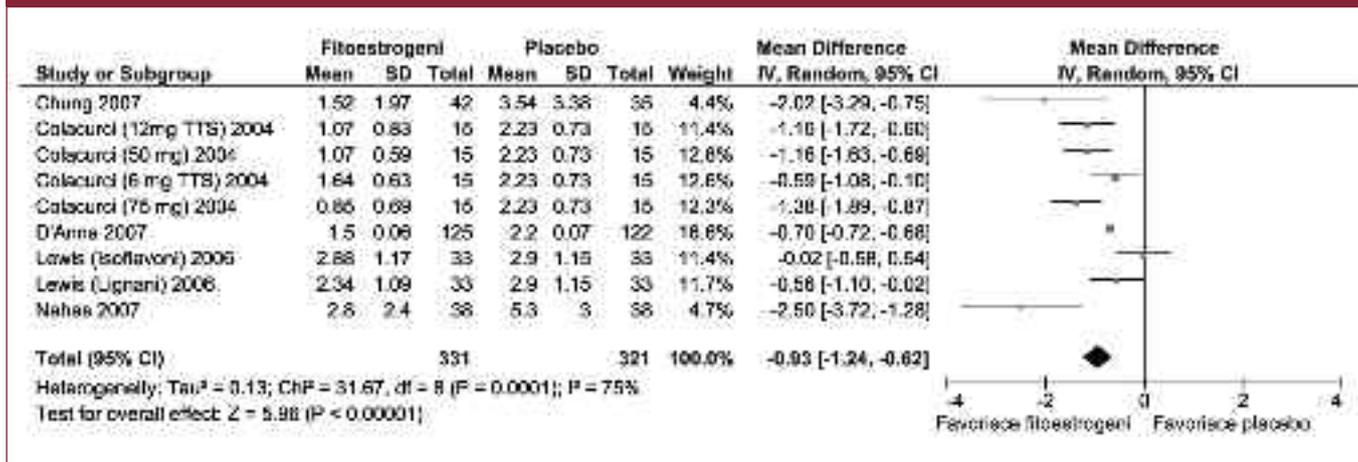
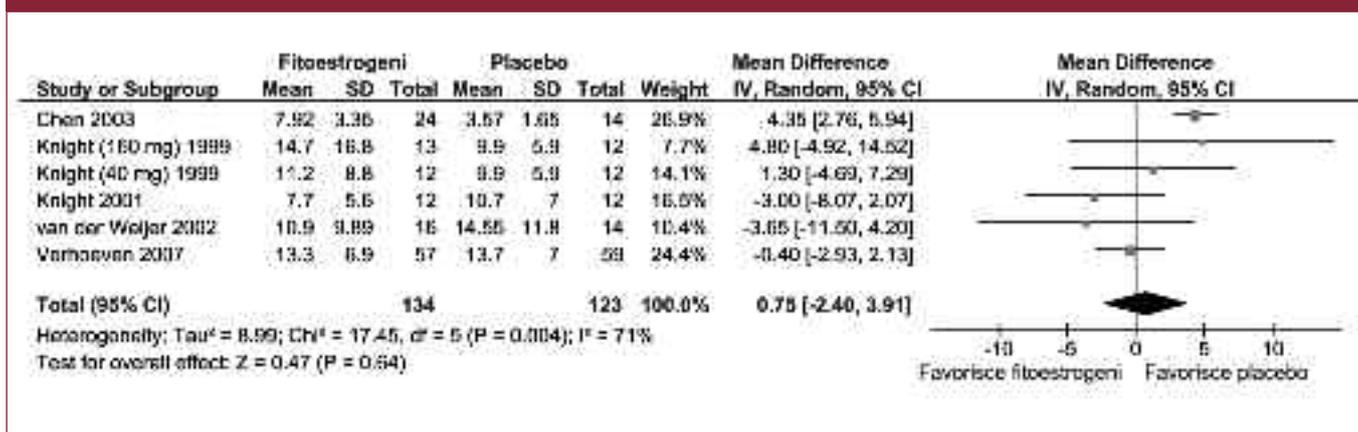


FIGURA 9 - Sintomatologia climaterica: Green Climacteric Score.



■ Spangler (78) esamina le stesse pazienti di Newton (71), considerando l'effetto della CR sui lipidi e sul glucosio (vedi oltre). CT, C-HDL, C-LDL e TGL diminuiscono tanto nel braccio trattato quanto, in misura leggermente maggiore, nel placebo. Il test sulla differenza tra inizio e fine non mostra alcuna significatività in nessuno dei gruppi presi in considerazione.

Glicemia

Sono 10 gli articoli in cui è stata riportata la variazione di glicemia nei due bracci di trattamento, durante la somministrazione di fitoestrogeno o di placebo. Di questi, 2 sono stati esclusi per mancanza dei dati necessari e vengono commentati poco più avanti. Le caratteristiche degli altri sono presentate in tabella 5. I dati basali presenti negli studi sulla glicemia non eviden-

ziano la presenza di eterogeneità tra i diversi campioni (P=0.81). Gli studi che riportano l'effetto dei fitoestrogeni sulla glicemia non mostrano eterogeneità basale, mentre la metanalisi dopo trattamento mostra una marcata eterogeneità tra i risultati. La stima pooled dell'effetto del trattamento (figura 6) indicava una riduzione del livello di glucosio serico di 1.6 mg/dL, con un IC al 95% compreso tra -4.7 e 1.5 mg/dL (P=0.30). Anche in questo caso, non si sono ritrovate relazioni tra dose di fitoestrogeno e dimensione dell'effetto. Emerge una marcata eterogeneità tra gli studi, dei quali spiccano quello di Atteritano (2007) e di Crisafulli (2005) che usano come trattamento attivo genisteina isolata anziché in miscela con altre sostanze come avviene negli altri studi in cui è genericamente indicato l'uso di isoflavoni (raramente sono invece indicati i dosaggi dei singoli componenti).

L'analisi degli studi che utilizzavano solo isoflavoni non ha mostrato effetto alcuno (stima pooled -0.5, IC al 95% da -5.4 a 4.4, P=0.83), mentre quelli che usavano solo genisteina (19,32) hanno mostrato una differenza a favore del fitoestrogeno pari a -11.6 mg/dL (P=0.05).

Studi non inclusi nella metanalisi

Non è stato possibile inserire nella metanalisi i risultati delle ricerche di Spangler (78), che includeva 71 trattati e 73 controlli, né di Wuttke (93), che ha studiato 20 soggetti trattati e altrettanti con placebo, dal momento che erano espressi come differenza media tra i livelli finali e quelli iniziali. Entrambi gli studi mostrano un lieve aumento di glicemia rispetto al dato basale sia nelle pazienti trattate con Cimicifuga Racemosa, sia in quelle trattate con placebo (rispettivamente 2.5 vs 0.3 in Spangler e 0.32 vs

FIGURA 10 – Sintomatologia climaterica: Kuppermann Menopause Index.

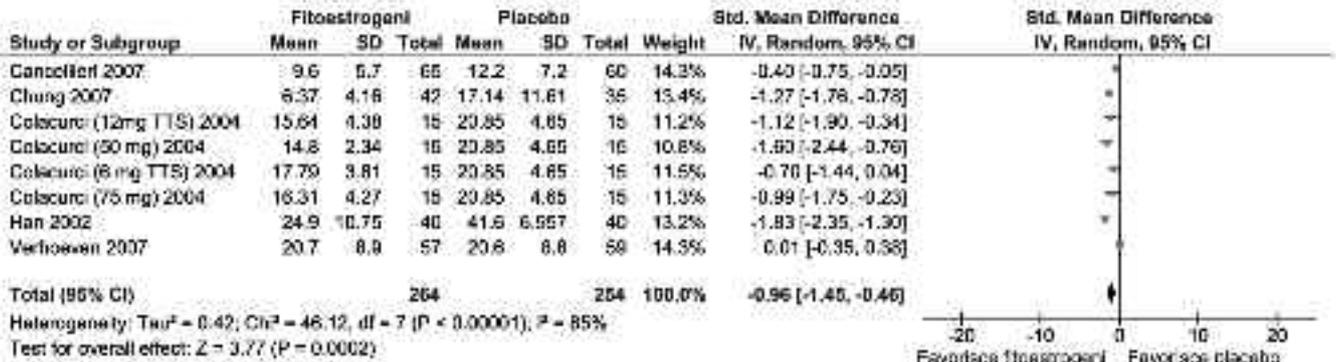
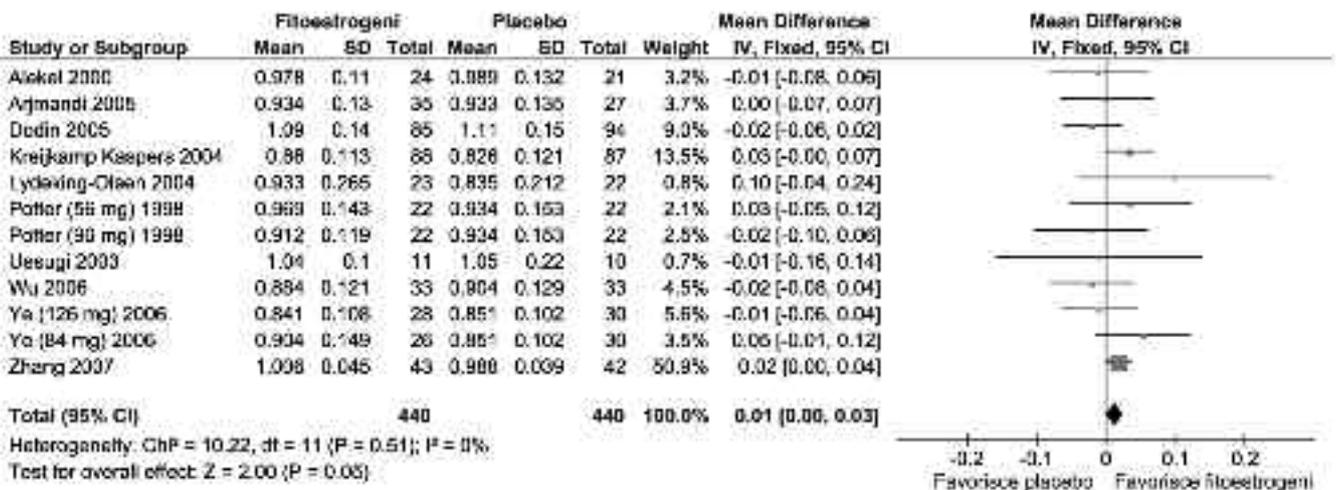


FIGURA 11- Bone Mineral Density: vertebre lombari.



0.15 in Wuttke). Le conclusioni degli autori indicano l'assenza di effetto della CR sul metabolismo glucidico (tabella 12).

Sintomatologia climaterica

La descrizione delle caratteristiche degli articoli inclusi in questa metanalisi è riportata in tabella 6.

Tale aspetto è stato valutato utilizzando diversi parametri: numero delle vampate nelle 24 ore, severità delle vampate, indice di Kuppermann, indice di Kupperman modificato. Sono stati estratti 38 articoli, 19 dei quali non erano utilizzabili per la metanalisi, o perché mancavano i dati necessari o perché venivano utilizzate misure di esito particolari.

I 19 articoli disponibili includevano complessivamente 1805 donne (95 in media). Gli studi inclusi nella metanalisi sono descritti nella tabella 6, mentre gli studi esclusi sono descritti nella tabella 13 e di seguito commentati.

Le più frequenti misure di esito utilizzate erano il numero di vampate e score/severità delle vampate, Green Climacteric Score (GCS), l'indice di Kupperman (KI). L'analisi basale dell'eterogeneità non mostrava differenze significative per nessuna di queste misure.

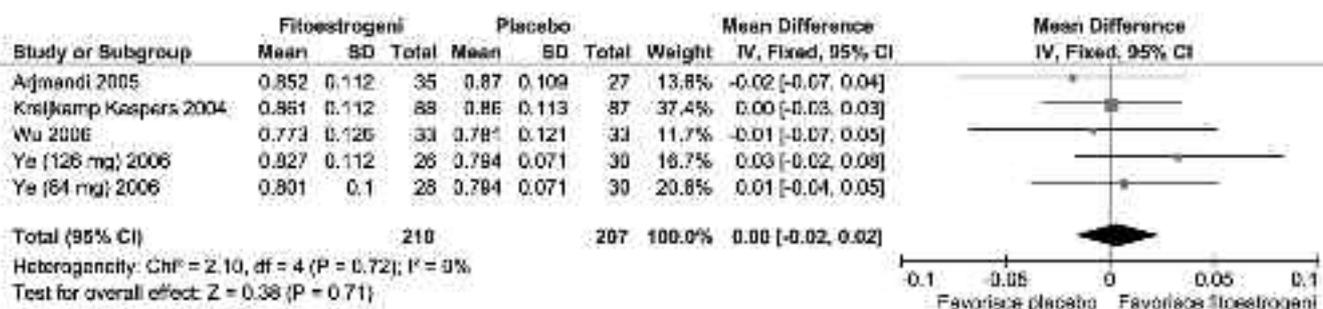
Nelle figure da 7 a 10 sono mostrati i risultati della metanalisi. Complessivamente, non si rileva una differenza significativa nel GCS, mentre il numero di vampate (-0.8, $P=0.03$), e la severità (-0.93, $P<0.001$), nonché il KI (-0.96,

$P<0.0001$) mostrano tutti un miglioramento della sintomatologia a seguito del trattamento con fitoestrogeni. Da notare che, siccome il Kuppermann Index non è sempre calcolato in maniera uniforme, si è usato nel calcolo della stima globale la differenza standardizzata delle medie anziché la differenza delle medie.

Studi non inclusi nella metanalisi

■ Albertazzi (14) ha incluso nella sua ricerca donne che avevano necessità di essere trattate per la presenza di vampate di intensità severa. Dopo 12 settimane di trattamento con un isolato di proteine della soia (60 gr al giorno per un totale di 76 mg di isoflavoni e 40 di proteine) o con caseina (stessa quantità di

FIGURA 12 – BONE MINERAL DENSITY: ANCA.



proteine ma senza isoflavoni), le donne assegnate ad entrambi i trattamenti mostravano una riduzione delle vampate giornaliere di intensità da moderata a severa, tuttavia la diminuzione era maggiore nelle pazienti che assumevano gli isoflavoni (-1.59, $p < 0.01$). Il lavoro è stato escluso dall'analisi in quanto riportava il numero di vampate solo come differenza inizio-fine, dando inoltre il dato iniziale come mediana.

- Donne con sintomatologia climaterica hanno ricevuto un supplemento di proteine della soia per una dose giornaliera di 112 mg di isoflavoni o proteine del latte dallo stesso aspetto, per 3 mesi. Kotsopoulos (56) conclude che tre mesi di trattamento con fitoestrogeni non hanno portato sollievo ai sintomi vasomotori.
- Centosettantasette donne in menopausa con più di 5 vampate al giorno sono state trattate con un estratto di isoflavoni della soia alla dose di 50 mg al giorno (Upmalis, 85) o con placebo; dopo 12 settimane, il trattamento sembrava efficace nel ridurre il numero e l'intensità delle vampate. In questo lavoro viene anche considerato l'aspetto della safety della sostanza, registrando lo spessore dell'endometrio e non rilevando differenze intragruppo nel tempo e intergruppo a inizio e fine trattamento.
- St. Germain (79) confronta un trattamento con proteine della soia ricche (o povere) di isoflavoni con un placebo costituito da proteine del siero di latte. Presenta i dati basali come mediane e range e i dati di esito come percentuale di pazienti che riportano un miglioramento dei sintomi (vampate e sudorazioni notturne). Infine conclude che il trattamento

con soia, ricca o povera di isoflavoni, non ha effetto su frequenza, durata e severità di vampate e sudorazioni.

- Tice (81) utilizza due dosaggi di estratto di trifoglio, a confronto con un placebo. Una parte dei risultati (frequenza delle vampate) è riportata in forma utilizzabile, mentre gli esiti del GCS compaiono come differenza tra il punteggio iniziale e quello finale per ciascun trattamento. L'analisi condotta dall'autore non mostrava differenze clinicamente o statisticamente significative fra il trattamento con l'estratto di trifoglio e il placebo, per nessuna dose.
- Wuttke (94) studia l'azione della CR alla dose di 40 mg, a confronto con un placebo. Nello studio è compreso anche un braccio che assume terapia ormonale sostitutiva. Questo lavoro mostra un marcato effetto placebo, ma comunque un'azione del fitoestrogeno superiore al placebo, in maniera significativa, anche se talora ai margini.
- Woo (89) utilizza un estratto di isoflavoni (100 mg/die) da Pueraria Lobata per tre mesi. A confronto con il placebo, il trattamento attivo non sembra agire in modo diverso sul punteggio dei sintomi vasomotori.
- Lo studio a disegno fattoriale di Secreto (77) confronta isoflavoni in combinazione o meno con melatonina. Questo studio non è stato inserito nella metanalisi in quanto, pur essendo riportate le medie e deviazioni standard del Green Climacteric Score utilizzato come misura di esito, a fine trattamento, tuttavia il GCS iniziale era riportato come mediana e range interquartile, impedendo così di effettuare la valutazione dell'eterogeneità tramite le medie basali. Gli autori concludo-

no che il trattamento con CR porta un beneficio solo marginale nell'alleviare i sintomi della menopausa.

- Lo studio di Crisafulli (34) confrontava invece il trattamento con genisteina pura, che si trova normalmente associata con daidzeina negli isoflavoni, alla dose di 54 mg al giorno, con un 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, in grafico, come la diminuzione nelle pazienti dopo un anno di trattamento attivo sia significativamente superiore nelle donne trattate con genisteina.
- Cinquanta donne sono state trattate con isoflavoni dal germe di soia (50 mg/die) o con placebo da Nahas (69); dopo 6 mesi, il trattamento si mostrava efficace sul trattamento dei sintomi vasomotori.
- Frei-Kleiner (44) ha rilevato come un trattamento della durata di 12 settimane non mostrasse alcuna efficacia sulla popolazione in studio, nel suo complesso (122 pazienti peri e post-menopausali), rispetto al miglioramento dei sintomi della menopausa misurati tramite il Kuppermann Index (KI) e la Menopause Rating Scale (MRS). Un effetto favorevole alla sostanza in studio si evidenziava invece nel sottogruppo pur poco numeroso delle donne che iniziavano lo studio lamentando disturbi di intensità almeno moderata.
- Osmers (72) esamina l'effetto di un estratto isopropanolico di CR assunto per 12 settimane, utilizzato come misura di esito la MRS. La diminuzione del punteggio dei sintomi climaterici complessiva che emerge risulta dovuta principalmente alla diminuzione di vampate

nelle pazienti a trattamento attivo rispetto alle pazienti a placebo.

- Mucci (66) ha somministrato a 89 pazienti un composto formato da daidzeina e genisteina (30+30 mg) associate con *Lactobacillus sporogenes* che dovrebbe migliorarne l'assorbimento intestinale. Le pazienti trattate con questo prodotto 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.
- Heyerick (49) ha confrontato con placebo un estratto di luppolo che conteneva 8-prenilnaringenina in due diverse dosi (100 e 250 microgrammi), sostanza che a differenza degli altri fitoestrogeni d'uso comune presenta un profilo di azione più simile a quello del 17- β -estradiolo endogeno. Utilizzando come misure di esito il KI e un punteggio di valutazione delle vampate isolato da questo indice complessivo, Heyerick ha concluso che l'estratto di luppolo provoca un rapido miglioramento dei disturbi legati alla menopausa, entro le 12 settimane di durata dello studio; non ha tuttavia rilevato una relazione tra la dose somministrata e la risposta, dal momento che una dose 2.5 volte superiore provoca un miglioramento marginale minimo.
- Newton (71) ha arruolato 351 donne in uno studio che testava la soia e la CR come terapia per i sintomi della menopausa, concludendo tuttavia che queste sostanze hanno scarso potenziale nel sollievo della sintomatologia climaterica.
- Una miscela di lignani, CR e isoflavoni della soia è stata sperimentata da Sammartino (75) in uno studio della durata di 3 mesi: il miglioramento dei sintomi è stato valutato tramite il KI, che mostrava un andamento significativamente migliore nelle donne trattate.
- Sedici settimane di trattamento con CR e iperico, in 301 donne con sintomi vasomotori e psicologici, hanno mostrato (Uebelhack, 82) che il punteggio del Menopause Rating Score migliorava in maniera più netta e significativa nelle donne trattate rispetto a quelle che assumevano placebo.
- Solo in questo lavoro viene utilizzato un estratto della corteccia di pino marittimo. Yang (96) riscontra nelle 80 donne trattate con 200 mg/die, rispetto alle 75 donne assegnate a placebo, un miglioramento dei sin-

tomi vasomotori, valutati tramite il Women's Health Questionnaire, a 6 mesi dall'inizio dello studio.

- Un recente studio condotto da Khaodhiar (52) ha confrontato con placebo due dosi (40 e 60 mg) di un estratto da germe di soia, particolarmente ricco di daidzeina. A 12 settimane, la riduzione di diverse misure di intensità dei sintomi vasomotori era maggiore nelle pazienti trattate con il fitoestrogeno, se si consideravano le due dosi insieme, mentre un'analisi che confrontava i tre gruppi separatamente non rilevava differenze statisticamente significative.

Densità ossea e contenuto minerale

L'effetto del trattamento con fitoestrogeni sulla massa ossea era argomento di 28 articoli. Di questi, 11 riportavano non le misure di densità ossea (bone mass density, BMD) e/o contenuto minerale dell'osso (bone mineral content, BMC), ma markers diversi di turnover osseo, e non sono quindi stati inseriti nella metanalisi.

Dei 17 articoli che riportavano BMD e BMC, 5 non sono stati inseriti nella metanalisi in quanto i dati necessari non erano pubblicati. Inoltre, due articoli di Chen YM, del 2003 (27) e del 2004 (26), contengono i dati relativi alle stesse pazienti e sono quindi stati considerati una sola volta. Allo stesso modo, ci sono due articoli di Wu J, del 2006, che riguardano la stessa popolazione (91,92). Il lavoro di Wu J del 2007 (90) riporta invece i dati di donne diverse, ma non è stato incluso in quanto analizza l'effetto dell'assunzione di isoflavoni separatamente per donne che producono equolo (metabolita degli isoflavoni) e donne che non lo producono, mostrando così i risultati del suo studio divisi in quattro categorie: donne che assumono placebo o isoflavoni e producono o non producono equolo. All'interno di questi gruppi, gli autori concludono che l'effetto benefico degli isoflavoni potrebbe dipendere dalla capacità individuale di produrre o meno equolo.

Quindi, sono stati in tutto usati per la metanalisi i dati di 10 articoli, che includevano complessivamente 828 donne (83 in media). Le descrizioni degli articoli inclusi ed esclusi si trovano rispettivamente in tabella 7 e 14.

Nè la metanalisi della BMD nè quella della BMC mostrano eterogeneità tra i dati basali degli studi. Analogamente non si riscontra eterogeneità significativa nei risultati. La stima pooled, deri-

vata dal modello a effetti fissi, della BMD a livello delle vertebre lombari è 0.01 (IC al 95% da 0.00 a 0.03, $P=0.05$, figura 12) mentre per il BMC è 0.53 (IC 95% da -2.1 a 3.2, figura 13). Analogamente, l'analisi della densità minerale a livello della testa del femore (figura 14) e dell'anca (figura 15) non mostra differenza d'effetto tra il trattamento attivo e il placebo, con stima pooled in entrambi i casi pari a 0.00.

Qui di seguito vengono riportati i risultati dei singoli lavori che sono stati esclusi per la mancanza dei dati di esito.

Studi non inclusi nella metanalisi

- Morabito (64) utilizza nel suo studio la genisteina alla dose di 54 mg al giorno. Al termine dell'anno di osservazione, l'isoflavone aumenta la densità ossea del femore e delle vertebre lombari in maniera simile alla terapia estrogenica sostitutiva (che rappresenta un terzo braccio di trattamento nel disegno dello studio).
- Dai risultati della sua ricerca condotta su donne con livelli di BMC diminuiti, Chen (26,27) conclude che l'effetto di un estratto di soia arricchito con isoflavoni è lieve ma esiste. Tuttavia, gli effetti provocati non sono dose-dipendenti, quindi suggerisce la necessità di ulteriori studi che determinino la dose ottimale.
- Gallagher (45) mette a confronto donne trattate con un isolato di proteine della soia, che può contenere: 96, 52 o meno di 4 mg di isoflavoni. Dopo tre mesi di trattamento, la diminuzione di densità ossea è simile nei tre bracci.
- Evans (42) conduce uno studio in cui all'assunzione di isoflavoni della soia e placebo può aggiungersi o no l'attività fisica: estraendo i risultati del braccio che assumeva solo isoflavoni a confronto con quello che assumeva solo placebo, l'autore conclude che anche se l'isolato di proteine della soia riduce il turnover osseo, non c'è evidenza di un corrispondente effetto positivo sulla densità.
- Marini (63), come Morabito, incentra la sua ricerca sull'effetto della genisteina nelle donne osteopeniche. Un trattamento della durata di due anni mostra un effetto positivo sulla densità ossea, che aumenta nelle donne in trattamento, mentre diminuisce nelle donne del braccio che assumeva placebo.

FIGURA 13 – Bone Mineral Density: testa del femore.

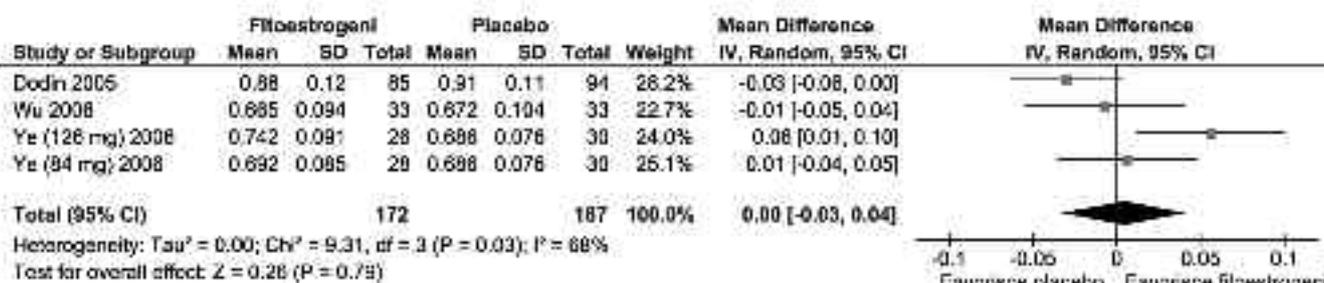
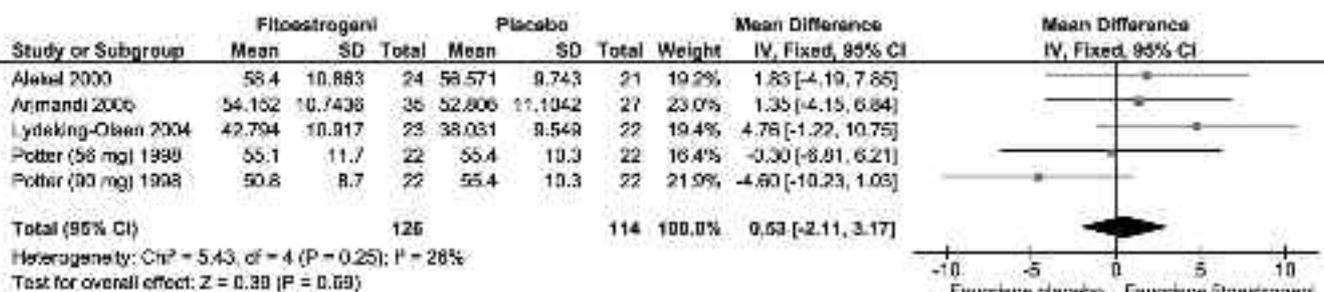


FIGURA 14 – Bone Mineral Content: vertebre lombari.



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-