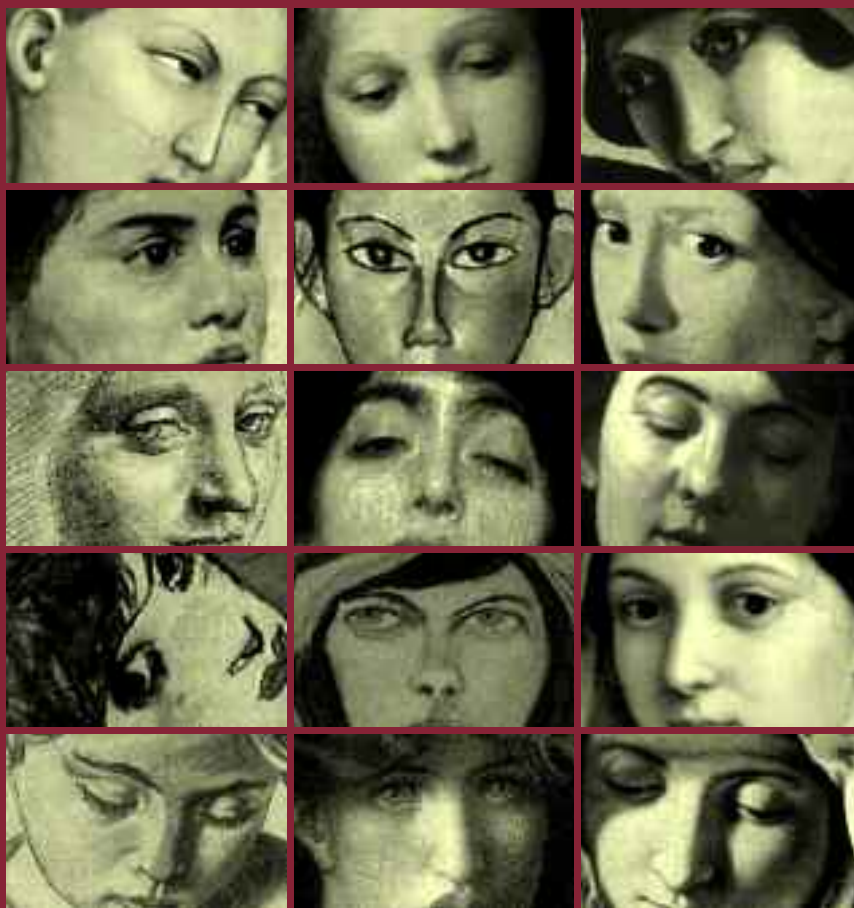


RIVISTA DI OSTETRICIA GINECOLOGIA PRATICA E MEDICINA PERINATALE



ORGANO UFFICIALE DELL'ASSOCIAZIONE OSTETRICI
GINECOLOGI OSPEDALIERI ITALIANI E DELL'EUROPEAN
SOCIETY OF BREAST ECHOGRAPHY

**RIVISTA DI OSTETRICIA
GINECOLOGIA PRATICA
E MEDICINA PERINATALE**

Organo Ufficiale dell'Associazione Ostetrici
Ginecologi Ospedalieri Italiani e dell'European
Society of Breast Echography

Trimestrale - Vol. XXIV n° 1 2009

Direttore Scientifico

Felice Repetti

Comitato Scientifico

Giovanni Brigato
Antonio Chiàntera
Carlo Sbiroli

Direttore Responsabile

Eva Antoniotti

Coordinamento redazionale

Arianna Alberti

Pubblicità

Publiem Srl
Centro Direzionale Colleoni
Palazzo Perseo 10
20041 Agrate (Milano)
Tel. 039.6899791 - Fax 039.6899792

Editore



Health Communication srl
Edizioni e servizi di interesse sanitario

Via Vittore Carpaccio, 18 - 00147 Roma
Tel. 06.594461 Fax 06.59446228
redazione@hcom.it

Progetto grafico

Silvia de Toma

Stampa

Artigrafiche srl
Pomezia (Rm)

Sped. in abb. postale - D.L. 353/2003
(conv. in L. 27/02/2004 n. 46)
Art. 1, comma 1, DCB Roma
Reg. Trib. di Milano del 30.07.1986 n. 425

Finito di stampare: giugno 2009
Tiratura 6.500 copie

Indice

METANALISI DEI FITOESTROGENI IN MENOPAUSA

Uso dei fitoestrogeni in menopausa: revisione sistematica e metanalisi degli studi pubblicati

E. Ricci, S. Cipriani, F. Chiaffarino, F. Parazzini

2
Fitoestrogeni: applicazioni clinico-pratiche della metanalisi

Presentazione a cura di S. Baldi

3
Introduzione

4
Composti in studio

5
Metabolismo dei fitoestrogeni

5
Metodi

9
Risultati

17
Conclusione

19
Tabelle

36
Bibliografia

In copertina, particolari delle seguenti opere:

Giovanni da Milano
Natività, 1365
Giovanni Fattori
Ritratto della figliastra, 1889
Leonardo da Vinci
Studio per una testa di donna, 1483
Egon Schiele
Wally in camicia rossa, 1913
Gino Severini
Bambina con coniglio, 1922

Raffaello Sanzio
Madonna del Granduca, 1506
Amedeo Modigliani
Ritratto di giovinetta, 1916
Gustav Klimt
Giuditta, 1918
Arnold Schonberg
Ritratto di Gertrud Schonberg, 1930
Daniele Gabriele Rossetti
Pandora, 1879

Tamara de Lempicka
Le due amiche, 1928
Johannes Vermeer
Ragazza con turbante, 1660
Felix Vallotton
Donna con cappello nero, 1908
Raffaello Sanzio
La Velata, 1514
Sassoferrato
Madonna 1670

FITOESTROGENI: applicazioni clinico-pratiche della metanalisi

a cura
di Sonia Baldi

A

llo stato attuale delle conoscenze scientifiche sull'impiego dei fitoestrogeni nella donna in menopausa emerge l'importanza per il ginecologo di prescrivere preparazioni farmaceutiche testate in studi clinici controllati dove la sostanza utilizzata abbia una titolazione ben chiara.

La somministrazione di una singola sostanza sembrerebbe un'opzione migliore, in quanto l'uso delle associazioni di fitoestrogeni non aiuta a comprendere la reale efficacia di ciascun componente, specie se utilizzati a dosi diverse, e non permette una valutazione delle possibili interazioni tra i vari prodotti.

I risultati derivati dalla nostra metanalisi mostrano i benefici, seppur non marcati, sulla sintomatologia vasomotoria, che può rappresentare quindi un criterio di scelta per la terapia.

Dalla revisione della letteratura, la genisteina, alla dose di 54 mg/die, comporterebbe una riduzione significativa dell'intensità e severità delle vampate di calore a un anno di trattamento. Attualmente non vi sono indicazioni all'utilizzo di dosi maggiori, sia perchè quelle impiegate superano le quantità assunte con diete ricche di fitoestrogeni, come quella asiatica, sia perchè dai vari studi non risulta un effetto dose-dipendente sulla sintomatologia e sull'assetto metabolico.

Sicuramente gli effetti legati all'impiego di queste sostanze sono meglio valutabili se vengono somministrate in menopausa piuttosto che nel periodo perimenopausale, che, con le sue fluttuazioni ormonali, potrebbe influenzare l'effetto clinico di queste preparazioni farmaceutiche.

Da questa metanalisi, inoltre, emerge che la genisteina ha un effetto maggiore sul metabolismo osseo, in accordo con i risultati di studi epidemiologici condotti su popolazioni orientali, che evidenziano come l'uso alimen-

tare di soia si associ a un ridotto rischio di frattura. Va comunque ricordato che gli studi di intervento mediante la somministrazione di fitoestrogeni sul turn-over osseo e la densità ossea sono scarsi, aneddotici e contraddittori, tanto che la prevenzione e il trattamento dell'osteoporosi non rappresentano al momento un'indicazione all'assunzione di queste sostanze.

Similmente, l'effetto globale rilevato sui lipidi e sulla glicemia sembra maggiore per i lignani, da un lato, e la genisteina dall'altro.

Non ci sono ancora evidenze sufficienti sulla sicurezza di queste molecole in campo oncologico, in vitro, per esempio, sono riportati effetti contrastanti sulla crescita cellulare in relazione alla dose impiegata. Tutto ciò ci consiglia quindi prudenza nel loro impiego nei soggetti a rischio oncologico elevato o con neoplasie ormono-sensibili, che talvolta rappresentano proprio quei casi che inducono il medico a prescriberli come alternativa alla HRT.

La comunicazione medico-paziente riguardo i fitoestrogeni va dunque migliorata, soprattutto alla luce del fatto che spesso queste sostanze sono oggetto di un'assunzione "fai da te" da parte della donna, la quale, attingendo informazioni da canali non medici, come riviste, internet, il passaparola, ecc... può essere indotta ad un loro impiego non corretto.

In conclusione, possiamo affermare che anche per i fitoestrogeni, come per la Hrt, è necessario valutare il rapporto rischio-beneficio in relazione alle caratteristiche individuali (età, anamnesi, caratteristiche cliniche, anni di menopausa, sintomatologia ecc...), che possono condizionare gli effetti della terapia. Occorre infine definire con maggior precisione l'efficacia e la sicurezza di questi trattamenti, anche sulla base dei risultati incoraggianti che ci offre la letteratura.

METANALISI DEI FITOESTROGENI IN MENOPAUSA

Uso dei fitoestrogeni in menopausa: revisione sistematica e metanalisi degli studi pubblicati

Elena Ricci, Sonia Cipriani, Francesca Chiaffarino, Fabio Parazzini

Università degli Studi di Milano, Dipartimento di Scienze Materno-Infantili

Fondazione Irccs Ospedale Maggiore Policlinico Mangiagalli Regina Elena, Milano

Autore responsabile: Fabio Parazzini

Riassunto

I fitoestrogeni sono sostanze biologicamente attive, presenti in numerose piante alimentari. A seguito dell'osservazione che le donne asiatiche, la cui dieta è molto ricca di tali sostanze, presentano meno sintomi vasomotori della menopausa e una minore incidenza di fratture da osteoporosi, diversi studi clinici controllati randomizzati sono stati effettuati allo scopo di verificare l'ipotesi della relazione tra fitoestrogeni ed effetti benefici sulla salute, con risultati non coerenti. La relazione tra assunzione di fitoestrogeni e sollievo dai sintomi vasomotori della menopausa, riduzione della perdita d'osso postmenopausale e miglioramento del profilo lipidico è sintetizzata in questo lavoro tramite la metodologia della metanalisi. Il problema comune a quasi tutti i lavori considerati è la scarsa standardizzazione dei preparati, per cui spesso è difficile capire a quali composti si possono attribuire gli effetti positivi rilevati; per lo stesso motivo, talora si rilevano risultati eterogenei. 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.

INTRODUZIONE

Sono circa 60 su 100 le donne europee che soffrono dei sintomi vasomotori della menopausa (1), vampate, sudori notturni, secchezza vaginale, che possono interferire a tal punto con le attività giornaliere o con il sonno da richiedere un trattamento. L'intervento farmacologico più efficace è rappresentato dalla terapia ormonale sostitutiva (TOS), ma dopo i risultati della Women's Health Initiative (2) e del Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (3), che hanno indicato l'aumento di rischio di tumore mammario, ictus, malattia coronarica, molte donne ne hanno interrotto l'utilizzo, e molte hanno rinunciato ad iniziarla. Questo è avvenuto anche in Italia, dove l'uso di TOS non è mai stato ampiamente diffuso, ma è ulteriormente diminuito (4), passando dal 18% circa nelle donne che si rivolgevano ai centri per la menopausa nel 1997-98 a poco più del 10% nel 2003.

Si è quindi risvegliato un forte interesse verso le alternative disponibili. Nel 2006 Nelson (5) ha riassunto i dati allora disponibili da studi controllati randomizzati (randomized clinical trials, RTCs) in una revisione sistematica sulle terapie non ormonali per le vampate in menopausa, dove erano inclusi 43 studi che utilizzavano antidepressivi (inibitori selettivi del reuptake della serotonina o inibitori del reuptake della serotonina e norepinefrina) o estratti di isoflavoni: i primi mo-

stravano una qualche efficacia, comunque inferiore a quella della TOS, nel diminuire il numero di vampate, tuttavia gli effetti avversi della terapia con antidepressivi possono renderla inopportuna per molte donne. Gli estratti di isoflavoni sembravano mostrare attività diverse in funzione della loro provenienza (dalla soia o dal trifoglio rosso).

Non è in effetti recente l'osservazione che solo il 20-25% delle donne asiatiche riportano di soffrire di vampate (6), e da diversi anni è stato suggerito che sia l'alto contenuto di soia della loro dieta a fornire protezione dai sintomi vasomotori (7), e in particolare quelle sostanze che sono strutturalmente o funzionalmente simili all'estradiolo, cioè i fitoestrogeni.

L'utilizzo di fitoestrogeni durante la menopausa è stato ampiamente studiato, allo scopo di verificare se tali sostanze possano essere utilizzate in sostituzione della terapia ormonale per alleviare i sintomi della menopausa. È altresì stato studiato il loro effetto sui parametri, biologici e non, legati a diversi aspetti della salute della donna.

Negli ultimi anni è stato pubblicato un elevato numero di studi randomizzati che hanno sperimentato l'effetto, su diversi archi temporali (da poche settimane fino a due anni), di fitoestrogeni di diversa origine (più comunemente dalla soia, ma anche da semi di lino, dal vino, dal trifoglio rosso, dalla Cimicifuga o Actea Racemosa, da altre erbe utiliz-

Parole chiave

Fitoestrogeni
menopausa
sintomi climaterici
profilo lipidico
densità ossea

Summary

Phytoestrogens in menopause: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Phytoestrogens are biologically active substances, found in many dietary plants.

Observational evidence suggests that Asian women reported less frequently menopausal vasomotor symptoms and lower incidence of osteoporosis-related fracture than Western women. One possible reason for this difference is high intake of phytoestrogens. Then, several randomized controlled trials (RCTs) have been performed in order to test this hypothesis, with inconsistent results.

The relations between phytoestrogens intake and relief of climacteric symptoms, reduction of bone loss and improvement of lipids profile are analyzed through the metanalysis methodology.

MEDLINE (January 1966-October 2008) was used to search articles that described RCTs investigating the effects of phytoestrogens on vasomotor symptoms, blood lipids profile and bone loss in peri- and post-menopausal women. 317 articles were found and, after selection independently performed by two researchers, data were considered for extraction from 86 papers.

Articles not reporting data needed for metanalysis were described, data from the others were used to calculate a global estimate of effects of phytoestrogens.

A common problem of published papers is that phytoestrogens sources are not standardized; consequently, which substances are responsible of potential health benefits is often unclear. For the same reason, results of RCTs are inconsistent.

Findings from this analysis show favorable but slight effects on climacteric symptoms, in particular on number and severity of daily flushes. Further, we found a slight improvement of bone metabolism, with inconsistent results emerging from studies

zate nella medicina tradizionale cinese, da corteccia di pino) in diverse dosi, con diverse modalità di somministrazione. Tali ricerche hanno tuttavia mostrato spesso risultati contrastanti.

Per tentare un riordino, a livello di tipo di prodotto e di dosaggio, di quanto ad oggi pubblicato, nonché una sintesi delle conoscenze acquisite sull'argomento, abbiamo effettuato una metanalisi degli studi clinici controllati randomizzati sull'effetto dei fitoestrogeni, sulla sintomatologia climaterica e su altri aspetti legati alla salute della donna in menopausa (fattori di rischio cardiovascolari e densità ossea). Una chiara identificazione del profilo di efficacia dei diversi fitoestrogeni è importante per identificare ove possibile i preparati e le indicazioni meglio documentate in letteratura.

COMPOSTI IN STUDIO

I fitoestrogeni sono un ampio gruppo di composti che derivano dalle piante, caratterizzati dalla presenza di un anello fenolico che permette di legarsi ai recettori degli estrogeni, mimando in tal modo l'azione degli estrogeni.

Classificazione

I principali gruppi di sostanze che formano i fitoestrogeni sono tutti rappresentati da flavonoidi, cioè isoflavoni, cumestani e lignani. Queste sostanze sono presenti in molti alimenti. I campioni analizzati nello studio di Thompson (8) erano 121, tra i quali i più ricchi di fitoestrogeni erano le noci e i semi oleosi, seguiti dai prodotti della soia. Tra le bevande, il maggior contenuto di lignani e di fitoestrogeni si ritrovava nel vino rosso, in quantità diverse a seconda della provenienza (9). Altre fonti comuni nella dieta occidentale sono le farine integrali, il tè e diversi vegetali. Comunque, la quantità di fitoestrogeni presenti è estremamente variabile, dipen-

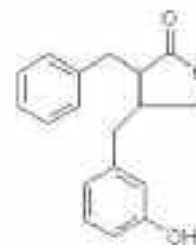
dendo dal luogo di coltivazione, dal momento del raccolto e dall'annata, nonché dai processi di preparazione degli alimenti (10).

Isoflavoni

I principali composti che vanno sotto questa denominazione sono genisteina, daidzeina, gliciteina, formononetina e biocanina A (queste ultime due sono convertite rispettivamente in daidzeina e genisteina dalla glucosidasi intestinale). I primi tre si ritrovano soprattutto nella forma glicata (genistina, daidzina e glicitina), e vengono poi idrolizzati dai batteri intestinali alle forme attive (agliconi). Gli agliconi sono ulteriormente metabolizzati a glucuronidi nell'intestino e nel fegato. Sono biologicamente attive le forme aglicone degli isoflavoni. La fonte alimentare più ricca di isoflavoni è la soia. Un'ampia analisi dei contenuti in fitoestrogeni di diversi alimenti si ritrova in Thompson (8).

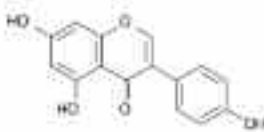
Lignani

I lignani vengono convertiti dalla microflora intestinale in enterolignani, che sono disponibili per l'assorbimento. Vengono così denominati diversi composti (secoisolariciresi-

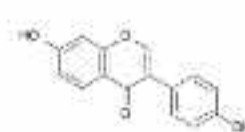


struttura generale di un lignano

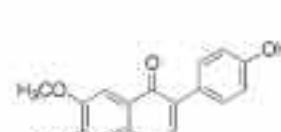
nolo, matairesinolo, che sono quelli presenti in maggior quantità, ma anche pinoresinolo, lariciresinolo).



genisteina



daidzeina



gliciteina

using soy isoflavones and consistent results from researches on isolated genistein intake. Similarly, the global positive effects on lipids profile and glycemia are presumably due to lignans and genistein respectively.

Key words

Phytoestrogens

Menopause

Vasomotor symptoms

Blood lipids profile

Bone density

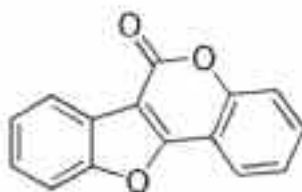
È possibile che diversi composti abbiano in realtà effetti qualitativamente e quantitativamente diversi.

Gli alimenti più ricchi di lignani sono i semi di lino e i semi di sesamo, e in misura molto minore il pane di segale integrale e le crucifere.

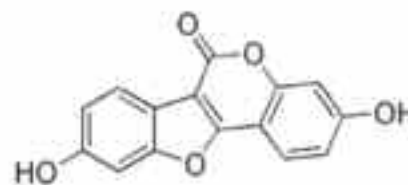
Cumestani

Si tratta principalmente del cumestolo, derivato polifenolico del cumestano, che ha attività estrogenomimetica e si ritrova in una varietà di cibi, dai legumi ai cavolini di Bruxelles, ai fagioli di soia. Anche la Pueraria Mirifica, un'erba utilizzata nella medicina tradi-

zionale cinese, ha un elevato contenuto di cumestolo. La maggiore concentrazione si rileva nel trifoglio rosso (red clover) e nella soia. Esistono infine fitoestrogeni, come il resveratrolo (un composto polifenolico presente nel vino rosso) che non ricadono nelle precedenti categorie.



cumestano



cumestolo

zionale cinese, ha un elevato contenuto di cumestolo. La maggiore concentrazione si rileva nel trifoglio rosso (red clover) e nella soia.

Esistono infine fitoestrogeni, come il resveratrolo (un composto polifenolico presente nel vino rosso) che non ricadono nelle precedenti categorie.

Metabolismo dei fitoestrogeni

In generale, il metabolismo dei fitoestrogeni presenta una grande variabilità individuale, dal momento che differenze individuali nella microflora intestinale, nei tempi di transito, nonché il polimorfismo genetico contribuiscono tutti a modificare il metabolismo. Per esempio, non tutti gli individui sono in grado di metabolizzare i lignani a enterolignani, e solo nel 30-50% degli adulti si ritrova equolo nell'urina dopo la somministrazione di daidzeina. Anche i cibi ingeriti insieme ai fitoestrogeni ne modificano il metabolismo. È possibile che anche questo aspetto contribuisca all'ampia variabilità dei risultati emersi in diversi studi.

Effetti dei fitoestrogeni

I fitoestrogeni hanno un'attività estrogenomimetica da 100 a 1000 volte più debole di quella del

17- β -estradiolo, ma si possono ritrovare nell'organismo in concentrazioni fino a 100 volte più elevate degli estrogeni endogeni. Riescono quindi a competere con essi, spiegando così anche il doppio comportamento estrogenico/antiestrogenico. L'attività estrogenica dei fitoestrogeni è in realtà piuttosto debole, e si esplica sia in senso agonista che antagonista. Molti degli effetti, potenzialmente benefici per la salute, attribuiti ai fitoestrogeni possono derivare da proprietà metaboliche che non coinvolgono i recettori degli estrogeni, come la loro influenza sugli enzimi, sulla sintesi proteica, sulla proliferazione cellulare, sull'angiogenesi, sul tra-

METODI

Gli studi candidati ad essere inclusi nella metaanalisi erano quelli pubblicati in lingua inglese su riviste indicizzate in medline, che avessero confrontato una terapia a base di soli isoflavoni con un placebo, con disegno randomizzato, in una popolazione di donne in postmenopausa, senza storia di tumore al seno. Gli studi così ritrovati dovevano poi essere selezionati tramite la lettura dell'abstract, per valutare la presenza dei parametri di interesse (sintomatologia climaterica, lipidi serici, glicemia e densità ossea).

Parametri di ricerca

Abbiamo effettuato una ricerca nei Medical Subjects Heading Terms di MEDLINE utilizzando come termini "phytoestrogen", "flavonoids", "isoflavones", "genistein", "daidzein", "equol", "glycitein", "biochanin a", "formononetin", "coumestrol", "prenylnaringenin", "xanthohumol", "isoxanthohumol", "lignans", "lari-ciresinol", "matairesinol", "isolariciresinol", "secoisolariciresinol", "enterodiol", "enterolactone",

“resveratrol”, “quercetin”, “d56a”, “jia-wei”, “red clover”, “black cohosh”, “cimicifuga racemosa”. I risultati sono stati incrociati con il termine “menopause” anch'esso ricercato nei MeSH.

Gli stessi termini (e in più “menopausal” e “climacteric”) sono stati ricercati in testo libero.

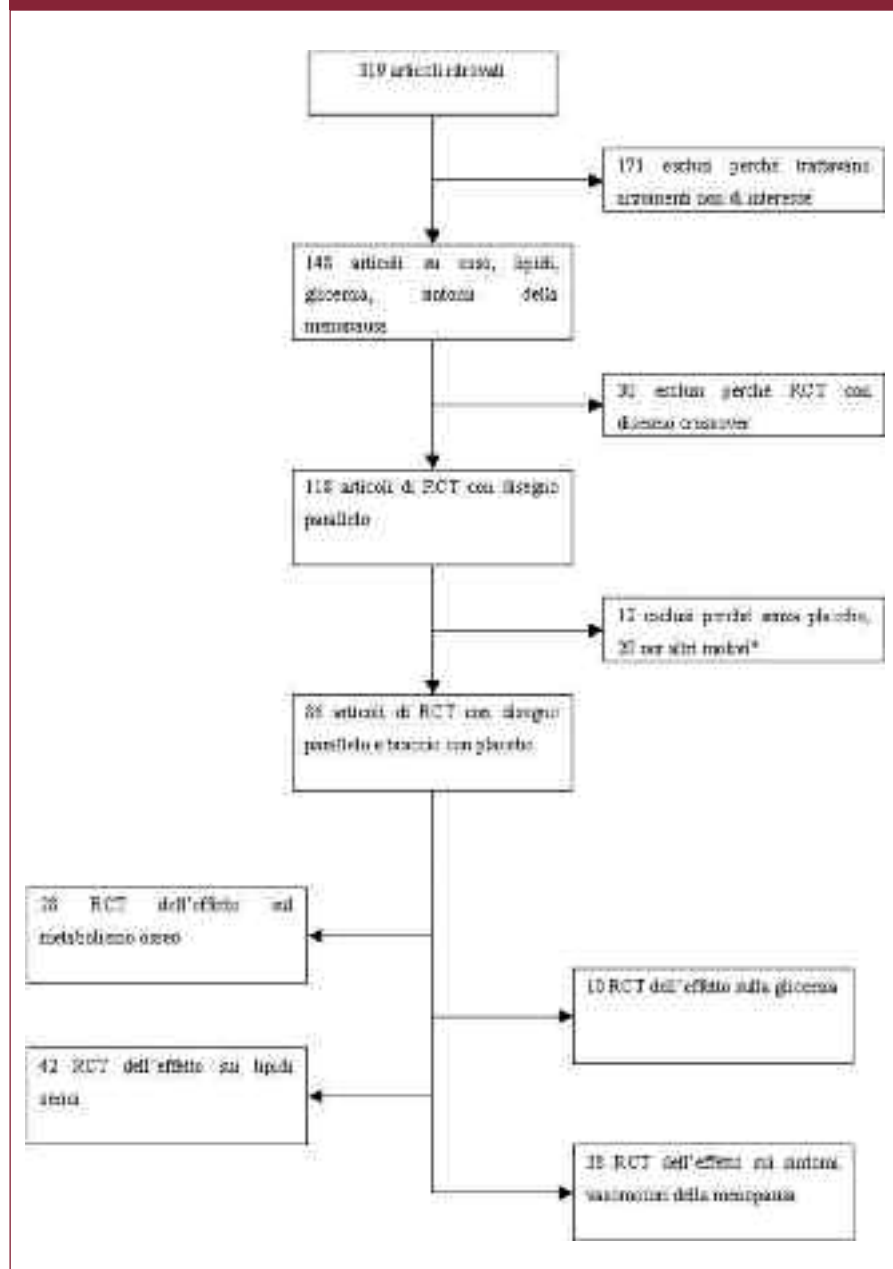
Le due ricerche sono state unite e quindi limitate ai risultati relativi a “Human”, “Randomized Controlled Trial”, “English language”, indicizzati in MEDLINE fino al 29 febbraio 2008.

Sono stati ritrovati in tal modo 319 articoli, i cui abstract sono stati successivamente esaminati da due revisori (SC e ER) per valutare quali potessero contenere dati relativi agli argomenti di interesse. Sono stati considerati eleggibili per la metanalisi gli studi paralleli o gli studi crossover qualora i risultati fossero presentati divisi per periodo di trattamento.

Valutazione degli articoli

A seguito di questa prima valutazione, 171 articoli sono stati esclusi in quanto non erano relativi a nessuno degli argomenti di interesse (25 di questi erano relativi ad un isoflavone di sintesi, l'ipriflavone, non più utilizzato per dubbi relativi sia all'efficacia che alla sicurezza). Dei 148 articoli restanti, 30 sono stati esclusi in quanto erano stati svolti secondo un disegno crossover e non riportavano separatamente i dati relativi al primo periodo di trattamento, 12 sono stati esclusi in quanto confrontavano tra esse diverse dosi di fitoestrogeno senza braccio di controllo, o non utilizzavano un placebo per il confronto, ma un altro trattamento attivo. Altri 20 studi sono stati esclusi per motivi diversi, principalmente in quanto il campione era costituito da uomini e donne, o da donne pre e post menopausali, e i risultati non erano riportati separatamente per le donne in menopausa, o il fitoestrogeno non era il solo trattamento attivo assegnato ma veniva addizionato con un intervento dietetico o con attività fisica. Ogni differenza di valutazione tra i revisori è stata discussa e in caso di mancato accordo è stata decisa l'opinione di un terzo (FP). Dagli 86 articoli rimasti sono stati estratti i dati relativi ai diversi argomenti di interesse: miglioramento della sintomatologia climaterica, livelli dei lipidi sierici, glicemia, variazione della densità ossea. Alcuni articoli riportavano risultati relativi a più di un argomento. L'estrazione dei dati è stata quindi effettuata per quegli studi nei quali il fitoestrogeno era stato assegnato ad almeno un braccio di trattamento come unico intervento

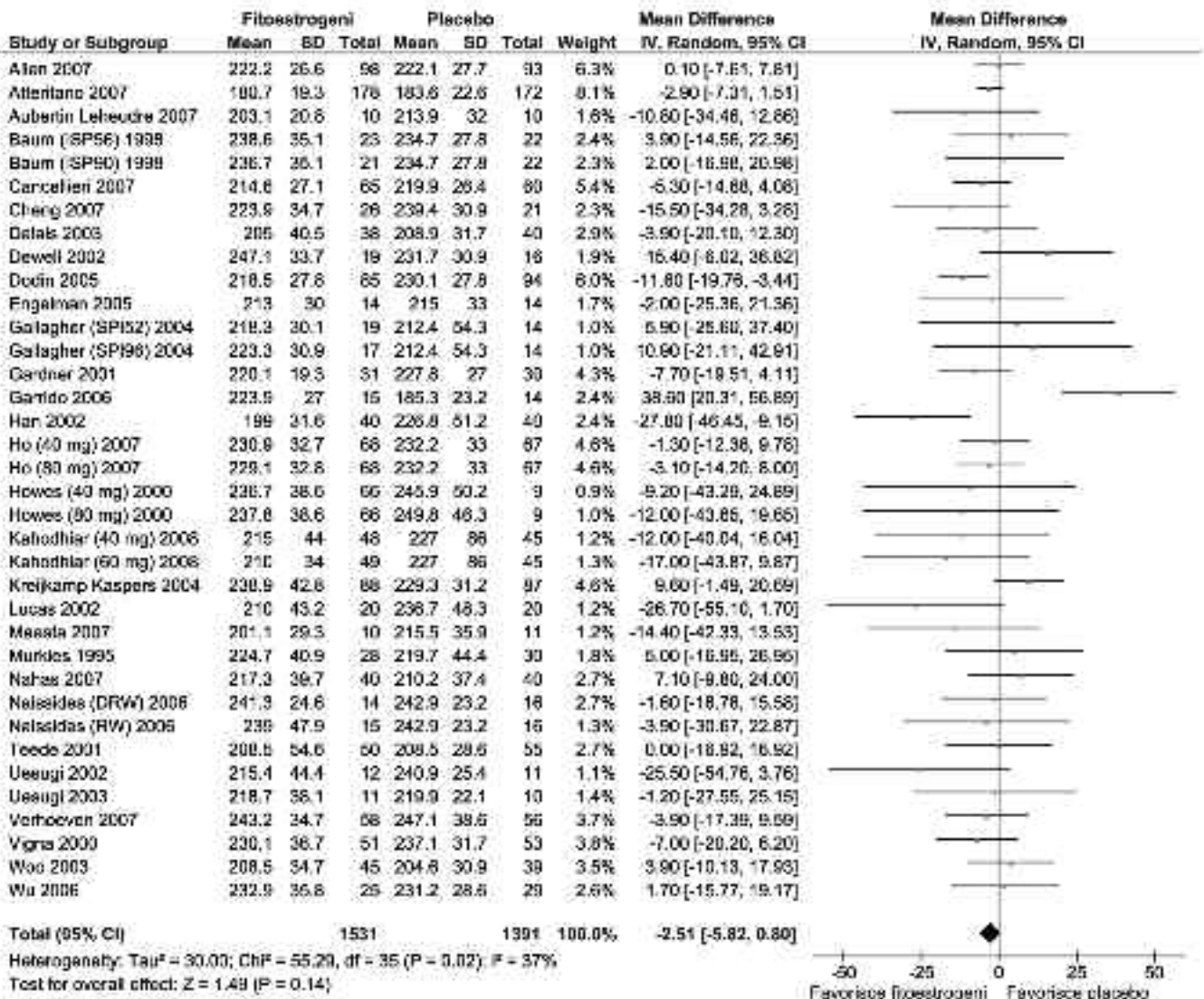
FIGURA 1. Il diagramma di flusso della ricerca bibliografica



attivo, ed era confrontato con un placebo. Degli studi con disegno fattoriale sono stati inseriti i dati delle pazienti che assumevano solo placebo o solo fitoestrogeno. A seconda della modalità di somministrazione del fitoestrogeno, il placebo era costituito da capsule identiche a quelle del trattamento attivo o da alimenti analoghi per aspetto e contenuto calorico, lipidico e proteico a quelli contenenti fitoestrogeni. Da alcuni articoli non erano estraibili i dati necessari all'inclusione nella metanalisi. Infatti

poteva mancare il dato medio iniziale per gruppo, oppure il dato medio finale di almeno uno dei due; i risultati erano talora espressi unicamente come differenza inizio-fine all'interno di ciascun braccio. Si potevano quindi ricalcolare i valori puntuali delle medie finali (a meno che, come in pochi casi è successo, l'analisi non fosse effettuata utilizzando le mediane o la media geometrica per ovviare alla non normalità della distribuzione dei dati) ma non le deviazioni standard. Ancora, i risultati dello stu-

FIGURA 2 – Profilo metabolico: colesterolo totale



dio potevano essere riportati unicamente in grafico, senza indicazione del valore puntuale di media (o differenza media) e deviazione o errore standard.

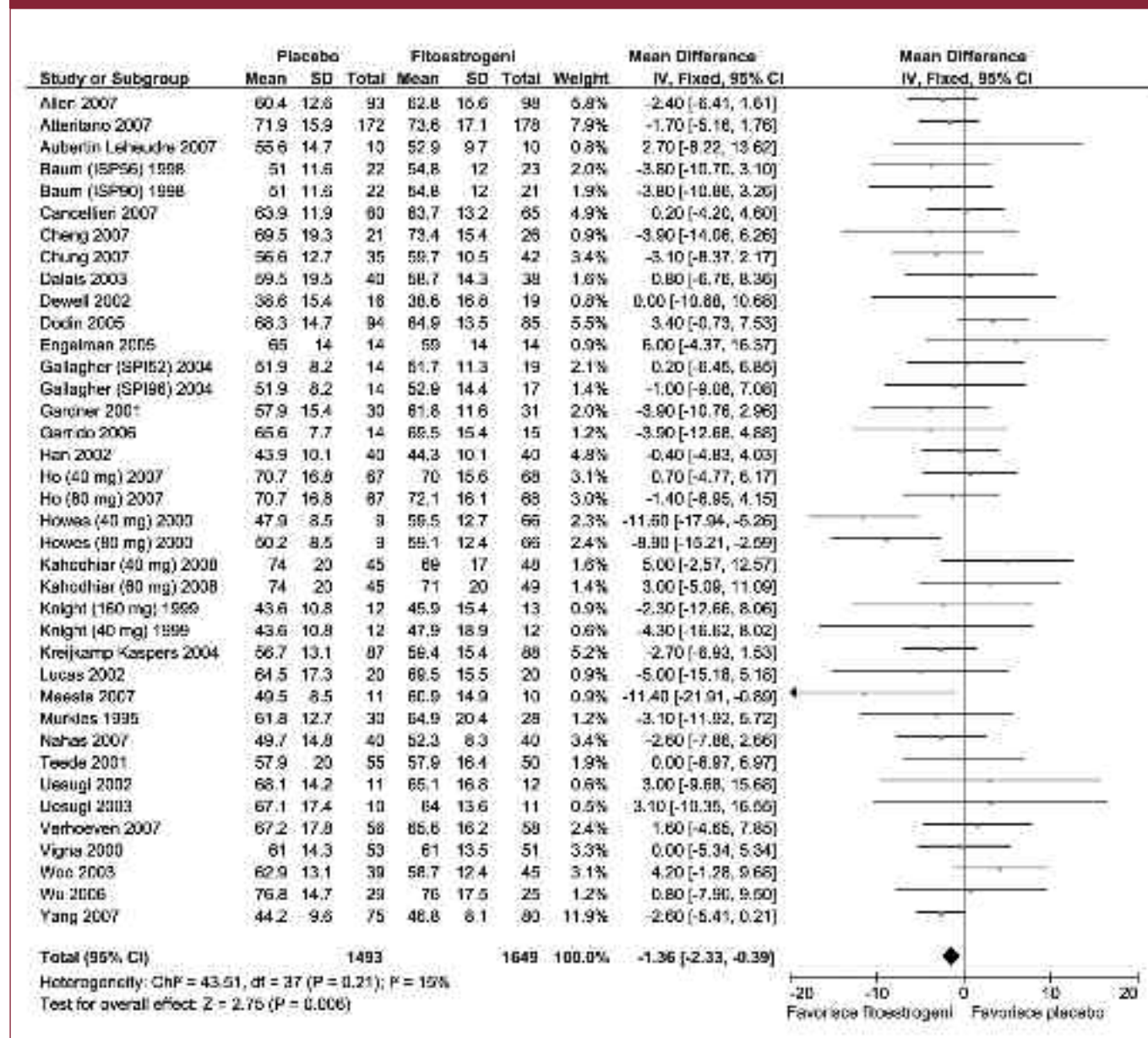
Analisi statistica

Per condurre una metanalisi, ovvero per sintetizzare quantitativamente i risultati degli studi selezionati, è necessario poter esprimere tali risultati in modo omogeneo, avendo lo stesso tipo di stima dell'ampiezza dell'effetto (effect size). La stima dell'effetto può essere espressa in diversi modi, i più frequenti es-

sendo l'odds ratio (OR) o le medie, che indicano in termini quantitativi la differenza tra gli esiti degli interventi sanitari in studio. Se la misura dell'effetto è poco maneggevole nella forma in cui si trova, può subire le trasformazioni matematiche necessarie a rendere il calcolo possibile (alla fine del procedimento di sintesi quantitativa, verrà effettuata la trasformazione inversa per riportare la stima alla forma iniziale). Qualunque parametro utilizzato per esprimere la stima dell'effetto dell'intervento in studio può essere sottoposto a metanalisi. È necessario inoltre dis-

porre di una misura del "peso" del singolo studio. Infatti i risultati non vengono utilizzati come se avessero tutti la stessa importanza: è intuitiva l'opportunità che la stima proveniente da uno studio che ha coinvolto 200 pazienti entri nel calcolo della stima globale in misura più "pesante" rispetto a quella che proviene da uno studio che ha coinvolto 20 pazienti. La misura del peso può essere anche, semplicemente, il numero dei pazienti coinvolti; l'approccio qui adottato utilizza come indicatori di precisione della stima la varianza.

FIGURA 3 – Profilo metabolico: colesterolo HDL



Calcolo della stima globale

Una volta estratta dai singoli studi la “misura di effetto” desiderata, si è affrontato il problema di come costruire da esse una stima globale. Esistono due approcci diversi per il calcolo della stima globale e del suo intervallo di confidenza, modelli che si basano su assunzioni differenti. Il modello a effetti fissi (“fixed effects model”) assume che tutta la variabilità tra i risultati (effect size) sia dovuta all’errore casuale, ovvero a differenze nella popolazione dei pazienti; il modello ad effetti casuali (“random effects

model”) assume invece che, oltre all’errore casuale, sia presente una variabilità nella popolazione degli effetti. Questo secondo modello, che generalmente fornisce stime poco diverse dal primo, calcola però limiti di confidenza più ampi, quindi è più conservativo.

Analisi di sensibilità

Una volta calcolata la stima globale, bisogna anche valutare quanto questa stima è robusta, ovvero quanto varia al variare delle assunzioni che sono state fatte al momento delle analisi: a que-

sto scopo si effettua l’analisi di sensibilità. Ripetere il calcolo della stima globale per sottogruppi e ottenere variazioni minime rassicura sulla forza e attendibilità del risultato. In questo lavoro il calcolo della stima globale è stato ripetuto per tipo e per dosi di fitoestrogeni. Inoltre, le analisi sono state ripetute eliminando gli outlier emersi dalla valutazione del funnel plot (vedi oltre).

Controllo del bias di pubblicazione

Gli studi con risultati negativi hanno probabili-

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.

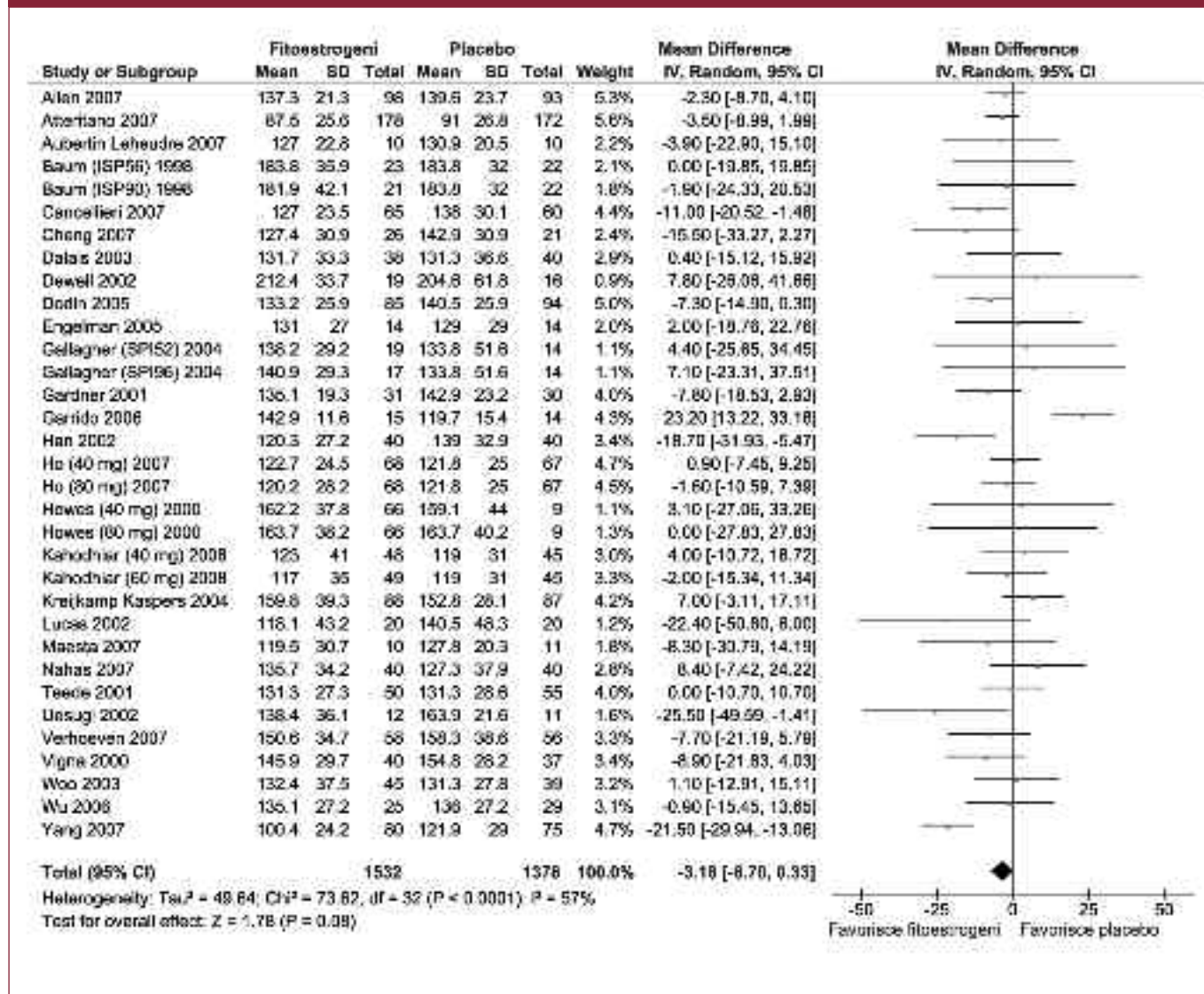
Colesterolo LDL

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.

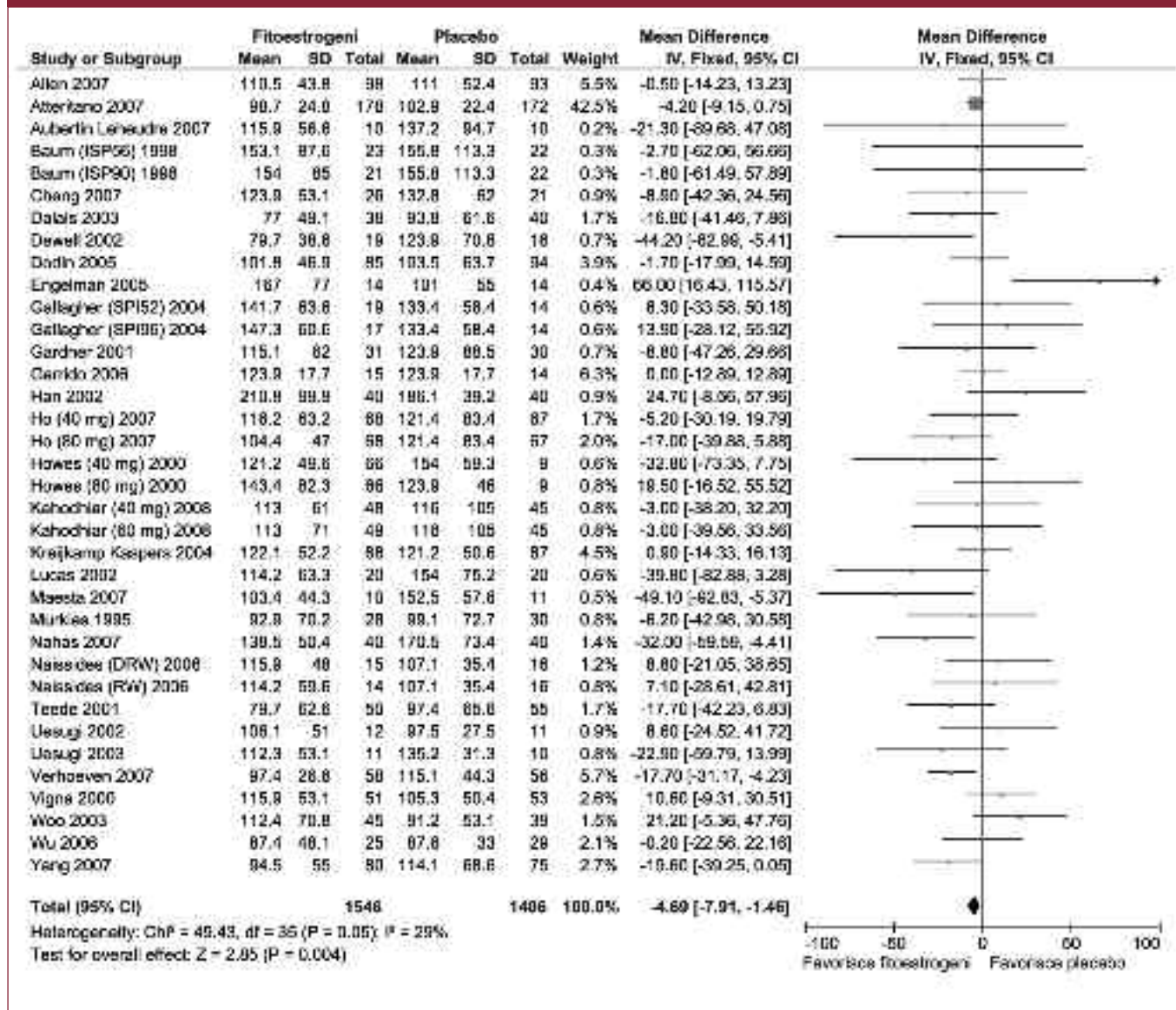
L'analisi è stata ripetuta separatamente per isoflavoni, lignani e polifenoli. Mentre i polifenoli non mostravano effetto rilevante, l'utilizzo dei lignani, considerati negli studi di Lucas (60) e Dodin (39) mostrava un effetto positivo significativo sul CT (-13 mg/dL) e sul C-LDL (-8 mg/dL) nelle donne 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, né l'importanza clinica di tale diminu-

zione sembrerebbe rilevante. Inoltre, su 58 pazienti assegnate al trattamento attivo, ben 34 pazienti interrompevano la dieta perché 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, nonché 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.

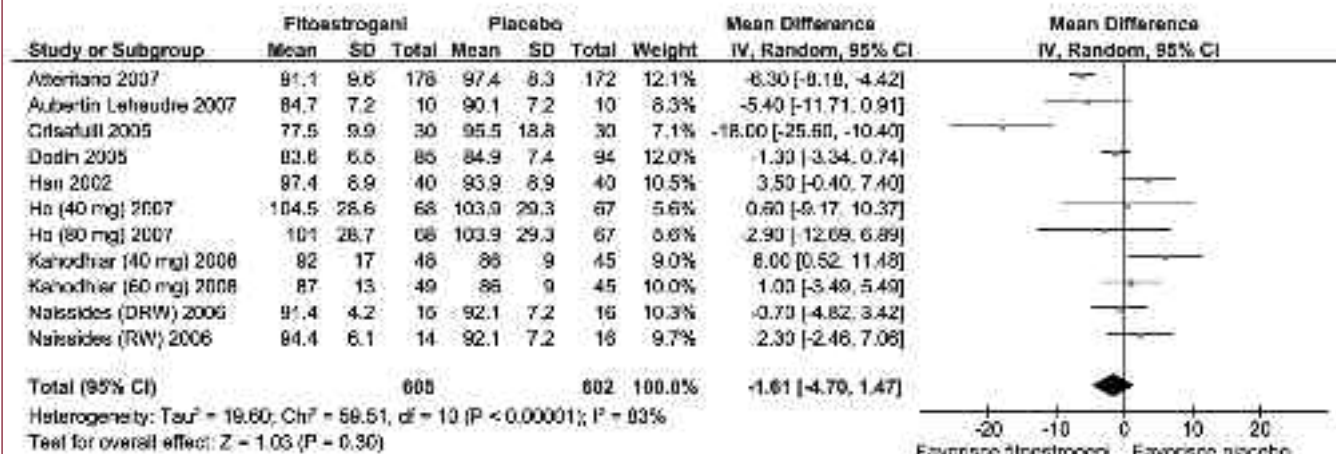
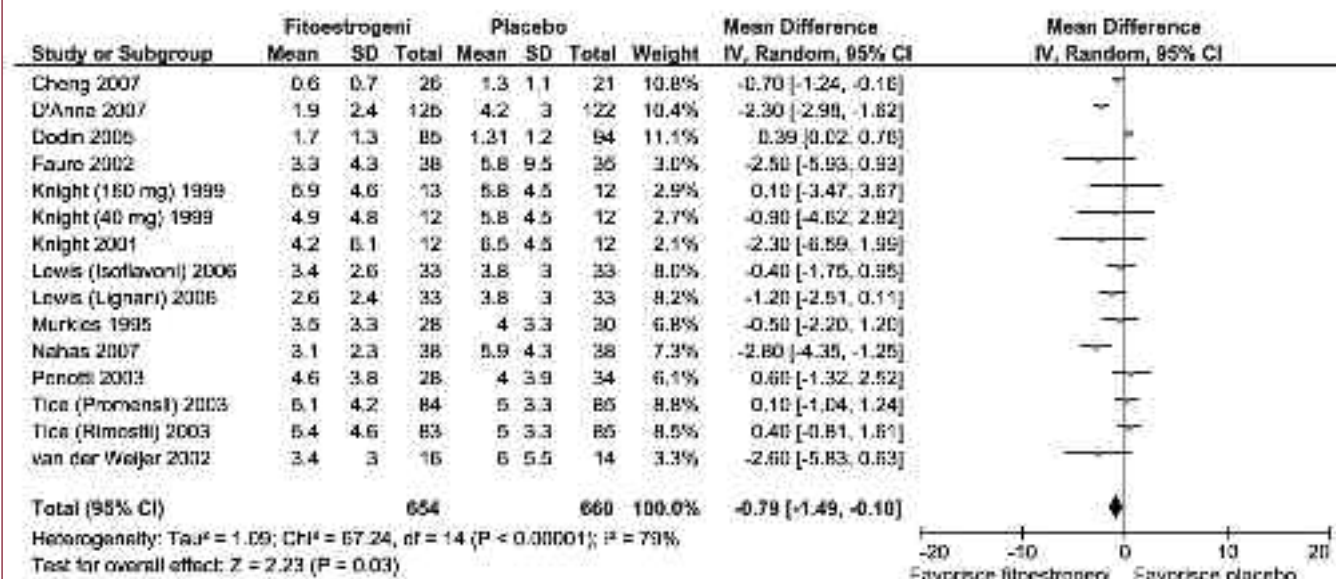


FIGURA 7 – Sintomatologia climaterica: numero di vampate.



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.

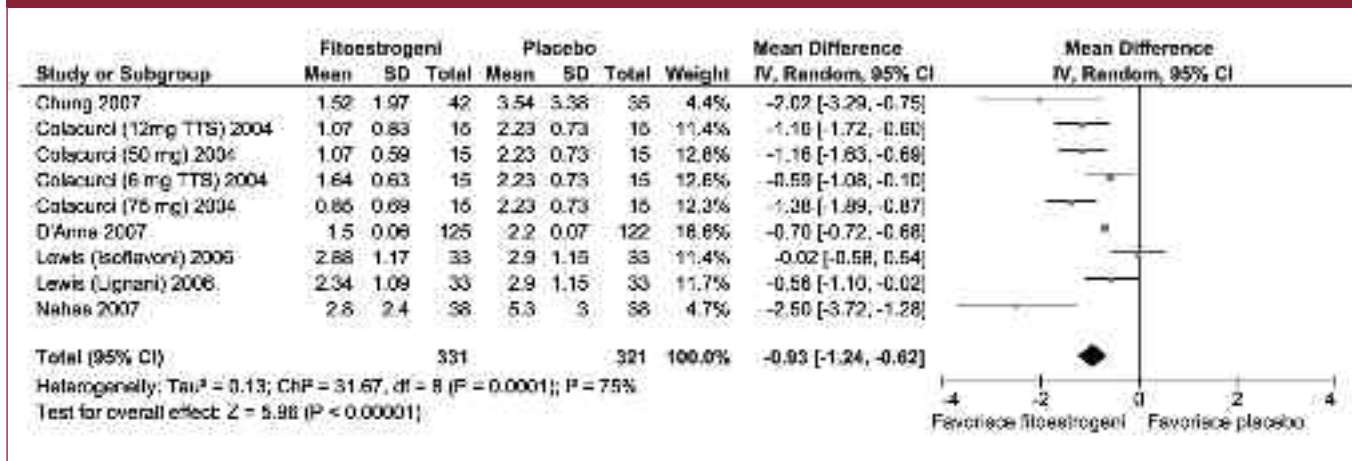
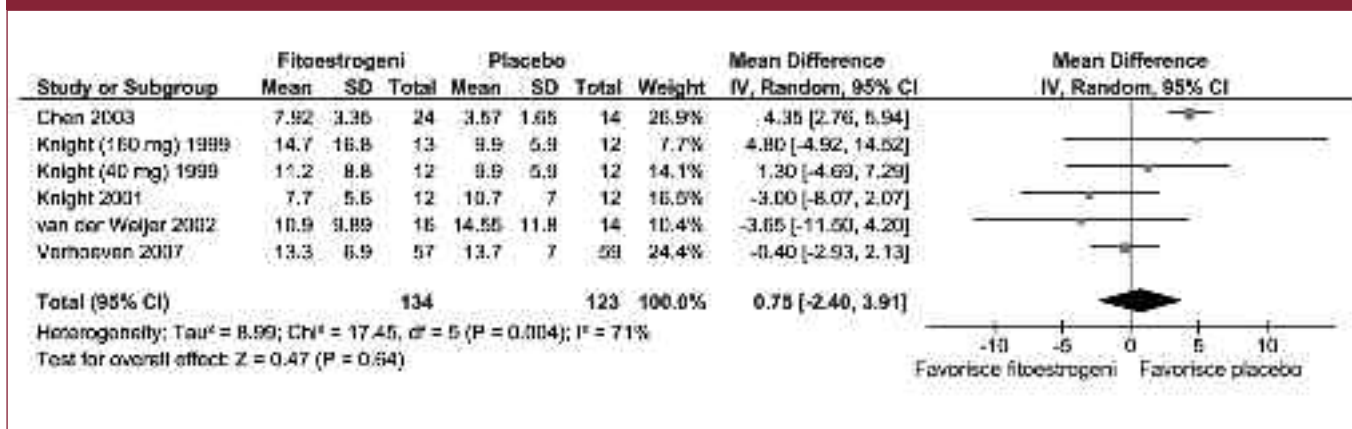


FIGURA 9 - Sintomatologia climaterica: Green Climacteric Score.



■ 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.

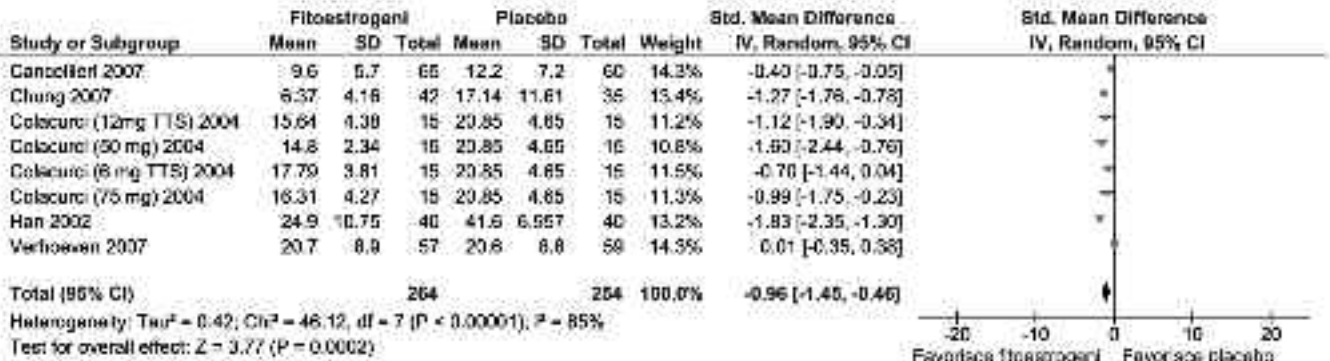
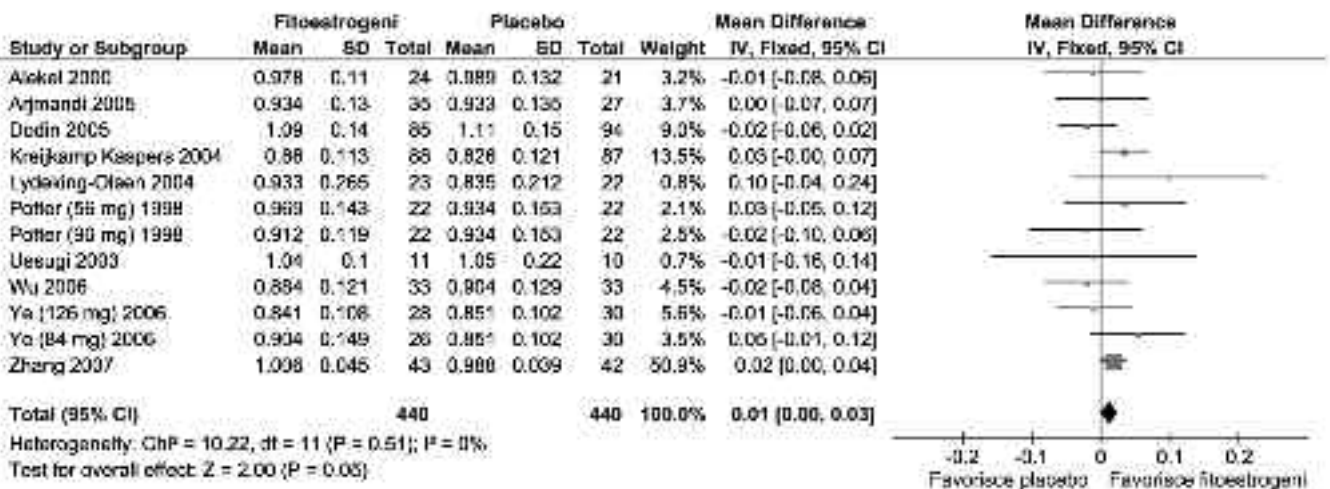


FIGURA 11- Bone Mineral Density: vertebre lombari.



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.

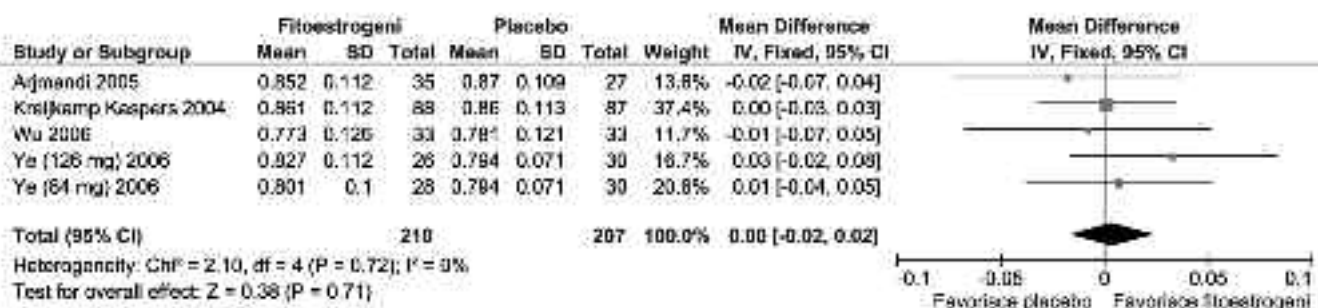
Nelle figure da 7 a 10 sono mostrati i risultati della metanalisi. Complessivamente, non si rileva una differenza significativa nel GCS, mentre il numero di vampate (-0.8, $P=0.03$), e la severità (-0.93, $P<0.001$), nonché il KI (-0.96,

$P<0.0001$) 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.

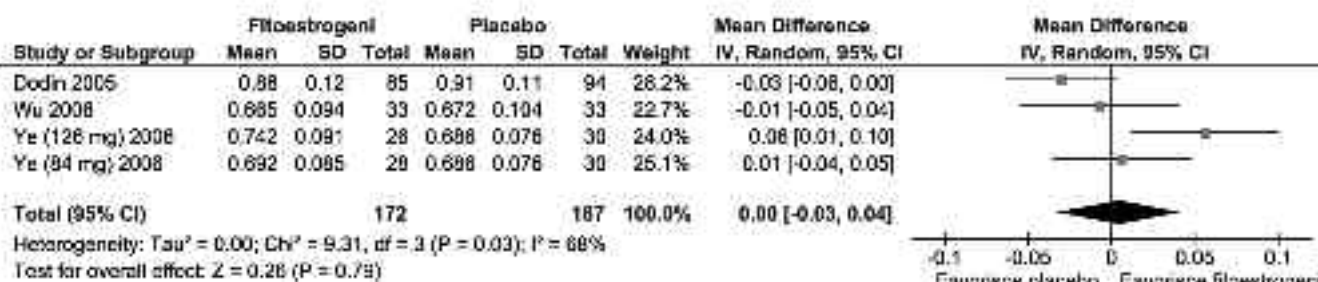
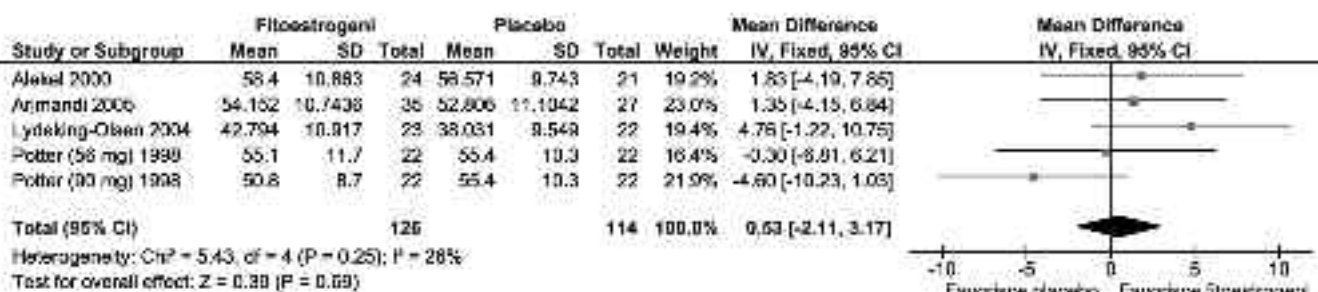


FIGURA 14 – Bone Mineral Content: vertebre lombari.



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-

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.

TABELLA 1. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sul colesterolo totale

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Allen et al. (2007)	U.S.A.	98 - 93	isoflavoni dalla soia (160)	57.2 (6.3)	56.5 (4.8)	12
Atteritano et al. (2007)	Italia	178 - 172	genisteina (54)	54.7 (3.3)	54.2 (2.5)	52
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	Canada	10 - 10	isoflavoni dalla soia (17.5)	57 (5)	58 (5)	26
Baum et al. (1998)	U.S.A.	23 - 22	isoflavoni dalla soia (56)	59.8 (9.1)	61.3 (6.3)	24
Baum et al. (1998)	U.S.A.	21 - 22	isoflavoni dalla soia (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Cancellieri et al. (2007)	Italia	65 - 60	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	54.1 (5.2)	54.4 (4.2)	26
Cheng et al. (2007)	Svezia	26 - 21	isoflavoni (n.d.)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dalais et al. (2003)	Australia	38 - 40	isoflavoni dalla soia (118)	60 (6.2)	60 (6.3)	12
Dewell et al. (2002)	U.S.A.	19 - 16	isoflavoni dalla soia (150)	69 (4.4)	70 (4.0)	26
Dodin et al. (2005)	Canada	85 - 94	lignani dai semi di lino n.d.	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Engelman et al. (2005)	U.S.A.	14 - 14	isoflavoni dalla soia (85.8)	58 (n.d.)	56 (n.d.)	6
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	19 - 14	isoflavoni dalla soia (52)	55.7 (5.2)	56 (5.2)	40
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	17 - 14	isoflavoni dalla soia (96)	54.6 (3.7)	56 (5.2)	40
Gardner et al. (2001)	U.S.A.	31 - 30	isoflavoni dalla soia (80)	62.6 (7.3)	57.7 (6)	12
Garrido et al. (2006)	Cile	15 - 14	isoflavoni dalla soia (100)	54 (4)	53 (5)	12
Han et al. (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	17
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	n.d.	n.d.	5
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	n.d.	n.d.	5
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	U.S.A.	88 - 87	isoflavoni dalla soia (100)	66.5 (4.7)	66.7 (4.8)	52
Lucas et al. (2002)	U.S.A.	20 - 20	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (8)	55 (5)	12
Maesta et al. (2007)	Brasile	10 - 11	isoflavoni dalla soia (50)	61.3 (5.3)	57.9 (6.9)	16
Murkies et al. (1995)	Australia	28 - 30	farina di soia (n.d.)	53.8 (5.7)	56 (5.4)	12
Nahas et al. (2007)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dal germe di soia (100)	55.1 (6)	56.2 (7.7)	39
Naissides et al. (2006)	Australia	14 - 16	polifenoli del vino rosso (1000)	58.4 (4.9)	59.3 (5.6)	6
Naissides et al. (2006)	Australia	15 - 16	polifenoli del vino rosso dealcolizzato (1000)	57.6 (5.0)	59.3 (5.6)	6
Teede et al. (2001)	Australia	50 - 55	isoflavoni dalla soia (118)	n.d.	n.d.	12
Uesugi et al. (2002)	Giappone	12 - 11	isoflavoni dalla soia (61.8)	51.8 (6.6)	51 (5.3)	4
Uesugi et al. (2003)	Giappone	11 - 10	isoflavoni dalla soia (61.8)	54.9 (7.5)	52.5 (6.8)	12
Verhoeven et al. (2007)	Paesi Bassi	58 - 56	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	54.1 (4.6)	53.8 (4.4)	12
Vigna et al. (2000)	Italia	51 - 53	isoflavoni (76)	53.8 (3.1)	53 (3.4)	12
Woo et al. (2003)	Cina	45 - 39	isoflavoni (100)	57.4 (4.6)	57.2 (4.8)	13
Wu et al. (2006)	Giappone	25 - 29	isoflavoni (75)	53.8 (2.9)	54.9 (2.9)	52

TABELLA 2. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sul colesterolo HDL.

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Allen et al. (2007)	U.S.A.	98 - 93	isoflavoni (160)	57.2 (6.3)	56.5 (4.8)	12
Atteritano et al. (2007)	Italia	178 - 172	genisteina (54)	54.7 (3.3)	54.2 (2.5)	52
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	Canada	10 - 10	isoflavoni dalla soia (17.5)	57 (5)	58 (5)	26
Baum et al. (1998)	U.S.A.	23 - 22	isoflavoni dalla soia (56)	59.8 (9.1)	61.3 (6.3)	24
Baum et al. (1998)	U.S.A.	21 - 22	isoflavoni dalla soia (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Cancellieri et al. (2007)	Italia	65 - 60	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	54.1 (5.2)	54.4 (4.2)	26
Cheng et al. (2007)	Svezia	26 - 21	isoflavoni (n.d.)	51.02 (3.48)	50.43 (2.81)	12
Chung et al. (2007)	Corea	42 - 35	Cimicifuga Racemosa (264)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dalais et al. (2003)	Australia	38 - 40	isoflavoni dalla soia (118)	60 (6.2)	60 (6.3)	12
Dewell et al. (2002)	U.S.A.	19 - 16	isoflavoni dalla soia (150)	69 (4.4)	70 (4.0)	9
Dodin et al. (2005)	Canada	85 - 94	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Engelman et al. (2005)	U.S.A.	14 - 14	isoflavoni dalla soia (85.8)	58 (n.d.)	56 (n.d.)	6
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	19 - 14	isoflavoni dalla soia (52)	55.7 (5.2)	56 (5.2)	40
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	17 - 14	isoflavoni dalla soia (96)	54.6 (3.7)	56 (5.2)	40
Gardner et al. (2001)	U.S.A.	31 - 30	isoflavoni dalla soia (80)	62.6 (7.3)	57.7 (6)	12
Garrido et al. (2006)	Cile	15 - 14	isoflavoni dalla soia (100)	54 (4)	53 (5)	12
Han et al. (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	17
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	n.d.	n.d.	5
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	n.d.	n.d.	5
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12
Knight et al. (1999)	Australia	13 - 12	isoflavoni (160)	56.1 (3.9)	53.1 (2.5)	12
Knight et al. (1999)	Australia	12 - 12	isoflavoni (40)	54.5 (4.4)	53.1 (2.5)	12
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	U.S.A.	88 - 87	isoflavoni dalla soia (100)	66.5 (4.7)	66.7 (4.8)	52
Lucas et al. (2002)	U.S.A.	20 - 20	lignani (n.d.)	54 (8)	55 (5)	12
Maesta et al. (2007)	Brasile	10 - 11	isoflavoni dalla soia (50)	61.3 (5.3)	57.9 (6.9)	16
Murkies et al. (1995)	Australia	28 - 30	farina di soia (n.d.)	53.8 (5.7)	56 (5.4)	12
Nahas et al. (2007)	Brasile	40 - 40	isoflavoni (100)	55.1 (6)	56.2 (7.7)	39
Teede et al. (2001)	Australia	50 - 55	isoflavoni dalla soia (118)	n.d.	n.d.	12
Uesugi et al. (2002)	Giappone	12 - 11	isoflavoni dalla soia (61.8)	51.8 (6.6)	51 (5.3)	4
Uesugi et al. (2003)	Giappone	11 - 10	isoflavoni dalla soia (61.8)	54.9 (7.5)	52.5 (6.8)	12
Verhoeven et al (2007)		58 - 56	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	54.1 (4.6)	53.8 (4.4)	12
Vigna et al. (2000)	Italia	51 - 53	isoflavoni (76)	53.8 (3.1)	53 (3.4)	12
Woo et al. (2003)	Cina	45 - 39	isoflavoni (100)	57.4 (4.6)	57.2 (4.8)	13
Wu et al. (2006)	Giappone	25 - 29	isoflavoni (75)	53.8 (2.9)	54.9 (2.9)	52
Yang et al. (2007)	Taiwan	80 - 75	polifenoli (200)	46.73 (5.09)	47.02 (4.22)	26

TABELLA 3. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sul colesterolo LDL

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Allen et al. (2007)	U.S.A.	98 - 93	isoflavoni (160)	57.2 (6.3)	56.5 (4.8)	12
Atteritano et al. (2007)	Italia	178 - 172	genisteina (54)	54.7 (3.3)	54.2 (2.5)	52
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	Canada	10 - 10	isoflavoni dalla soia (17.5)	57 (5)	58 (5)	26
Baum et al. (1998)	U.S.A.	23 - 22	isoflavoni dalla soia (56)	59.8 (9.1)	61.3 (6.3)	24
Baum et al. (1998)	U.S.A.	21 - 22	isoflavoni dalla soia (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Cancellieri et al. (2007)	Italia	65 - 60	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	54.1 (5.2)	54.4 (4.2)	26
Cheng et al. (2007)	Svezia	26 - 21	isoflavoni (n.d.)	51.02 (3.48)	50.43 (2.81)	12
Dalais et al. (2003)	Australia	38 - 40	isoflavoni dalla soia (118)	60 (6.2)	60 (6.3)	12
Dewell et al. (2002)	U.S.A.	19 - 16	isoflavoni dalla soia (150)	69 (4.4)	70 (4.0)	9
Dodin et al. (2005)	Canada	85 - 94	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Engelman et al. (2005)	U.S.A.	14 - 14	isoflavoni dalla soia (85.8)	58 (n.d.)	56 (n.d.)	6
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	19 - 14	isoflavoni dalla soia (52)	55.7 (5.2)	56 (5.2)	40
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	17 - 14	isoflavoni dalla soia (96)	54.6 (3.7)	56 (5.2)	40
Gardner et al. (2001)	U.S.A.	31 - 30	isoflavoni dalla soia (80)	62.6 (7.3)	57.7 (6)	12
Garrido et al. (2006)	Cile	15 - 14	isoflavoni dalla soia (100)	54 (4)	53 (5)	12
Han et al. (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	17
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	n.d.	n.d.	5
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	n.d.	n.d.	5
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	U.S.A.	88 - 87	isoflavoni dalla soia (100)	66.5 (4.7)	66.7 (4.8)	52
Lucas et al. (2002)	U.S.A.	20 - 20	lignani (n.d.)	54 (8)	55 (5)	12
Maesta et al. (2007)	Brasile	10 - 11	isoflavoni dalla soia (50)	61.3 (5.3)	57.9 (6.9)	16
Nahas et al. (2007)	Brasile	40 - 40	isoflavoni (100)	55.1 (6)	56.2 (7.7)	39
Teede et al. (2001)	Australia	50 - 55	isoflavoni dalla soia (118)	n.d.	n.d.	12
Uesugi et al. (2002)	Giappone	12 - 11	isoflavoni dalla soia (61.8)	51.8 (6.6)	51 (5.3)	4
Verhoeven et al. (2007)	Paesi Bassi	58 - 56	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	54.1 (4.6)	53.8 (4.4)	12
Vigna et al. (2000)	Italia	40 - 37	isoflavoni (76)	53.8 (3.1)	53 (3.4)	12
Woo et al. (2003)	Cina	45 - 39	isoflavoni (100)	57.4 (4.6)	57.2 (4.8)	13
Wu et al. (2006)	Giappone	25 - 29	isoflavoni (75)	53.8 (2.9)	54.9 (2.9)	52
Yang et al. (2007)	Taiwan	80 - 75	polifenoli (200)	46.73 (5.09)	47.02 (4.22)	26

TABELLA 4. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sui trigliceridi

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Allen et al. (2007)	U.S.A.	98 - 93	isoflavoni (160)	57.2 (6.3)	56.5 (4.8)	12
Atteritano et al. (2007)	Italia	178 - 172	genisteina (54)	54.7 (3.3)	54.2 (2.5)	52
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	Canada	10 - 10	isoflavoni dalla soia (17.5)	57 (5)	58 (5)	26
Baum et al. (1998)	U.S.A.	23 - 22	isoflavoni dalla soia (56)	59.8 (9.1)	61.3 (6.3)	24
Baum et al. (1998)	U.S.A.	21 - 22	isoflavoni dalla soia (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Cheng et al. (2007)	Svezia	26 - 21	isoflavoni (n.d.)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dalais et al. (2003)	Australia	38 - 40	isoflavoni dalla soia (118)	60 (6.2)	60 (6.3)	12
Dewell et al. (2002)	U.S.A.	19 - 16	isoflavoni dalla soia (150)	69 (4.4)	70 (4.0)	26
Dodin et al. (2005)	Canada	85 - 94	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Engelman et al. (2005)	U.S.A.	14 - 14	isoflavoni dalla soia (85.8)	58 (n.d.)	56 (n.d.)	6
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	19 - 14	isoflavoni dalla soia (52)	55.7 (5.2)	56 (5.2)	40
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	17 - 14	isoflavoni dalla soia (96)	54.6 (3.7)	56 (5.2)	40
Gardner et al. (2001)	U.S.A.	31 - 30	isoflavoni dalla soia (80)	62.6 (7.3)	57.7 (6)	12
Garrido et al. (2006)	Cile	15 - 14	isoflavoni dalla soia (100)	54 (4)	53 (5)	12
Han et al. (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	17
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	n.d.	n.d.	5
Howes et al. (2000)	Australia	66 - 9	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	n.d.	n.d.	5
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	U.S.A.	88 - 87	isoflavoni dalla soia (100)	66.5 (4.7)	66.7 (4.8)	52
Lucas et al. (2002)	U.S.A.	20 - 20	lignani (n.d.)	54 (8)	55 (5)	12
Maesta et al. (2007)	Brasile	10 - 11	isoflavoni dalla soia (50)	61.3 (5.3)	57.9 (6.9)	16
Murkies et al. (1995)	Australia	28 - 30	farina di soia (n.d.)	53.8 (5.7)	56 (5.4)	12
Nahas et al. (2007)	Brasile	40 - 40	isoflavoni (100)	55.1 (6)	56.2 (7.7)	39
Naissides et al. (2006)	Australia	15 - 16	polifenoli dal vino rosso dealcolizzato (1000)	57.6 (4.9)	59.3 (5.6)	6
Naissides et al. (2006)	Australia	14 - 16	polifenoli dal vino rosso (1000)	58.4 (5.0)	59.3 (5.6)	6
Teede et al. (2001)	Australia	50 - 55	isoflavoni dalla soia (118)	n.d.	n.d.	12
Uesugi et al. (2002)	Giappone	12 - 11	isoflavoni dalla soia (61.8)	51.8 (6.6)	51 (5.3)	4
Uesugi et al. (2003)	Giappone	11 - 10	isoflavoni dalla soia (61.8)	54.9 (7.5)	52.5 (6.8)	12
Verhoeven et al. (2007)	Paesi Bassi	58 - 56	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	54.1 (4.6)	53.8 (4.4)	12
Vigna et al. (2000)	Italia	51 - 53	isoflavoni (76)	53.8 (3.1)	53 (3.4)	12
Woo et al. (2003)	Cina	45 - 39	isoflavoni (100)	57.4 (4.6)	57.2 (4.8)	13
Wu et al. (2006)	Giappone	25 - 29	isoflavoni (75)	53.8 (2.9)	54.9 (2.9)	52
Yang et al. (2007)	Taiwan	80 - 75	polifenoli (200)	46.73 (5.09)	47.02 (4.22)	26

TABELLA 5. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sulla glicemia.

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Atteritano et al. (2007)	Italia	178 - 172	genisteina (54)	54.7 (0.25)	54.2 (0.19)	52
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	Canada	10 - 10	isoflavoni dalla soia (17.5)	57 (5)	58 (5)	26
Crisafulli et al. (2005)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	54 (1.28)	57 (1.09)	26
Dodin et al. (2008)	U.S.A.	85 - 94	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Han et al. (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	17
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Ho et al. (2007)	Cina	68 - 67	isoflavoni dal germe di soia (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Kahodhiar et al. (2008)	Israele	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12
Kahodhiar et al. (2008)	Israele	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12
Naissides et al. (2006)	Australia	15 - 16	polifenoli del vino rosso (1000)	57.6 (4.9)	59.3 (5.6)	6
Naissides et al. (2006)	Australia	14 - 16	polifenoli del vino rosso dealcolizzato (1000)	58.4 (5.0)	59.3 (5.6)	6

TABELLA 6. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sulla sintomatologia climaterica

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)	Note
Brzezinski A (1997)	Israele	78 - 36	isoflavoni e lignani (.)	n.d.	n.d.	12	Score menopausa
Burke GL (2003)	U.S.A.	70 - 76	isoflavoni dalla soia (42)	51 (2.5)	50.9 (2.6)	52	Severità delle vampate
Burke GL (2003)	U.S.A.	65 - 76	isoflavoni dalla soia (58)	50.5 (2.4)	50.9 (2.6)	52	Severità delle vampate
Cancellieri F (2007)	Italia (2007)	65 - 60	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	54.1 (5.2)	54.4 (4.2)	26	KMI
Cheng G (2007)	Svezia	26 - 21	isoflavoni dalla soia (60) delle vampate	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12	Numero
Chung DJ (2007)	Corea	42 - 35	Cimicifuga Racemosa (264)	51.02 (3.48)	50.43 (2.81)	8	Severità delle vampate/KMI
Colacurci (2004)	Italia	15 - 15	isoflavoni dalla soia (12)	52.21 (10.8)	52.71 (7.4)	12	Severità delle vampate/KMI
Colacurci (2004)	Italia	15 - 15	isoflavoni dalla soia (50)	52.07 (6.3)	52.71 (7.4)	12	Severità delle vampate/KMI
Colacurci (2004)	Italia	15 - 15	isoflavoni dalla soia (6)	51.86 (7.7)	52.71 (7.4)	12	Severità delle vampate/KMI
Colacurci (2004)	Italia	15 - 15	isoflavoni dalla soia (75)	51.62 (6.8)	52.71 (7.4)	12	Severità delle vampate/KMI
D'Anna (2007)	Italia	125 - 122	genisteina (54)	53.1 (2.3)	53 (1.8)	52	Numero delle vampate
Dodin (2005)	Canada	85 - 94	lignani (21000)	54 (4)	55.4 (4.5)	52	Numero delle vampate
Faure (2002)	Francia	38 - 35	isoflavoni dalla soia (70)	53 (5.6)	53.9 (4.1)	16	Numero delle vampate
Han (2002)	Brasile	40 - 40	isoflavoni dalla soia (100)	48 (7.0)	49 (8.2)	18	KMI
Knight (1999)	Australia	13 - 12	isoflavoni dal trifoglio rosso (160)	56.1 (3.9)	53.1 (2.5)	12	GCS
Knight (1999)	Australia	12 - 12	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	54.5 (4.4)	53.1 (2.5)	12	GCS
Knight (2001)	Australia	12 - 12	isoflavoni dalla soia (134.4)	52.3 (3.7)	53.8 (5.4)	12	GCS
Lewis (2006)	Canada	33 - 33	isoflavoni dalla soia (42)	53.3 (3.1)	52.9 (3.6)	16	Numero delle vampate
Lewis (2006)	Canada	33 - 33	lignani (50)	53.2 (2.9)	52.9 (3.6)	16	Numero delle vampate
Murkies (1995)	Australia	28 - 30	farina di soia (76)	53.8 (5.7)	56 (5.4)	12	Numero delle vampate
Nahas (2007)	Brasile	38 - 38	isoflavoni dalla soia (100)	55.1 (6)	56.2 (7.7)	39	Numero delle vampate
Penotti (2003)	Italia	28 - 34	isoflavoni dalla soia (72)	52.5 (2.5)	52.5 (2.3)	26	Numero delle vampate
Tice (2003)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dal trifoglio rosso (57)	52.3 (3)	52.3 (3.4)	12	GCS vasomotorio
Tice (2003)	U.S.A.	84 - 85	isoflavoni dal trifoglio rosso (82)	52.3 (2.8)	52.3 (3.4)	12	GCS vasomotorio
Verhoeven (2005)	Paesi Bassi	57 - 59	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	54 (4.9)	42.7 (4.8)	12	GCS/KMI
van der Weijer (2002)	Paesi Bassi	16 - 14	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	54.2 (7.4)	52.5 (5.2)	12	GCS

TABELLA 7. Caratteristiche degli studi inclusi nella metanalisi sull'osso

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Alekel et al. (2000)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	50.2 (n.d.)	49.4 (n.d.)	24
Arjmandi et al. (2005)	U.S.A.	35 - 27	isoflavoni dalla soia (60)	53 (6)	56 (5)	52
Dodin et al. (2005)	Canada	85 - 94	lignani dai semi di lino (n.d.)	54 (4)	55.4 (4.5)	52
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	U.S.A.	88 - 87	isoflavoni dalla soia (100)	66.5 (4.7)	66.7 (4.8)	52
Lydeking-Olsen et al. (2004)	U.S.A.	23 - 22	isoflavoni dal latte di soia (76)	57.8 (8.4)	56.3 (6.7)	104
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (56)	59.8 (9.1)	61.3 (6.3)	24
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Uesugi et al. (2003)	Giappone	11 - 10	isoflavoni (61.8)	54.9 (7.5)	52.5 (6.8)	13
Wu et al. (2006)	Giappone	33 - 33	isoflavoni (75)	53.8 (2.9)	54.9 (2.9)	52
Ye et al. (2006)	Paesi Bassi	28 - 30	isoflavoni dalla soia (84)	52.5 (3)	52.7 (3.7)	26
Ye et al. (2006)	Paesi Bassi	26 - 30	isoflavoni dalla soia (126)	51.6 (3.2)	52.7 (3.7)	26
Zhang et al. (2007)	Cina	43 - 42	isoflavoni (78)	64 (4)	63 (3)	52

TABELLA 8. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sul colesterolo totale

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Chiechi et al. (2002)	Italia	24 - 43	isoflavoni dalla soia (50)	54.2 (4.04)	52.7 (3.4)	26
Chung et al. (2007)	Corea	42 - 35	Cimicifuga Racemosa (264)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dent et al. (2001)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	50.2 (3.6)	50.2 (3.6)	24
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (57.2)	52.3 (3)	52.3 (3.4)	12
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (82)	52.3 (2.8)	52.3 (3.4)	12
Lissin et al. (2004)	U.S.A.	20 - 20	isoflavoni (90)	61.7 (8.8)	61.4 (7.9)	6
Morabito et al. (2002)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3)	51 (4)	52
Nahas et al. (2004)	Brasile	25 - 25	isoflavoni dalla soia (60)	53.7 (5.45)	52.9 (5.11)	26
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Spangler et al. (2007)	U.S.A.	71 - 73	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2)	52 (3)	12

TABELLA 9. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sul colesterolo HDL

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Chiechi et al. (2002)	Italia	24 - 43	isoflavoni dalla soia (50)	54.2 (4.04)	52.7 (3.4)	26
Dent et al. (2001)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	50.2 (3.6)	50.2 (3.6)	24
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (57.2)	52.3 (3)	52.3 (3.4)	12
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (82)	52.3 (2.8)	52.3 (3.4)	12
Morabito et al. (2002)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3)	51 (4)	52
Nahas et al. (2004)	Brasile	25 - 25	isoflavoni dal germe di soia (60)	53.7 (5.45)	52.9 (5.11)	26
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Spangler et al. (2007)	U.S.A.	71 - 73	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2)	52 (3)	12

TABELLA 10. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sul colesterolo LDL

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Chiechi et al. (2002)	Italia	24 - 43	isoflavoni dalla soia (50)	54.2 (4.04)	52.7 (3.4)	26
Chung et al. (2007)	Corea	42 - 35	Cimicifuga Racemosa (264)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dent et al. (2001)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	50.2 (3.6)	50.2 (3.6)	24
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (57.2)	52.3 (3)	52.3 (3.4)	12
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (82)	52.3 (2.8)	52.3 (3.4)	12
Lissin et al. (2004)	U.S.A.	20 - 20	isoflavoni (90)	61.7 (8.8)	61.4 (7.9)	6
Morabito et al. (2002)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3)	51 (4)	52
Nahas et al. (2004)	Brasile	25 - 25	isoflavoni dal germe di soia (60)	53.7 (5.45)	52.9 (5.11)	26
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Spangler et al. (2007)	U.S.A.	71 - 73	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2)	52 (3)	12

TABELLA 11. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sui trigliceridi

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Cancellieri et al. (2007)	Italia	65 - 60	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	54.1 (5.2)	54.4 (4.2)	26
Chiechi et al. (2002)	Italia	24 - 43	isoflavoni dalla soia (50)	54.2 (4.04)	52.7 (3.4)	26
Chung et al. (2007)	Corea	42 - 35	Cimicifuga Racemosa (264)	58.4 (5)	56.9 (4.2)	12
Dent et al. (2001)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	50.2 (3.6)	50.2 (3.6)	24
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (57.2)	52.3 (3)	52.3 (3.4)	12
Knudson-Schult et al. (2004)	U.S.A.	83 - 85	isoflavoni dalla soia (82)	52.3 (2.8)	52.3 (3.4)	12
Morabito et al. (2002)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3)	51 (4)	52
Nahas et al. (2004)	Brasile	25 - 25	isoflavoni dal germe di soia (60)	53.7 (5.45)	52.9 (5.11)	26
Potter et al. (1998)	U.S.A.	22 - 22	isoflavoni (90)	61.2 (10.3)	61.3 (6.3)	24
Spangler et al. (2007)	U.S.A.	71 - 73	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2)	52 (3)	12

TABELLA 12. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sulla glicemia.

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Spangler et al. (2007)	U.S.A.	71 - 73	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2)	52 (3)	12
Wuttke et al. (2006)	Germania	20 - 20	Cimicifuga Racemosa (40)	52.25 (3.19)	54.05 (4.36)	12

TABELLA 13. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sulla sintomatologia climaterica

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)	Note
Albertazzi et al. (1998)	Italia	51 - 53	isoflavoni dalla soia (76)	53.3 (3.2)	52.4 (3.4)	12	Numero di vampate (mediana)
Crisafulli et al. (2004)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3.0)	51 (4.0)	52	Numero di vampate
Frei-Kleiner et al. (2005)	Svizzera	81 - 41	Cimicifuga Racemosa (42)	55.5 (3.7)	52.2 (3.5)	12	KMI
Heyerick et al. (2006)	Belgio	19 - 19	8-prenilnaringenina (100)	51.6 (2.7)	52.1 (2.9)	12	KMI
Heyerick et al. (2006)	Belgio	17 - 19	8-prenilnaringenina (250)	52.7 (2.9)	52.1 (2.9)	12	KMI
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12	Severità delle vampate
Kahodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12	Severità delle vampate
Khaodhiar et al. (2008)	U.S.A.	48 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	52.2 (4.8)	53.8 (5.1)	12	Numero di vampate
Khaodhiar et al. (2008)	U.S.A.	49 - 45	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	53.2 (5.6)	53.8 (5.1)	12	Numero di vampate
Kotsopoulos et al. (2000)	Australia	44 - 50	isoflavoni dalla soia (118)	59 (1)	60 (1)	12	Score (0-3)
Mucci et al. (2006)	Italia	44 - 45	isoflavoni e corteccia di magnolia (.)	53.3 (5.6)	54.4 (6.1)	24	KMI, numero delle vampate
Nahas et al. (2004)	Brasile	25 - 25	isoflavoni dalla soia (60)	53.7 (5.45)	52.9 (5.11)	26	KMI delle vampate
Newton et al. (2006)	U.S.A.	73 - 75	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (2.2)	52 (2.5)	52	Numero di vampate
Osmer et al. (2005)	Germania	145 - 141	Cimicifuga Racemosa (40)	54 (6)	55 (6)	12	dati sulla regressione
Sammartino et al. (2006)	Italia	36 - 39	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (81.25)	50.9 (1.85)	50.6 (1.75)	12	KMI
Secreto et al. (2004)	Italia	59 - 58	isoflavoni dalla soia (80)	n.d.	n.d.	12	GCS
St.Germain et al. (2001)	U.S.A.	24 - 21	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	24	Numero di vampate
Uebelhack et al. (2006)	Germania	150 - 143	Cimicifuga Racemosa (.)	52.4 (4.5)	51.9 (4)	16	MRS
Upmalis et al. (2000)	U.S.A.	59 - 63	isoflavoni dalla soia (50)	55.1 (5.4)	54.4 (4.2)	12	Severità delle vampate
Woo et al. (2003)	Cina	45 - 39	isoflavoni dalla pueraria lobata (100)	57.4 (4.6)	57.2 (4.8)	13	Score (0-3)
Wuttke et al. (2003)	Germania	20 - 20	Cimicifuga Racemosa (40)	52.25 (3.19)	54.05 (4.36)	12	MRS
Yang et al. (2007)	Taiwan	80 - 75	polifenoli (100)	46.73 (5.09)	47.02 (4.22)	26	WHQ vasomotoria

TABELLA 14. Caratteristiche degli studi esclusi dalla metanalisi sull'osso

Autori (anno)	Paese	Trattati-controlli	Trattamento (mg)	Età trattati (media,DS)	Età controlli (media,DS)	Durata del follow-up (settimane)
Chen et al. (2003)	Cina	62 - 58	isoflavoni (40)	54.1 (2.8)	54.1 (3.4)	52
Chen et al. (2003)	Cina	55 - 58	isoflavoni (80)	54.4 (3.1)	54.1 (3.4)	52
Evans et al. (2007)	U.S.A.	10 - 12	isoflavoni dalla soia (91.2)	63.5 (4.8)	62.8 (5.3)	39
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	19 - 14	isoflavoni dalla soia (52)	55.7 (5.2)	56 (5.2)	40
Gallagher et al. (2004)	U.S.A.	17 - 14	isoflavoni dalla soia (96)	54.6 (3.7)	56 (5.2)	40
Marini et al. (2007)	Italia	150 - 154	genisteina (54)	54.9 (3.7)	54.2 (2.8)	104
Morabito et al. (2002)	Italia	30 - 30	genisteina (54)	52 (3)	51 (4)	52

TABELLA 15. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi del colesterolo totale

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Allen et al. (2007)	isoflavoni (160)	224.3 (26.4)	222.2 (26.6)	220.9 (24.8)	222.1 (27.7)
Atteritano et al. (2007)	genisteina (54)	181.5 (21.1)	180.7 (19.3)	183.6 (19.8)	183.6 (22.6)
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (17.5)	208.5 (31.7)	203.1 (20.8)	217.4 (29.7)	213.9 (32)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (56)	253.7 (32.8)	238.6 (35.1)	241.7 (25.9)	234.7 (27.8)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (90)	249.8 (34)	236.7 (35.1)	241.7 (25.9)	234.7 (27.8)
Cancellieri et al. (2007)	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	222.2 (33.8)	214.6 (27.1)	225.6 (35.4)	219.9 (26.4)
Cheng et al. (2007)	isoflavoni (n.d.)	220.1 (30.9)	223.9 (34.7)	223.9 (30.9)	239.4 (30.9)
Dalais et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (118)	236.3 (35.7)	205 (40.5)	228.6 (34.2)	208.9 (31.7)
Dewell et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (150)	262.5 (33.7)	247.1 (33.7)	243.2 (77.2)	231.7 (30.9)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (n.d.)	218.9 (29)	218.5 (27.8)	223.2 (27.4)	230.1 (27.8)
Engelman et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (85.8)	227 (35)	213 (30)	223 (31)	215 (33)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (52)	219.5 (22.7)	218.3 (30.1)	212.5 (50.9)	212.4 (54.3)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (96)	220.6 (34.2)	223.3 (30.9)	212.5 (50.9)	212.4 (54.3)
Gardner et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80)	227.8 (23.2)	220.1 (19.3)	235.5 (23.2)	227.8 (27)
Garrido et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (100)	212.4 (38.6)	223.9 (27)	185.3 (19.3)	185.3 (23.2)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	225.6 (51.2)	199 (31.6)	226.6 (48.7)	226.8 (51.2)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (40)	225.3 (32.4)	230.9 (32.7)	229.3 (34.2)	232.2 (33)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (80)	226.3 (32.2)	229.1 (32.8)	229.3 (34.2)	232.2 (33)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	244.8 (38.6)	236.7 (38.6)	249.4 (46.3)	245.9 (50.2)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	236.7 (38.6)	237.8 (38.6)	245.9 (50.2)	249.8 (46.3)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	214 (42)	215 (44)	214 (42)	227 (86)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	213 (34)	210 (34)	214 (42)	227 (86)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	240.2 (45.1)	238.9 (42.8)	236.2 (36.6)	229.3 (31.2)
Lucas et al. (2002)	lignani dai semi di lino (n.d.)	222.4 (43.2)	210 (43.2)	229.7 (48.3)	236.7 (48.3)
Maesta et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (50)	230.1 (27.5)	201.1 (29.3)	222.8 (37.8)	215.5 (35.9)
Murkies et al. (1995)	farina di soia (n.d.)	235.1 (42.9)	224.7 (40.9)	229 (36)	219.7 (44.4)
Nahas et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (100)	215 (35.6)	217.3 (39.7)	207.7 (37.6)	210.2 (37.4)
Naissides et al. (2006)	polifenoli del vino rosso (1000)	241.7 (20.2)	241.3 (24.6)	238.2 (23.2)	242.9 (23.2)
Naissides et al. (2006)	polifenoli del vino rosso dealcolizzato (1000)	242.1 (38.9)	239 (47.9)	238.2 (23.2)	242.9 (23.2)
Teede et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (118)	235.5 (54.6)	208.5 (54.6)	231.7 (28.6)	208.5 (28.6)
Uesugi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (61.8)	226.3 (39.7)	215.4 (44.4)	237.6 (31.2)	240.9 (25.4)
Uesugi et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (61.8)	223.7 (48.8)	218.7 (38.1)	221.1 (19.9)	219.9 (22.1)
Verhoeven et al. (2007)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	247.1 (42.5)	243.2 (34.7)	251 (38.6)	247.1 (38.6)
Vigna et al. (2000)	isoflavoni (76)	245.9 (39)	230.1 (36.7)	252.9 (35.9)	237.1 (31.7)
Woo et al. (2003)	isoflavoni (100)	216.2 (34.7)	208.5 (34.7)	208.5 (34.7)	204.6 (30.9)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	227.9 (29.5)	232.9 (35.8)	227.4 (33.4)	231.2 (28.6)

TABELLA 16. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi del colesterolo HDL

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Allen et al. (2007)	isoflavoni (160)	60.2 (14.2)	62.8 (15.6)	59 (12.2)	60.4 (12.6)
Atteritano et al. (2007)	genisteina (54)	72.5 (18)	73.6 (17.1)	70.6 (14.2)	71.9 (15.9)
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (17.5)	57.1 (12)	52.9 (9.7)	59.8 (12.4)	55.6 (14.7)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (56)	51.7 (10.8)	54.8 (12)	53.3 (12)	51 (11.6)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (90)	53.3 (12.4)	54.8 (12)	53.3 (12)	51 (11.6)
Cancellieri et al. (2007)	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	62.7 (13.2)	63.7 (13.2)	61.2 (10.9)	63.9 (11.9)
Cheng et al. (2007)	isoflavoni (n.d.)	73.4 (15.4)	73.4 (15.4)	69.5 (15.4)	69.5 (19.3)
Chung et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (264)	58.3 (11.6)	59.7 (10.5)	60.2 (16.4)	56.6 (12.7)
Dalais et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (118)	62.9 (19)	58.7 (14.3)	69.1 (19.5)	59.5 (19.5)
Dewell et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (150)	46.3 (16.8)	38.6 (16.8)	46.3 (15.4)	38.6 (15.4)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (n.d.)	66.4 (12.7)	64.9 (13.5)	67.2 (15.1)	68.3 (14.7)
Engelman et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (85.8)	62 (13)	59 (14)	63 (17)	65 (14)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (52)	56.9 (13.1)	51.7 (11.3)	55.8 (10.5)	51.9 (8.2)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (96)	55 (12.8)	52.9 (14.4)	55.8 (10.5)	51.9 (8.2)
Gardner et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80)	57.9 (11.6)	61.8 (11.6)	57.9 (15.4)	57.9 (15.4)
Garrido et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (100)	54.1 (11.6)	69.5 (15.4)	69.5 (23.2)	65.6 (7.7)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	40.2 (8.9)	44.3 (10.1)	40 (8.2)	43.9 (10.1)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (40)	69.5 (15.2)	70 (15.6)	71.7 (16.3)	70.7 (16.8)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (80)	72.9 (15.8)	72.1 (16.1)	71.7 (16.3)	70.7 (16.8)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	58.7 (13.5)	59.5 (12.7)	50.2 (11.2)	47.9 (8.5)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	59.5 (12.7)	59.1 (12.4)	47.9 (8.5)	50.2 (8.5)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	78 (19)	69 (17)	74 (17)	74 (20)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	71 (22)	71 (20)	74 (17)	74 (20)
Knight et al. (1999)	isoflavoni (160)	40.9 (30.9)	45.9 (15.4)	41.7 (12)	43.6 (10.8)
Knight et al. (1999)	isoflavoni (40)	40.5 (15.4)	47.9 (18.9)	41.7 (12)	43.6 (10.8)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	59.8 (15.8)	59.4 (15.4)	59 (13.1)	56.7 (13.1)
Lucas et al. (2002)	lignani (n.d.)	73 (15.5)	69.5 (15.5)	62.2 (17.3)	64.5 (17.3)
Maesta et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (50)	62.8 (13.2)	60.9 (14.9)	50.9 (9.6)	49.5 (8.5)
Murkies et al. (1995)	farina di soia (n.d.)	66.8 (18.4)	64.9 (20.4)	63.3 (12.7)	61.8 (12.7)
Nahas et al. (2007)	isoflavoni (100)	50.1 (10.3)	52.3 (8.3)	52.3 (13.3)	49.7 (14.8)
Teede et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (118)	61.8 (21.8)	57.9 (16.4)	69.5 (22.9)	57.9 (20)
Uesugi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (61.8)	66.2 (15.8)	65.1 (16.8)	64.9 (15.2)	68.1 (14.2)
Uesugi et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (61.8)	65.2 (13.3)	64 (13.6)	70.6 (19.3)	67.1 (17.4)
Verhoeven et al (2007)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	68 (17.4)	65.6 (16.2)	63.3 (13.9)	67.2 (17.8)
Vigna et al. (2000)	isoflavoni (76)	60.6 (13.9)	61 (13.5)	62.2 (14.7)	61 (14.3)
Woo et al. (2003)	isoflavoni (100)	56.8 (12)	58.7 (12.4)	59.5 (14.3)	62.9 (13.1)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	74.2 (18.3)	76 (17.5)	71.7 (14.9)	76.8 (14.7)
Yang et al. (2007)	polifenoli (200)	44.7 (10.4)	46.8 (8.1)	43.4 (8)	44.2 (9.6)

TABELLA 17. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi del colesterolo LDL

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Allen et al. (2007)	isoflavoni (160)	142 (22.1)	137.3 (21.3)	139.3 (22.3)	139.6 (23.7)
Atteritano et al. (2007)	genisteina (54)	89.4 (27.9)	87.5 (25.6)	92.6 (19.1)	91 (26.8)
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (17.5)	127.8 (30.5)	127 (22.8)	131.7 (30.9)	130.9 (20.5)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (56)	201.5 (35.1)	183.8 (35.9)	187.6 (30.1)	183.8 (32)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (90)	196.5 (39.8)	181.9 (42.1)	187.6 (30.1)	183.8 (32)
Cancellieri et al. (2007)	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	135.8 (30.3)	127 (23.5)	141.8 (28.6)	138 (30.1)
Cheng et al. (2007)	isoflavoni (n.d.)	119.7 (30.9)	127.4 (30.9)	131.3 (27)	142.9 (30.9)
Dalais et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (118)	154.4 (33.3)	131.7 (33.3)	142.5 (34.2)	131.3 (36.6)
Dewell et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (150)	216.2 (33.7)	212.4 (33.7)	196.9 (77.2)	204.6 (61.8)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (n.d.)	132.4 (26.6)	133.2 (25.9)	135.1 (24.7)	140.5 (25.9)
Engelman et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (85.8)	144 (30)	131 (27)	138 (27)	129 (29)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (52)	135.5 (32.3)	138.2 (29.2)	134.5 (50.5)	133.8 (51.6)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (96)	137.9 (31.3)	140.9 (29.3)	134.5 (50.5)	133.8 (51.6)
Gardner et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80)	150.6 (23.2)	135.1 (19.3)	154.4 (19.3)	142.9 (23.2)
Garrido et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (100)	131.3 (15.4)	142.9 (11.6)	112 (11.6)	119.7 (15.4)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	133.6 (33.5)	120.3 (27.2)	133.5 (40.5)	139 (32.9)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (40)	124.7 (26.2)	122.7 (24.5)	125.5 (28.2)	121.8 (25)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (80)	123.2 (28.6)	120.2 (28.2)	125.5 (28.2)	121.8 (25)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	164.5 (37.1)	162.2 (37.8)	164.1 (44)	159.1 (44)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	162.2 (37.8)	163.7 (38.2)	159.1 (44)	163.7 (40.2)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	123 (38)	123 (41)	120 (37)	119 (31)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	120 (33)	117 (35)	120 (37)	119 (31)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	161 (38.2)	159.8 (39.3)	159.4 (33.9)	152.8 (28.1)
Lucas et al. (2002)	lignani (n.d.)	123.9 (43.2)	118.1 (43.2)	135.9 (48.3)	140.5 (48.3)
Maesta et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (50)	143.5 (27.9)	119.5 (30.7)	137.7 (27.1)	127.8 (20.3)
Nahas et al. (2007)	isoflavoni (100)	134.2 (31.7)	135.7 (34.2)	126 (31.7)	127.3 (37.9)
Teede et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (118)	154.4 (27.3)	131.3 (27.3)	142.9 (28.6)	131.3 (28.6)
Uesugi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (61.8)	148.1 (34.7)	138.4 (36.1)	162.3 (24.5)	163.9 (21.6)
Verhoeven et al. (2007)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	158.3 (38.6)	150.6 (34.7)	162.2 (34.7)	158.3 (38.6)
Vigna et al. (2000)	isoflavoni (76)	159.5 (33.6)	145.9 (29.7)	167.2 (33.6)	154.8 (28.2)
Woo et al. (2003)	isoflavoni (100)	129.7 (35.9)	132.4 (37.5)	129 (26.6)	131.3 (27.8)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	136.2 (27.6)	135.1 (27.2)	138.7 (29.2)	136 (27.2)
Yang et al. (2007)	polifenoli (200)	111.4 (29.6)	100.4 (24.2)	120.1 (38)	121.9 (29)

TABELLA 18. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi dei trigliceridi

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Allen et al. (2007)	isoflavoni (160)	110.9 (45.2)	110.5 (43.8)	113.1 (53.1)	111 (52.4)
Atteritano et al. (2007)	genisteina (54)	97.9 (23.5)	98.7 (24.8)	108.4 (18.8)	102.9 (22.4)
Aubertin-Leheudre) et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (17.5)	115.9 (68.1)	115.9 (56.6)	126.6 (60.2)	137.2 (94.7)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (56)	167.3 (90.3)	153.1 (87.6)	154.9 (98.2)	155.8 (113.3)
Baum et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (90)	154 (66.4)	154 (85)	154.9 (98.2)	155.8 (113.3)
Cheng et al. (2007)	isoflavoni (n.d.)	141.6 (70.8)	123.9 (53.1)	132.8 (79.7)	132.8 (62)
Dalais et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (118)	96.5 (60)	77 (49.1)	89.4 (50.4)	93.8 (61.6)
Dewell et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (150)	70.8 (38.6)	79.7 (38.6)	115.1 (70.8)	123.9 (70.8)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (n.d.)	99.1 (39.8)	101.8 (46.9)	102.7 (50.4)	103.5 (63.7)
Engelman et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (85.8)	104 (43)	167 (77)	112 (69)	101 (55)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (52)	135.3 (71.5)	141.7 (63.6)	109.9 (41.2)	133.4 (58.4)
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (96)	137.7 (80.4)	147.3 (60.6)	109.9 (41.2)	133.4 (58.4)
Gardner et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80)	115.1 (70.8)	115.1 (62)	115.1 (62)	123.9 (88.5)
Garrido et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (100)	115.1 (17.7)	123.9 (17.7)	123.9 (17.7)	123.9 (17.7)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	204.3 (147.4)	210.8 (99.9)	175.8 (147.4)	186.1 (39.2)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (40)	116.8 (82.4)	116.2 (63.2)	114.5 (85.1)	121.4 (83.4)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (80)	100.3 (49.2)	104.4 (47)	114.5 (85.1)	121.4 (83.4)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	127.4 (54)	121.2 (49.6)	153.1 (71.7)	154 (59.3)
Howes et al. (2000)	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	121.2 (49.6)	143.4 (82.3)	154 (59.3)	123.9 (46)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	115 (61)	113 (61)	99 (62)	116 (105)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	108 (67)	113 (71)	99 (62)	116 (105)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	120.3 (63.7)	122.1 (52.2)	110.6 (52.2)	121.2 (50.6)
Lucas et al. (2002)	lignani (n.d.)	131 (63.3)	114.2 (63.3)	138.1 (75.2)	154 (75.2)
Maesta et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (50)	119.1 (45.9)	103.4 (44.3)	171.2 (62.6)	152.5 (57.6)
Murkies et al. (1995)	farina di soia (n.d.)	94.7 (60.9)	92.9 (70.2)	95.6 (48.5)	99.1 (72.7)
Nahas et al. (2007)	isoflavoni (100)	152.7 (64.6)	138.5 (50.4)	147.4 (78.2)	170.5 (73.4)
Naissides et al. (2006)	polifenoli dal vino rosso (58.3) dealcolizzato (1000)	115.9 (48) 117.7	109.7 (42.5)	107.1 (35.4)	
Naissides et al. (2006)	polifenoli dal vino rosso (1000)	105.3 (49.7)	114.2 (59.6)	109.7 (42.5)	107.1 (35.4)
Teede et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (118)	97.4 (62.6)	79.7 (62.6)	97.4 (65.6)	97.4 (65.6)
Uesugi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (61.8)	94.8 (43.9)	106.1 (51)	105.2 (40)	97.5 (27.5)
Uesugi et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (61.8)	126.5 (57.7)	112.3 (53.1)	117.7 (48.7)	135.2 (31.3)
Verhoeven et al. (2007)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	97.4 (26.6)	97.4 (26.6)	115.1 (35.4)	115.1 (44.3)
Vigna et al. (2000)	isoflavoni (76)	130.1 (79.7)	115.9 (53.1)	116.8 (68.1)	105.3 (50.4)
Woo et al. (2003)	isoflavoni (100)	114.2 (62.8)	112.4 (70.8)	104.4 (50.4)	91.2 (53.1)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	83.9 (38.5)	87.4 (48.1)	102.5 (49)	87.6 (33)
Yang et al. (2007)	polifenoli (200)	90.4 (60.3)	94.5 (55)	113.1 (76.6)	114.1 (68.6)

TABELLA 19. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi della glicemia

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Atteritano et al. (2007)	genisteina (54)	94.6 (11.6)	91.1 (9.6)	95.2 (9.6)	97.4 (8.3)
Aubertin-Leheudre et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (17.5)	86.5 (7.2)	84.7 (7.2)	91.9 (9)	90.1 (7.2)
Crisafulli et al. (2005)	genisteina (54)	85.4 (10.9)	77.5 (9.9)	90.1 (11.8)	95.5 (18.8)
Dodin et al. (2008)	lignani dai semi di lino (n.d.)	83.8 (8.5)	83.6 (6.5)	84 (8.8)	84.9 (7.4)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	95.6 (9.5)	97.4 (8.9)	96.8 (10.8)	93.9 (8.9)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (40)	103.4 (32.3)	104.5 (28.6)	97.6 (22.5)	103.9 (29.3)
Ho et al. (2007)	isoflavoni dal germe di soia (80)	97.9 (25.7)	101 (28.7)	97.6 (22.5)	103.9 (29.3)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	88 (19)	92 (17)	88 (15)	86 (9)
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	88 (14)	87 (13)	88 (15)	86 (9)
Naissides et al. (2006)	polifenoli del vino rosso (1000)	93 (7.7)	91.4 (4.2)	92.1 (7.9)	92.1 (7.2)
Naissides et al. (2006)	polifenoli del vino rosso dealcolizzato (1000)	91.2 (5.4)	94.4 (6.1)	92.1 (7.9)	92.1 (7.2)

TABELLA 20. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi della sintomatologia climaterica (esito primario)

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Media trattati TO (DS)	Media trattati Tn (DS)	Media controlli TO (DS)	Media controlli Tn (DS)
Brzezinski et al. (1997)	isoflavoni e lignani (n.d.)	10.65 (5.3)	5.31 (4)	9.23 (5.2)	4.79 (4.3)
Burke et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (42)	1.4 (0.8)	1 (0.9)	1.5 (0.8)	1 (0.9)
Burke et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (58)	1.5 (0.8)	1 (0.9)	1.5 (0.8)	1 (0.9)
Cancellieri et al. (2007)	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	20.8 (9.1)	9.6 (5.7)	19.6 (8.5)	12.2 (7.2)
Cheng et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (60)	1.4 (1.3)	0.6 (0.7)	1.3 (1.1)	1.3 (1.1)
Chung et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (264)	7.52 (2.37)	1.52 (1.97)	7.43 (1.71)	3.54 (3.38)
Colacurci et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (12)	2.43 (0.51)	1.07 (0.83)	2.38 (0.51)	2.23 (0.73)
Colacurci et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (50)	2.47 (0.52)	1.07 (0.59)	2.38 (0.51)	2.23 (0.73)
Colacurci et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (6)	2.36 (0.5)	1.64 (0.63)	2.38 (0.51)	2.23 (0.73)
Colacurci et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (75)	2.54 (0.52)	0.85 (0.69)	2.38 (0.51)	2.23 (0.73)
D'Anna et al. (2007)	genisteina (54)	4.4 (0.33)	1.9 (0.22)	4.2 (0.35)	4.2 (0.28)
Dodin et al. (2005)	lignani (n.d.)	2.61 (1.11)	1.69 (1.27)	2.12 (1.09)	1.31 (1.17)
Faure et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (70)	10.1 (6.2)	3.3 (4.3)	9.4 (3.5)	5.8 (9.5)
Han et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (100)	44.6 (6.3)	24.9 (10.8)	40.3 (7.6)	41.6 (7)
Knight et al. (1999)	isoflavoni dal trifoglio rosso (160)	19.9 (4.4)	14.7 (16.8)	18.5 (11.4)	9.9 (5.9)
Knight et al. (1999)	isoflavoni dal trifoglio rosso (40)	19.9 (10.6)	11.2 (8.8)	18.5 (11.4)	9.9 (5.9)
Knight et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (134.4)	18.7 (8.3)	7.7 (5.6)	19.4 (10.6)	10.7 (7)
Lewis et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (42)	4.08 (2.38)	3.37 (2.55)	4.72 (3.04)	3.79 (3)
Lewis et al. (2006)	lignani (50)	4.66 (3.1)	2.6 (2.42)	4.72 (3.04)	3.79 (3)
Murkies et al. (1995)	farina di soia (76)	6 (2.6)	3.5 (3.2)	5.3 (2.7)	4 (3.3)
Nahas et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (100)	9.6 (3.9)	3.1 (2.3)	10.1 (4.9)	5.9 (4.3)
Penotti et al. (2003)	isoflavoni dalla soia (72)	9.9 (4.5)	4.6 (3.8)	8.6 (2.9)	4 (3.9)
Tice et al. (2003)	isoflavoni dal trifoglio rosso (57)	-	5.1 (4.2)	-	5 (3.3)
Tice et al. (2003)	isoflavoni dal trifoglio rosso (82)	-	5.4 (4.6)	-	5 (3.3)
Verhoeven et al. (2005)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (50)	18.2 (8.7)	13.3 (6.9)	19.5 (7.3)	13.7 (7)
van der Weijer et al. (2002)	isoflavoni dal trifoglio rosso (80)	12.5 (11.2)	10.9 (9.89)	13.75 (9.5)	14.55 (11.8)

TABELLA 21. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi dell'osso (BMD)

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Alekel et al. (2000)	isoflavoni dalla soia (80.4)	0.981 (0.121)	0.978 (0.11)	1.000 (0.135)	0.989 (0.132)
Arjmandi et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (60)	0.944 (0.130)	0.934 (0.130)	0.941 (0.135)	0.933 (0.135)
Dodin et al. (2005)	lignani dai semi di lino (.)	1.120 (0.140)	1.090 (0.140)	1.120 (0.150)	1.110 (0.150)
Kreijkamp-Kaspers et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (100)	0.917 (0.112)	0.86 (0.113)	0.831 (0.119)	0.826 (0.121)
Lydeking-Olsen et al. (2004)	isoflavoni dal latte di soia (76)	0.925 (0.26)	0.933 (0.265)	0.865 (0.19)	0.835 (0.212)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56)	0.971 (0.145)	0.969 (0.143)	0.94 (0.159)	0.934 (0.153)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (90)	0.892 (0.114)	0.912 (0.119)	0.94 (0.159)	0.934 (0.153)
Uesugi et al. (2003)	isoflavoni (61.8)	1.040 (0.100)	1.040 (0.100)	1.030 (0.100)	1.050 (0.220)
Wu et al. (2006)	isoflavoni (75)	0.891 (0.123)	0.884 (0.121)	0.907 (0.13)	0.904 (0.129)
Ye et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (126)	0.892 (0.151)	0.904 (0.149)	0.864 (0.103)	0.851 (0.102)
Ye et al. (2006)	isoflavoni dalla soia (84)	0.839 (0.111)	0.841 (0.108)	0.864 (0.103)	0.851 (0.102)
Zhang et al. (2007)	isoflavoni (78)	0.995 (0.203)	1.006 (0.295)	1.005 (0.207)	0.988 (0.253)

TABELLA 22. Medie iniziali e finali degli studi inclusi nella metanalisi dell'osso (BMC)

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati inizio (media,DS)	Trattati fine (media,DS)	Controlli inizio (media,DS)	Controlli fine (media,DS)
Alekel et al. (2000)	isoflavoni dalla soia (80.4)	58.178 (11.313)	58.4 (10.863)	57.612 (10.112)	56.571 (9.743)
Arjmandi et al. (2005)	isoflavoni dalla soia (60)	54.737 (1.816)	54.152 (1.816)	53.631 (2.137)	52.806 (2.137)
Lydeking-Olsen et al. (2004)	isoflavoni dal latte di soia (76)	42.546 (11.202)	42.794 (10.917)	39.515 (8.865)	38.031 (9.549)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56)	55.5 (11.8)	55.1 (11.7)	56 (11)	55.4 (10.3)
Potter et al. (1998)	isoflavoni (90)	49.6 (8.3)	50.8 (8.7)	56 (11)	55.4 (10.3)

TABELLA 23. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi del colesterolo totale

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Chiechi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (50)	235.5 (38.7)	220.1 (31.5)	226.9 vs 217.5, n.s.
Chung et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (264)	n.d.	n.d.	nessun cambiamento significativo
Dent et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	nessun effetto del trattamento, effetto del tempo
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (57.2)	223.2 (39)	221.3 (31.9)	nessun effetto del trattamento
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (82)	222.8 (35.6)	221.3 (31.9)	nessun effetto del trattamento
Lissin et al. (2004)	isoflavoni (90)	243 (26)	236 (22)	trattamento e placebo agiscono egualmente
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	n.d.	n.d.	nessun effetto
Nahas et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (60)	229.7 (31.6)	203.8 (25.1)	differenza tra gruppi significativa, diminuzione nel gruppo dei trattati
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56-90)	n.d.	n.d.	diminuzione in entrambi i gruppi di trattamento vs placebo
Spangler et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (160)	216 (38)	216 (36)	211.8 vs 210.8, n.s.

TABELLA 24. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi del colesterolo HDL

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Chiechi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (50)	52 (11.6)	54.7 (11.7)	50.2 vs 49.6, n.s.
Dent et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	nessun effetto del trattamento, effetto del tempo
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (57.2)	51.8 (13.3)	53.2 (15.6)	nessun effetto del trattamento
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (82)	52.4 (14.1)	53.2 (15.6)	nessun effetto del trattamento
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	n.d.	n.d.	nessun effetto
Nahas et al. (2004)	isoflavoni dal germe di soia (60)	44 (11.3)	48.1 (13)	aumento nel gruppo dei trattati
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56-90)	n.d.	n.d.	aumento in entrambi i gruppi di trattamento vs placebo
Spangler et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (160)	52 (12)	50 (13)	48.8 vs 51.6, n.s.

TABELLA 25. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi del colesterolo LDL

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Chiechi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (50)	159.3 (34.5)	145 (26.9)	153.2 vs 145.3, n.s.
Chung et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (264)	n.d.	n.d.	nessun cambiamento significativo
Dent et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	nessun effetto del trattamento, effetto del tempo
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (57.2)	147.5 (43.9)	144 (30.9)	nessun effetto del trattamento
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (82)	145.6 (39.2)	144 (30.9)	nessun effetto del trattamento
Lissin et al. (2004)	isoflavoni (90)	163 (29)	165 (22)	trattamento e placebo agiscono egualmente
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	n.d.	n.d.	nessun effetto
Nahas et al. (2004)	isoflavoni dal germe di soia (60)	151.5 (39.2)	130.5 (23.6)	differenza tra gruppi significativa, diminuzione nel gruppo dei trattati non-HDL: diminuzione in entrambi i gruppi di trattamento vs placebo
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56-90)	n.d.	n.d.	
Spangler et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (160)	145 (33)	143 (31)	141.3 vs 139.8, n.s.

TABELLA 26. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi dei trigliceridi

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Cancellieri et al. (2007)	isoflavoni dalla soia e dal trifoglio rosso, Cimicifuga Racemosa (72)	105.9 (39.2)*	112.2 (42.9)*	89.8 vs 103.4, t test dopo trasformazione logaritmica 0.015
Chiechi et al. (2002)	isoflavoni dalla soia (50)	119.7 (65.4)	99.5 (49.8)	116.4 vs 103.1, n.s.
Chung et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (264)	n.d.	n.d.	nessun cambiamento significativo
Dent et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	nessun effetto del trattamento, effetto del tempo
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (57.2)	115.0 (67.7)	107.1 (49.1)	nessun effetto del trattamento
Knudson-Schult et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (82)	115.4 (57.4)	107.1 (49.1)	nessun effetto del trattamento
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	n.d.	n.d.	nessun effetto
Nahas et al. (2004)	isoflavoni dal germe di soia (60)	150.4 (94.4)	139 (68.9)	nessun effetto del trattamento
Potter et al. (1998)	isoflavoni (56-90)	n.d.	n.d.	risultati non riportati
Spangler et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (160)	95 (62)	115 (97)	98.2 vs 107.6, n.s.
Wuttke et al. (2006)	Cimicifuga Racemosa (40)	n.d.	n.d.	aumento significativo nel braccio trattato vs placebo

* medie geometriche

TABELLA 27. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi della glicemia

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Spangler et al. (2007)	Cimicifuga Racemosa (160)	86 (19)	89 (20)	88.5 vs 89.3, n.s.
Wuttke et al. (2006)	Cimicifuga Racemosa (40)	n.d.	n.d.	aumento in entrambi i bracci (0.15 vs 0.32), n.s.

TABELLA 28. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi della sintomatologia climaterica

Autori (anno)	Trattamento (mg) (media,DS)	Trattati (media,DS)	Controlli	Conclusioni
Albertazzi et al. (1998)	isoflavoni dalla soia (76)	n.d.	n.d.	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Crisafulli et al. (2004)	genisteina (54)	4.6 (3.2)	3.6 (2.1)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Frei-Kleiner et al. (2005)	Cimicifuga Racemosa (42)	n.d.	n.d.	risultati dubbi
Heyerick et al. (2006)	8-prenilnaringenina (100)	28.5 (31.8)	30.7 (27.5)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Heyerick et al. (2006)	8-prenilnaringenina (250)	27.2 (30.9)	30.7 (27.5)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	2.2 (0.6)	2.1 (0.6)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Kahodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	2.1 (0.6)	2.1 (0.6)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Khaodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (40)	8.5 (3.5)	7.3 (2.5)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Khaodhiar et al. (2008)	isoflavoni arricchiti di daidzeina (60)	7.6 (2.6)	7.3 (2.5)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Kotsopoulos et al. (2000)	isoflavoni dalla soia (118)	0.82 (1.1)	0.77 (1.1)	nessuna differenza
Mucci et al. (2006)	isoflavoni e corteccia di magnolia (n.d.)	n.d.	n.d.	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Nahas et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (60)	7 (1.8)	6.4 (2.4)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Newton et al. (2006)	Cimicifuga Racemosa (160)	4.7 (21.4)	4.3 (26)	effetto minimo
Osmer et al. (2005)	Cimicifuga Racemosa (40)	n.d.	n.d.	efficace nel trattamento della sintomatologia climaterica
Sammartino et al. (2006)	isoflavoni e Cimicifuga Racemosa (81.25)	n.d.	n.d.	efficace nel trattamento della sintomatologia climaterica
Secreto et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (80)	n.d.	n.d.	nessuna differenza
St.Germain et al. (2001)	isoflavoni dalla soia (80.4)	n.d.	n.d.	nessuna differenza
Uebelhack et al. (2006)	Cimicifuga Racemosa (n.d.)	0.46 (0.13)	0.23 (0.13)	significativa riduzione della frequenza nelle donne trattate
Upmalis et al. (2000)	isoflavoni dalla soia (50)	16.9 (7.3)	19.7 (13.2)	efficace nel trattamento della sintomatologia climaterica
Woo et al. (2003)	isoflavoni dalla pueraria lobata (100)	(0.66) 0.51	0.59 (0.75)	nessuna differenza
Wuttke et al. (2003)	Cimicifuga Racemosa (40)	n.d.	n.d.	efficacia simile all'estrogeno coniugato
Yang et al. (2007)	polifenoli (100)	3.28 (0.96)	3.27 (0.91)	efficace nel trattamento della sintomatologia climaterica

TABELLA 29. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi dell'osso (BMD)

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Chen et al. (2003)	isoflavoni (40)	0.874 (0.124)	0.846 (0.125)	nessun effetto significativo
Chen et al. (2003)	isoflavoni (80)	0.86 (0.15)	0.846 (0.125)	nessun effetto significativo
Evans et al. (2007)	isoflavoni dalla soia (91.2)	0.915 (0.146)	0.939 (0.15)	lieve effetto positivo non significativo
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (52)	1.04 (0.04)	1.05 (0.04)	nessun effetto significativo
Gallagher et al. (2004)	isoflavoni dalla soia (96)	1.06 (0.03)	1.05 (0.04)	nessun effetto significativo
Marini et al. (2007)	genisteina (54)	0.842 (0.08)	0.83 (0.1)	vertebre lombari: aumento significativo nel braccio trattato vs placebo
Marini et al. (2007)	genisteina (54)	0.67 (0.06)	0.67 (0.06)	testa del femore: aumento significativo nel braccio trattato vs placebo
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	0.915 (0.07)	0.934 (0.07)	vertebre lombari: aumento significativo nel braccio trattato vs placebo
Morabito et al. (2002)	genisteina (54)	0.687 (0.05)	0.689 (0.06)	testa del femore: aumento significativo nel braccio trattato vs placebo

TABELLA 30. Medie iniziali ed esiti degli studi non inclusi nella metanalisi dell'osso (BMC)

Autori (anno)	Trattamento (mg)	Trattati (media,DS)	Controlli (media,DS)	esito
Chen et al. (2003)	isoflavoni (40)	47.85 (10.1)	45.39 (9.13)	nessun effetto significativo
Chen et al. (2003)	isoflavoni (80)	46.84 (10.67)	45.39 (9.13)	lieve effetto positivo sull'anca, nelle donne con BMC iniziale inferiore alla mediana

BIBLIOGRAFIA

1. Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Milson I, Sundh V, Bjorkelund C. A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the Population Study in Gothenburg during a quarter of century. *Menopause* 2002; 9: 156-161
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomised trial of estrogen plus progestin in secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:105-113
3. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-333
4. Parazzini F for the Progetto Menopausa Italia Study Group. Trends of determinants of hormone therapy use in Italian women attending menopause clinics, 1997-2003. *Menopause* 2008; 15: 264-270
5. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M, Humphrey L. Non-hormonal therapies for menopausal hot flashes. *JAMA* 2006; 295: 2057-71
6. Boulet M, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994;19: 157-176
7. Adlercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, Goldin B. Dietary phytoestrogens and the menopause in Japan [editorial]. *Lancet* 1992; 339:1233
8. Milder, I. E. J., Arts, I. C. W., Van de Putte, B., Venema, D. P., and Hollman, P. C. H. 2005. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol, and matairesinol. *British Journal of Nutrition*, 93:393-402
9. Thompson, L. U., Boucher, B. A., Lui, Z., Cotterchio, M., and Kreiger, N. 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans and coumestran. *Nutrition and Cancer*, 54(2), 184-201
10. Duffy C, Perez K, Partridge A. Implication of phytoestrogen intake in breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 260-277
11. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and western diseases. *Ann Med* 1997; 29: 95-120
12. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*, 1997; 315: 629-634
13. Sterne JAC, Egger M, Davey Smith G. Systematic reviews in health care: Investigating and dealing with publication and other biases in meta-analysis. *BMJ*, 2001;323:101-105
14. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zannotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol*. 1998; 91:6-11. Erratum in *Obstet Gynecol* 2001; 98:702
15. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:844-52
16. Allen JK, Becker DM, Kwiterovich PO, Lindenstruth KA, Curtis C. Effect of soy protein-containing isoflavones on lipoproteins in postmenopausal women. *Menopause*. 2007; 14:106-14
17. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88: 1048-54
18. Arjmandi BH, Lucas EA, Khalil DA, Devareddy L, Smith BJ, McDonald J, Arquitt AB, Payton ME, Mason C. One year soy protein supplementation has positive effects on bone formation markers but not bone density in postmenopausal women. *Nutr J*. 2005 Feb 23; 4:8
19. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Mazzaferro S, D'Anna R, Cannata ML, Gaudio A, Frisina A, Frisina N, Corrado F, Cancellieri F, Lubrano C, Bonaiuto M, Adamo EB, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 3068-75
20. Aubertin-Leheudre M, Lord C, Khalil A, Dionne IJ. Effect of 6 months of exercise and isoflavone supplementation on clinical cardiovascular risk factors in obese postmenopausal women: a randomized, double-blind study. *Menopause*. 2007; 14: 624-9
21. Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, Freels S, Surya P, Bakhit RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68:545-51
22. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rosier A, Shmueli A, Tanos V, Schenker JG. Short-term Effects of Phytoestrogen-rich Diet on Postmenopausal Women. *Menopause*. 1997; 4: 89-94
23. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, Leggett K, Washburn SA, Vitolins MZ. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause*. 2003 Mar;10:147-53
24. Cancellieri F, De Leo V, Genazzani AD, Napoli C, Parenti GL, Polatti F, Ragni N, Savoca S, Teglio L, Finelli F, Nichelatti M. Efficacy on menopausal neurovegetative symptoms and some plasma lipids blood levels of an herbal product containing isoflavones and other plant extracts. *Maturitas*. 2007 Mar 20;56:249-56
25. Chen LC, Tsao YT, Yen KY, Chen YF, Chou MH, Lin MF. A pilot study comparing the clinical effects of Jia-Wey Shiao-Yau San, a traditional Chinese herbal prescription, and a continuous combined hormone replacement therapy in postmenopausal women with climacteric symptoms. *Maturitas*. 2003 Jan 30;44:55-62
26. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause*. 2004 May;11:246-54
27. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88:4740-7
28. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause*. 2007 May;14(3 Pt 1):468-73
29. Chiechi LM, Secreto G, D'Amore M, Faneli M, Venturelli E, Cantatore F, Valerio T, Laselva G, Loizzi P. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the

- Menfis randomized trial. *Maturitas*. 2002 Aug 30;42:295-300
30. Chung DJ, Kim HY, Park KH, Jeong KA, Lee SK, Lee YI, Hur SE, Cho MS, Lee BS, Bai SW, Kim CM, Cho SH, Hwang JY, Park JH. Black cohosh and St. John's wort (GYNO-Plus) for climacteric symptoms. *Yonsei Med J*. 2007 Apr 30;48:289-94
31. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Francis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol*. 2004; 56:407-12
32. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, Bitto A, Cucinotta D, Frisina N, Corrado F, D'Anna R, Squadrito G, Adamo EB, Marini R, Romeo A, Cancellieri F, Buemi M, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause*. 2005; 12:186-92
33. Crisafulli A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, Inferrera MA, Marini H, Bitto A, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89:188-92
34. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004 ;11:400-4
35. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, Triolo O, Antico F, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Marini H, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2007; 14: 648-55
36. Dalais FS, Ebeling PR, Kotsopoulos D, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing isoflavones on lipids and indices of bone resorption in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003; 58:704-9
37. Dent SB, Peterson CT, Brace LD, Swain JH, Reddy MB, Hanson KB, Robinson JG, Alekel DL. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *J Nutr*. 2001; 131:2280-7
38. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:118-21
39. Dodin S, Cunnane SC, Mâsse B, Lemay A, Jacques H, Asselin G, Tremblay-Mercier J, Marc I, Lamarche B, Légaré F, Forest JC. Flaxseed on cardiovascular disease markers in healthy menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutrition*. 2008; 24:23-30. Epub 2007 Nov 5
40. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré F, Forest JC, Mâsse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90:1390-7
41. Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81:590-6
42. Evans EM, Racette SB, Van Pelt RE, Peterson LR, Villareal DT. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause*. 2007 May;14(3 Pt 1):481-8
43. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002; 9:329-34
44. Frei-Kleiner S, Schaffner W, Rahlfs VW, Bodmer Ch, Birkhäuser M. Cimicifuga racemosa dried ethanolic extract in menopausal disorders: a double-blind placebo-controlled clinical trial. *Maturitas*. 2005 Aug 16;51:397-404. Epub 2004 Dec 10
45. Gallagher JC, Satpathy R, Rafferty K, Haynatzka V. The effect of soy protein isolate on bone metabolism. *Menopause*. 2004 May;11:290-8
46. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2001; 73:728-35.
47. Garrido A, De la Maza MP, Hirsch S, Valladares L. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturitas*. 2006 Jun 20;54:270-6. Epub 2006 Jan 18
48. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2002; 99:389-94
49. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas*. 2006 May 20;54:164-75
50. Ho SC, Chen YM, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavone supplementation and fasting serum glucose and lipid profile among postmenopausal Chinese women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2007 Sep;14:905-12
51. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, West L, Eden JA, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000; 152:143-7
52. Khaodhiar L, Ricciotti HA, Li L, Pan W, Schickel M, Zhou J, Blackburn GL. Daidzeinrich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause*. 2008; 15:125-32
53. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric*. 2001; 4:13-8
54. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric*. 1999; 2:79-84. 11910671 137
- (55) Knudson Schult TM, Ensrud KE, Blackwell T, Ettinger B, Wallace R, Tice JA. Effect of isoflavones on lipids and bone turnover markers in menopausal women. *Maturitas*. 2004; 48: 209-18
56. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2000; 3:161-7
57. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE,

- de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Jul 7;292:65-74
58. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, Szalai JP, Kiss A, Hilditch JR. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause*. 2006;13:631-42
59. Lissin IW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. Isoflavones improve vascular reactivity in postmenopausal women with hypercholesterolemia. *Vasc Med*. 2004; 9:26-30
60. Lucas EA, Wild RD, Hammond LJ, Khalil DA, Juma S, Daggy BP, Stoecker BJ, Arjmandi BH. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87:1527-32
61. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen JE, Setchell KD, Holm-Jensen T. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss—a 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr*. 2004; 43:246-57
62. Maesta N, Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Fernandes CE, Traiman P, Burini RC. Effects of soy protein and resistance exercise on body composition and blood lipids in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007; 56:350-8
63. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146:839-47. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2007 Jun 19;146:134
- (64) Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrito F. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:1904-12
65. Mori M, Sagara M, Ikeda K, Miki T, Yamori Y. Soy isoflavones improve bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2004; 31 Suppl 2:S44-6
66. Mucci M, Carraro C, Mancino P, Monti M, Papadia LS, Volpini G, Benvenuti C. Soy isoflavones, lactobacilli, Magnolia bark extract, vitamin D3 and calcium. Controlled clinical study in menopause. *Minerva Ginecol*. 2006; 58:323-34
67. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 1995; 21:189-95
68. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas*. 2007 Nov 20;58:249-58
69. Nahas PE, Nahás Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2004 Aug 20;48:372-80
70. Naissides M, Mamo JC, James AP, Pal S. The effect of chronic consumption of red wine on cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2006; 185:438-45. Epub 2005 Aug 10
71. Newton KM, Reed SD, LaCroix AZ, Grothaus LC, Ehrlich K, Guiltinan J. Treatment of vasomotor symptoms of menopause with black cohosh, multibotanicals, soy, hormone therapy, or placebo: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2006 Dec 19;145:869-79. Summary for patients in: *Ann Intern Med*. 2006 Dec 19;145:125
72. Osmer R, Friede M, Liske E, Schnitker J, Freudenstein J, Henneicke-von Zepelin HH. Efficacy and safety of isopropanolic black cohosh extract for climacteric symptoms. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(5 Pt 1):1074-83. Erratum in: *Obstet Gynecol*. 2005; 106:644
73. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Viganó P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flashes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril*. 2003; 79:1112-7
74. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998; 68(6 Suppl):1375S-1379S
75. Sammartino A, Tommaselli GA, Gargano V, di Carlo C, Attianese W, Nappi C. Short-term effects of a combination of isoflavones, lignans and *Cimicifuga racemosa* on climacteric-related symptoms in postmenopausal women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22:646-50
76. Scambia G, Mango D, Signorelli PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause*. 2000; 7:105-11
77. Secreto G, Chiechi LM, Amadori A, Micali R, Venturelli E, Valerio T, Marubini E. Soy isoflavones and melatonin for the relief of climacteric symptoms: a multicenter, double-blind, randomized study. *Maturitas*. 2004 Jan 20;47:11-20
78. Spangler L, Newton KM, Grothaus LC, Reed SD, Ehrlich K, LaCroix AZ. The effects of black cohosh therapies on lipids, fibrinogen, glucose and insulin. *Maturitas*. 2007 Jun 20;57:195-204
79. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001 Jan;8:17-26
80. Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang YL, Davis S, McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001; 86:3053-60
81. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290:207-14
82. Uebelhack R, Blohmer JU, Graubaum HJ, Busch R, Gruenwald J, Wernecke KD. Black cohosh and St. John's wort for climacteric complaints: a randomized trial. *Obstet Gynecol*. 2006; 107(2 Pt 1):247-55
83. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr*. 2002; 21:97-102
84. Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT. Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation.

- tion and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocr J.* 2003; 50:613-9
85. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2000 ;7:236-42. Erratum in: *Menopause* 2000 Nov-;7:422
86. Verhoeven MO, Teerlink T, Kenemans P, Zuijgeest-van Leeuwen SD, van der Mooren MJ. Effects of a supplement containing isoflavones and *Actaea racemosa* L. on asymmetric dimethylarginine, lipids, and C-reactive protein in menopausal women. *Fertil Steril.* 2007; 87:849-57
87. Verhoeven MO, van der Mooren MJ, van de Weijer PH, Verdegem PJ, van der Burgt LM, Kenemans P; CuraTrial Research Group. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause.* 2005 ;12:412-20. Epub 2005 Jul 21
88. Vigna GB, Pansini F, Bonaccorsi G, Albertazzi P, Donegà P, Zanotti L, De Aloysio D, Mollica G, Fellin R. Plasma lipoproteins in soy-treated postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2000; 10:315-22
89. Woo J, Lau E, Ho SC, Cheng F, Chan C, Chan AS, Haines CJ, Chan TY, Li M, Sham A. Comparison of *Pueraria lobata* with hormone replacement therapy in treating the adverse health consequences of menopause. *Menopause.* 2003 ;10:352-61
90. Wu J, Oka J, Ezaki J, Ohtomo T, Ueno T, Uchiyama S, Toda T, Uehara M, Ishimi Y. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause.* 2007 Sep-;14:866-74
91. Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, Fukui N, Teramoto T, Okuhira T, Ueno T, Uchiyama S, Urata K, Yamada K, Ishimi Y. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism.* 2006; 55:423-33
92. Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fukui N, Ezaki J, Sugiyama F, Uchiyama S, Yamada K, Ishimi Y. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2006; 21:780-9
93. Wuttke W, Gorkow C, Seidlová-Wuttke D. Effects of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) on bone turnover, vaginal mucosa, and various blood parameters in postmenopausal women: a double-blind, placebo-controlled, and conjugated estrogens-controlled study. *Menopause.* 2006; 13:185-96
94. Wuttke W, Seidlová-Wuttke D, Gorkow C. The *Cimicifuga* preparation BNO 1055 vs. conjugated estrogens in a double-blind placebo-controlled study: effects on menopause symptoms and bone markers. *Maturitas.* 2003 Mar 14;44 Suppl 1:S67-77
95. Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda KI, Fukui M, Nara Y, Taira K, Moriguchi Y. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J Am Coll Nutr.* 2002; 21:560-3
96. Yang HM, Liao MF, Zhu SY, Liao MN, Rohdewald P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial on the effect of Pycnogenol on the climacteric syndrome in peri-menopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86:978-85
97. Ye YB, Tang XY, Verbruggen MA, Su YX. Soy isoflavones attenuate bone loss in early postmenopausal Chinese women : a single-blind randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr.* 2006; 45:327-34. Epub 2006 Jun 8
98. Zhang G, Qin L, Shi Y. Epimedium-derived phytoestrogen flavonoids exert beneficial effect on preventing bone loss in late postmenopausal women: a 24-month randomized, double-blind and placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res.* 2007; 22:1072-9
99. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas.* 2002 Jul 25;42:187-93
100. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flushes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 790-3
101. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 109-15
102. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824-36
103. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006
104. Ma FD, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavones intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008; 27: 57-64

Norme per gli autori

I dattiloscritti vanno inviati al Comitato Editoriale AOGOI - presso la Segreteria Nazionale, via Giuseppe Abamonti 1, 20129 Milano - all'attenzione della Direzione scientifica. Non si risponde della reperibilità di materiale inviato o consegnato ad altri indirizzi. L'accettazione dei lavori è subordinata al parere dei referees appositamente incaricati. La lettera di accompagnamento deve indicare un autore come corrispondente, recapito telefonico e postale.

Si prega di allegare:

1. titolo del lavoro (in italiano e in inglese)
2. nomi e cognomi degli autori per esteso
3. enti o istituti di appartenenza
4. riassunto in italiano
5. parole chiave in italiano
6. summary in inglese
7. key words in inglese
8. bibliografia completa in tutte le voci (vedi sotto)
9. se ci sono tabelle devono essere complete di titolo, eventuale legenda e riferimento nel testo
10. se ci sono illustrazioni devono essere complete di didascalia, eventuale legenda e riferimento nel testo.

La chiarezza e la completezza nella presentazione dei testi, tabelle e figure contribuisce ad accelerare i tempi di pubblicazione. L'autore è responsabile di tutto il contenuto del testo pubblicato. Si dà per scontato che i testi proposti non siano già stati pubblicati, né simultaneamente inviati ad altri editori.

Testi. Il testo deve essere redatto in italiano e non deve superare il massimo di 15/18 cartelle dattiloscritte.

Le cartelle (60 battute per 30 righe ciascuna) devono essere scritte su una sola facciata a doppia interlinea, con adeguato margine ai lati per annotazioni redazionali, e senza correzioni a mano.

Le unità di misura devono essere riferite secondo il sistema internazionale.

Informatizzazione. I lavori devono essere inviati su supporto informatico accompagnati comunque dalla stampata su carta per la prima verifica.

Non saranno accettati lavori privi di supporto informatizzato.

Titoli. Si raccomanda che i titoli siano brevi e specifici; la redazione si riserva il diritto di apportare eventuali modifiche che si rendessero necessarie previa comunicazione all'autore.

Riassunti. Ogni lavoro deve essere accompagnato da un riassunto in italiano di lunghezza compresa tra le 10 e le 15 righe dattiloscritte.

Bibliografia. La bibliografia deve essere numerata consecutivamente nel testo.

Alla fine del lavoro le citazioni verranno elencate nell'ordine numerico in cui sono state citate e quindi non in ordine alfabetico.

Per ogni citazione di articoli si indicheranno nell'ordine: cognome e iniziale del nome di tutti gli autori, titolo dell'articolo, nome della pubblicazione abbreviata secondo l'Index Medicus, anno di pubblicazione, numero del volume, numero della prima e dell'ultima pagina dell'articolo.

Per ogni citazione di libri, cognomi e iniziali di tutti gli autori, titolo del libro, numero di pagina nel caso di specifico riferimento, edizione oltre alla prima cognomi e iniziali dei curatori dell'opera, casa editrice, città e anno di pubblicazione.

Illustrazioni e tabelle. Le illustrazioni possono essere inviate come foto in bianco e nero o a colori su carta lucida, come diapositive in b/n o a colori, o come disegni originali in inchiostro di china nel formato massimo 18 x 24 cm.

Sul retro in alto a matita vanno indicati il nome dell'autore e il numero dell'illustrazione (qualora siano più di una). Ogni tabella deve avere un titolo ed essere chiaramente autoesplicativa (se vengono riportate delle sigle deve esserci una legenda esauriente).

Il numero delle illustrazioni e delle tabelle deve essere finalizzato alla comprensione del testo; in ogni caso la redazione si riserva il diritto di modificare o eliminare le figure che non soddisfino questa esigenza.

Bozze. Solo su specifica richiesta contemporanea all'invio del materiale o per decisione insindacabile della direzione scientifica, le bozze saranno inviate all'autore indicato come corrispondente e dovranno essere restituite entro 10 giorni dal ricevimento. Sono accettate solo correzioni di carattere tipografico.

Uniformità. La redazione si riserva il diritto di apportare al testo modifiche di uniformità redazionale.

Importante. I lavori inviati, una volta accettati per la pubblicazione, non verranno restituiti agli autori.

I lavori che non rispettano le norme qui indicate saranno rinviati agli autori.