

P R A C E P O G L Ą D O W E  
*ginekologia*

# Rola terapii fitoestrogenowej w łagodzeniu dolegliwości u kobiet po menopauzie

## The role of phytoestrogen therapy in relieving postmenopausal symptoms

Szkutnik-Fiedler Danuta<sup>1</sup>, Jędrzejczyk Małgorzata<sup>1</sup>, Grześkowiak Edmund<sup>1</sup>,  
Bartkowiak-Wieczorek Joanna<sup>1,2</sup>, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka<sup>3</sup>, Drewno Krzysztof<sup>3</sup>,  
Mrozikiewicz Przemysław M.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii i Biologii Doświadczalnej Instytutu Włókien Naturalnych i Roślin Zielarskich w Poznaniu

<sup>3</sup> Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

### Streszczenie

*Działania niepożądane i przeciwwskazania związane ze stosowaniem hormonalnej terapii w okresie klimakterium przyczyniły się do poszukiwania nowych metod łagodzenia objawów przekwitania.*

*Celem pracy była ocena, na podstawie analizy piśmiennictwa światowego, skuteczności terapii fitohormonalnej jako alternatywnej metody łagodzenia dolegliwości okresu przekwitania i prewencji chorób wywołanych długotrwałym niedoborem estrogenów.*

*Terapia fitoestrogenami przyczynia się do redukcji ilości i nasilenia objawów naczynioruchowych oraz poprawy profilu lipidowego. Ponadto fitoestrogeny wykazują korzystny wpływ na metabolizm tkanki kostnej, stan skóry i błon śluzowych, stosowane są też w chemoprewencji. Terapia ta pozwala również uniknąć późniejszych zmian w obrębie układu krwionośnego i moczowo-płciowego będących skutkiem długotrwałego braku stymulacji estrogenowej. Stosowanie fitoestrogenów jest skuteczną metodą łagodzącą objawy okresu okołomenopauzalnego i umożliwia kobietom łagodne przejście trudnego okresu przekwitania i utrzymanie dobrego stanu zdrowia.*

Słowa kluczowe: **klimakterium / objawy wypadowe / fitoestrogeny /**

### Summary

*Side effects and contraindications connected with hormonal replacement therapy in climacterium resulted in search for new methods of softening menopausal symptoms. The aim of the following study was to evaluate, based on literature analysis, the effectiveness of phytohormonal therapy as an alternative method of relieving the symptoms of menopausal period and preventing the diseases connected with deficiency of estrogens after menopause.*

### Adres do korespondencji:

Przemysław M. Mrozikiewicz  
Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu  
61-861 Poznań, ul. Św. Marii Magdaleny 14  
tel.: (61) 6687853, fax: (61) 6687855  
e-mail: pmm@post.pl

Otrzymano: 10.10.2010  
Zaakceptowano do druku: 20.11.2010

*Phytoestrogens therapy reduces the number and strength of the vasomotor symptoms and improves serum lipid profile. Moreover, phytoestrogens show beneficial effects on bone tissue metabolism, skin and mucous membranes condition and are applicable in chemoprevention.*

*This therapy is an effective method, allowing to avoid further changes in blood and urogenital systems, which result from estrogen stimulation deficiency. Phytoestrogens administration is an efficient method of relieving postmenopausal symptoms, facilitating the difficult menopausal period and keeping good health condition.*

Key words: **menopause / menopausal symptoms / phytoestrogens /**

## Wstęp

Okres przekwitania uwarunkowany powolnym wygasaniem funkcji jajników i obniżeniem stężenia żeńskich hormonów płciowych w organizmie kobiety charakteryzuje się najczęściej występowaniem objawów wazomotorycznych, jak uderzenia gorąca, kołatanie serca, zlewne poty nocne [1, 2, 3, 4].

U kobiet w tym okresie życia zwraca się również uwagę na zwiększoną predyspozycję do rozwoju chorób układu krążenia [5, 6, 7], zaburzeń w gospodarce lipidowej organizmu [8, 9, 10], zmian w metabolizmie tkanki kostnej [11, 12, 13] i skłonność do rozwoju osteoporozy [14,15].

Dane epidemiologiczne oraz liczne badania kliniczne pokazują, że dieta obfitująca w estrogeny pochodzenia roślinnego (fitoestrogeny) wpływa korzystnie na złagodzenie objawów okresu okołomenopauzalnego [16]. Strukturalne podobieństwo pomiędzy izoflawonami sojowymi a estrogenami (podobieństwo struktury chemicznej związane ze zbliżoną budową dotyczącą pierścieni izoflawonów oraz 17-beta estradiolu) pozwala przypuszczać, że mogą one funkcjonować jako agoniści lub antagoniści receptorów estrogenowych [17].

Na uwagę zasługuje fakt, że fitoestrogeny wykazują tkankowo-selektywny mechanizm działania, który wynika z ich większego powinowactwa do receptorów estrogenowych ER $\beta$  w porównaniu do powinowactwa do receptorów ER $\alpha$ , co tłumaczy ich odmienne działanie na poszczególne tkanki [18]. Korzystny wpływ fitoestrogenów na objawy zespołu klimakterycznego, bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność w zapobieganiu zmianom wynikającym z niedoboru estrogenów u kobiet w późniejszym wieku potwierdzają liczne badania kliniczne [19, 20, 21]. Jakkolwiek, istnieją też doniesienia poddające w wątpliwość skuteczność stosowania fitoestrogenów w łagodzeniu objawów menopauzy [22, 23, 24, 25] wynikają one z nieprecyzyjnych założeń przeprowadzanych badań. Należy bowiem zauważyć, iż skuteczność preparatów roślinnych zawierających fitoestrogeny i/lub diety bogatej w te substancje, zależy m.in. od rasy pacjentek, rodzaju stosowanych fitoestrogenów, wielkości dawki i czasookresu stosowania tych substancji, czy trybu życia, w tym aktywności fizycznej kobiet [23, 24].

Zwrócono również uwagę na obecność polimorfizmów genetycznych niektórych enzymów, co może w pewnym stopniu warunkować biodostępność i metabolizm substancji czynnych zawartych w diecie bogatej w fitoestrogeny [26, 27].

## Zastosowanie fitoestrogenów w łagodzeniu zaburzeń naczynioruchowych i zmian psychosomatycznych

Częsty objaw zespołu klimakterycznego jakim są uderzenia gorąca kojarzony jest przede wszystkim z obniżeniem stężenia estrogenów, wzrostem stężenia  $\beta$ -endorfin oraz niektórych hormonów, jak lutropiny (LH), hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) i związanym z nim wzrostem dihydroepiandrosteronu (DHA) [28, 29].

W badaniu klinicznym przeprowadzonym na 555 kobiet polskich w okresie pomenopauzalnym wykazano, że skuteczność działania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów sojowych w postaci preparatu Soyfem (52-104mg/24h) stanowi uzupełnienie bezpiecznej i skutecznej terapii okresu menopauzy u kobiet z objawami uderzeń gorąca i nadmierną potliwością. Preparat ten ponadto przyczyniał się do zmniejszenia uczucia zmęczenia, zmniejszenia bólów i zawrotów głowy oraz bólów stawowych, był bezpieczny i dobrze tolerowany [30, 31].

Skuteczność preparatu Soyfem w dawce 52-104mg/24h potwierdziły również badania przeprowadzone w grupie 71 kobiet polskich we wczesnym okresie pomenopauzalnym, u których stwierdzono, że część objawów wypadowych (uderzenia gorąca, nadmierna potliwość, nastroje depresyjne, uczucie zmęczenia oraz natężenie w zakresie depresji i zawrotów głowy) po 3 miesiącu stosowania preparatu uległa zmniejszeniu. Natomiast po 6 miesiącach częstość i natężenie większości objawów menopauzalnych uległa dalszemu zdecydowanemu obniżeniu [32]. W wielośrodkowych badaniach klinicznych przeprowadzonych w grupie 190 kobiet po menopauzie pochodzących z Hiszpanii, które otrzymywały preparaty bogate w izoflawony (PHYTO SOYA, tabletki zawierające 17,5mg izoflawonów/dobę), wykazano, że preparaty te powodowały znaczną redukcję uderzeń gorąca [33].

Podobne obserwacje przyniosły badania prowadzone w populacji azjatyckiej, które wykazały, że stosowanie tradycyjnej diety bogatej w izoflawony pochodzących z soi przyczynia się do zmniejszenia częstotliwości objawów menopauzalnych w postaci uderzeń gorąca i potów nocnych. Badanie kliniczne prowadzone w grupie kobiet japońskich dowiodło, że substancją odpowiedzialną za minimalizowanie zaburzeń menopauzalnych jest equol (Otsuka Pharmaceutical) izoflawonoid pochodzący z soi [1].

Rola terapii fitoestrogenowej w łagodzeniu dolegliwości u kobiet po menopauzie.

Dowiedziano ponadto, że pozytywny wpływ izoflawonów sojowych na zmniejszenie objawów uczucia gorąca jest niezależny od drogi podania tych związków, zarówno droga doustna jak i przeskórna gwarantuje ich skuteczność [34].

Podczas okresu przekwitania kobiety często skarżą się na zaburzenia nastroju. Najczęściej zgłaszane objawy to depresja, bezsenność, zniechęcenie, niepokój, pobudzenie ruchowe i psychiczne. Aktywne izoflawony zawarte w roślinie pluskwica groniasta (*Cimicifuga racemosa*) na skutek działania estrogenopodobnego znacznie zmniejszają wydzielanie przez przysadkę LH oraz w mniejszym stopniu FSH, co jest charakterystyczne dla klimakterium [6, 32, 35]. Zastosowanie fitoestrogenów w tym okresie wpływa na poprawę nastroju przede wszystkim poprzez stymulację przysadki mózgowej i wydzielania hormonów (głównie poprzez obniżenie wydzielania LH), zahamowanie aktywności monoaminooksydazy oraz działanie dopaminergiczne. Badania z zastosowaniem ekstraktu pochodzącego z pluskwicy groniastej, zawierającej glikozydy triterpenowe (m.in. akteinę, cimifuginę, deoksydinę), glikozydy goryczowe (najważniejszy to ranunkulidyna, która w czasie suszenia przechodzi w anemoninę), substancje estrogenne i izoflawony wykazały obniżenie oceny nasilenia objawów klimakterycznych w skali Kuppermana u kobiet stosujących fitoestrogeny. Potwierdzono jednocześnie skuteczność ekstraktu w łagodzeniu zaburzeń menopauzalnych związanych ze strefą emocjonalną, jak depresja, rozdrażnienie, czy bezsenność [35, 36].

### Zastosowanie fitoestrogenów w zapobieganiu osteoporozie

Podobieństwo strukturalne fitoestrogenów do żeńskich hormonów płciowych pozwoliło przypuszczać, że związki te mogą mieć wpływ na gospodarkę mineralną kości. Terapia fitoestrogenami wzbudza szerokie zainteresowanie jako element profilaktyki utraty masy kostnej. Korzystny wpływ izoflawonów na metabolizm tkanki kostnej potwierdziły liczne badania kliniczne i badania *in vitro* [15, 37, 38].

Badania *in vitro* wykazały, że izoflawony mogą regulować aktywność komórek kostnych [39]. W okresie okołomenopauzalnym na skutek niedoboru estrogenów tempo resorpcji kości przy wzmożonej aktywności osteoklastów przewyższa proces tworzenia komórek kostnych modulowany przez osteoblasty. Prowadzi to do odwapnienia kości, spadku ilości kolagenu, zwiększonej porowatości kości, co zwiększa z kolei ryzyko powstawania złamań. Podczas procesu mineralizacji kości zaobserwowano zdecydowany wzrost ekspresji ER $\beta$  na powierzchni komórek kostnych, odgrywając istotną rolę dla hormonopodobnego działania fitoestrogenów, ponieważ związki (np. genisteina) charakteryzują się zdecydowanie większym powinowactwem do receptorów ER $\beta$  niż do receptorów ER $\alpha$ .

Liczne badania *in vitro* z zastosowaniem ludzkich bądź też zwierzęcych osteoblastów i osteoklastów wskazują na bezpośredni wpływ fitoestrogenów na oba typy komórek kostnych. Genisteina i daidzeina stymulują osteoblasty do syntezy białek regulujących metabolizm tkanki kostnej [37, 38].

Genisteina, podobnie jak estrogeny, zwiększa syntezę osteoprotegeryny (jej niedobór sprzyja rozwojowi osteoporozy) w osteoblastach. Stanowi to potwierdzenie ochronnego wpływu izoflawonów na tkankę kostną [39].

Genisteina i daidzeina mogą dodatkowo hamować aktywność osteoklastów za pomocą następujących mechanizmów: generując apoptozę osteoklastów, hamując wpływ cytokin wzmagających różnicowanie i działanie komórek kościogubnych [20, 38, 39]. Badania na zwierzętach wykazały, że podawanie genisteiny, daidzeiny i glicyteiny zapobiega utracie masy kostnej, zarówno w obrębie kości beleczkowej, jak i korowej. Spożywanie izoflawonów wiąże się ze wzrostem gęstości mineralnej kości (BMD – *bone mineral density*) i jej wytrzymałości mechanicznej [39, 40]. Korzystny wpływ izoflawonów sojowych na tempo metabolizmu tkanki kostnej potwierdziły badania epidemiologiczne ludności Azji. Zaobserwowano, że u kobiet zwyczajowo spożywających w diecie duże ilości izoflawonów (Japonia, Chiny, Korea) rzadziej obserwuje się złamania w obrębie kości udowej. Duża podaż izoflawonów wiązała się ze wzrostem BMD wśród tych kobiet w porównaniu z kobietami, których dieta była uboga w izoflawony [14, 39].

W metaanalizie przeprowadzonej w roku 2010 oceniono wpływ ekstraktów sojowych zawierających izoflawony na wartość BMD u kobiet w okresie okołomenopauzalnym.

Analizowano następujące bazy danych: PubMed, CENTRAL, ICHUSHI, CNKI, Wanfang Data, CQVIP i NSTL w celu poszukiwania kontrolowanych badań klinicznych dotyczących wpływu ekstraktów sojowych zawierających izoflawony na BMD odcinka lędźwiowego kręgosłupa i kości biodrowej u kobiet w okresie przekwitania. Zebrano dane pochodzące od 1240 kobiet otrzymujących średnio 82 (47-150)mg izoflawonów soi przez okres 6-12 miesięcy, u których stwierdzono wzrost wartości BMD odcinka lędźwiowego o 22,25mg/cm<sup>2</sup> (95% CI: 7,62-32,89; p=0,002), lub o 2,38% (95% CI: 0,93-3,83; p=0,001) w porównaniu do grup kontrolnych [41].

### Zastosowanie fitoestrogenów w chorobach układu krążenia

W ostatnim czasie wskazuje się na możliwe zastosowanie fitoestrogenów w przeciwdziałaniu rozwojowi miażdżycy naczyń u kobiet po menopauzie. Przyczyną powstawania miażdżycy jest uszkodzenie śródbłonna tętnic, co związane jest ze stresem oksydacyjnym, odkładaniem się cholesterolu, zwiększonym wykrzepianiem i procesem fibroproliferacyjnym. Pierwszą fazę powstawania blaszki miażdżycowej obejmuje oksydacja frakcji LDL cholesterolu przez wolne rodniki tlenu. Ze względu na to, że utlenienie LDL ma wpływ na rozwój miażdżycy tętnic, przeprowadzono doświadczenie w celu wykazania zdolności antyoksydacyjnej genisteiny. Stwierdzono, że genisteina hamuje utlenianie LDL w obecności jonów miedzi, rodników tlenu azotu będącymi promotorami oksydacji. Genisteina ochrania również śródbłonek naczyń przed utlenioną formą LDL [42].

Przeprowadzono również badania dotyczące wpływu genisteiny, daidzeiny, kumestrolu, zearalenonu na lipogenezę i lipolizę w izolowanych adipocytach szczura. Wykazano, że związki te znacznie ograniczają lipogenezę. Mechanizm działania polega na hamowaniu zarówno dokomórkowego transportu glukozy, jak i jej metabolizmu do acetylo-CoA, ograniczeniu syntezy kwasów tłuszczowych lub/i ich estryfikacji. Efekt działania fitoestrogenów zależy od ich stężenia i obecności lub braku adrenaliny. Najsilniej działają genisteina i daidzeina, wyraźnie zwiększając lipolizę podstawową, a w małych stężeniach zwiększają również lipolizę stymulowaną adrenaliną.

Tabela I. Wybrane badania kliniczne nad zastosowaniem fitoestrogenów w łagodzeniu objawów wypadowych.

Autorzy Stosowane leki (dawka)	Kierunek badania	Badana populacja	Czas trwania badania	Wyniki
<b>Drews i wsp. [30]</b> Soyfem (52-104mg/24h)	skuteczność preparatu Soyfem w redukcji objawów o nasileniu umiarkowanym i średnio ciężkim zespołu klimakterycznego w okresie po menopauzie	169 kobiet po menopauzie	12 miesiące	↓ indeksu Kuppermana, ↑ jakości życia, ↓ nasilenia oraz liczby uderzeń gorąca, ↓ potliwości, ↓ zaburzeń snu, ↓ bólów i zawrotów głowy oraz bólów stawowych
<b>Drews i wsp. [31]</b> Soyfem (52-104mg/24h)	bezpieczeństwo i tolerancja stosowania Soyfem po menopauzie	169 kobiet po menopauzie	12 miesiące	izoflawony są bezpieczne i dobrze tolerowane, obserwowane działania niepożądane miały charakter przemijający
<b>Morabito i wsp. [15]</b> HT (1mg 17β-estradiolu + 0,5mg octanu noretisteronu) vs genisteina (54mg/24h) vs placebo	wpływ genisteiny na metabolizm tkanki kostnej	90 zdrowych ochotniczek (45-57 lat)	12 miesiące	↑ markerów kościotworzenia: OC; b-ALP; ↓ markerów resorpcji kości: PYR, DPYR; ↑ BMD szyjki kości udowej (genisteina=3,6±3%, placebo= -0,65±0,1%, HT=2,4±2%) i lędźwiowego odcinka kręgosłupa (genisteina=3±2%, HT=3,8±2,7%, placebo=-1,6±0,3%)
<b>Nikander i wsp. [37]</b> izoflawony 3 tabletki 19mg (11mg glicyiny, 7mg daidzeiny i 1mg genisteiny) 2 razy na dobę vs placebo	wpływ izoflawonów na markery obrotu kostnego	64 kobiety leczone w ciągu ostatnich 5 lat z powodu nowotworu piersi	8 miesiące	↓ markerów resorpcji kości PYR (9%), DPYR (5%), Ntx; brak zmiany wartości markerów kościotworzenia (zbyt krótka-3 miesięczna faza podawania izoflawonów)
<b>Harkness i wsp. [13]</b> izoflawony 110mg (w stosunku 1,3:1,0:0,22 odpowiednio genisteiny, daidzeiny, glicyiny) vs placebo	wpływ stosowania izoflawonów sojowych na BMD kości i markery obrotu tkanki kostnej	19 kobiet po menopauzie	6 miesiące	↑ BMD w obrębie odcinka lędźwiowego kręgosłupa L2 i L3, ↑ całkowitej BMC kręgosłupa (3,5%), ↑ całkowitej BMD kręgosłupa (1%), ↑ BMC stawu biodrowego (3,6%) i ↑ BMD stawu biodrowego (1,3%)
<b>Chen i wsp. [12]</b> izoflawony 40mg/24h vs izoflawony 80mg/24h vs placebo	wpływ izoflawonów na metabolizm tkanki kostnej	203 ochotniczek (48-62 lata)	12 miesiące	↑ BMC w obrębie całego biodra i krętarza; brak statystycznie istotnych zmian w odniesieniu do BMD
<b>Colacurci i wsp. [34]</b> doustnie: izoflawony 50mg/24h; 75mg/24h vs przekórnie: 6mg/24h, 12mg/24h vs placebo	porównanie doustnej i transdermalnej drogi podania izoflawonów	60 kobiet po menopauzie	13 tygodni	↓ wartości indeksu Kuppermana po każdej dawce i drodze podania izoflawonów
<b>Crisafulli i wsp. [48]</b> HT (1mg 17 beta-estradiolu w połączeniu z 0,5mg octanu noretisteronu) vs genisteina (54mg/24h), vs placebo	porównanie HT i terapii izoflawonami w łagodzeniu objawów przekwitania	90 zdrowych kobiet (47-57 lat)	12 miesiące	genisteina: ↓ liczby codziennych uderzeń gorąca (średnio o 22% po 3 miesiącach, 29% po 6 miesiącach i 24% po 12 miesiącach stosowania); HTZ: ↓ liczby uderzeń gorąca (średnio o 53% po 3 miesiącach, o 56% po 6 miesiącach oraz o 54% po 12 miesiącach terapii)
<b>Faure i wsp. [49]</b> wyciąg z nasion soi (70mg/24h genisteiny i daidzeiny) vs placebo	skuteczność izoflawonów w łagodzeniu uderzeń gorąca	75 kobiet po menopauzie	16 tygodni	Izoflawony - ↓ liczby uderzeń gorąca: 4 tydzień badania: o 38% 8 tydzień badania: o 51% 16 tydzień badania: o 61%
<b>Albert i wsp. [33]</b> izoflawony sojowe: 30mg/24h	skuteczność preparatu Phytosoya w łagodzeniu objawów przekwitania	190 kobiet po menopauzie	4 miesiące	znaczne ↓ liczby uderzeń gorąca; poprawa w odniesieniu do wszystkich badanych dolegliwości związanych z okresem przekwitania
<b>De Luca i wsp. [50]</b> izoflawony sojowe: 60mg/24h vs placebo	wpływ izoflawonów sojowych na objawy naczynioruchowe; profil lipidowy krwi u kobiet	50 ochotniczek z przeciw- wskazaniami zdrowotnymi do HT	6 miesiące	↓ uderzeń gorąca (44%) w porównaniu z placebo (10%); ↓ stężenia LDL (11,8%) i ↑ stężenia HDL (27,3%) we krwi

b-ALP – izoenzym kostna alkaliczna fosfataza, BMC – stężenie minerałów kostnych, BMD – gęstość mineralna kości, DPYR – deoksyperyndolina, HDL – lipoproteiny o wysokiej gęstości, HT – terapia hormonalna, LDL – lipoproteina o niskiej gęstości, Ntx – N-końcowy usieciowany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu, OC – osteokalcyne, PYR – pirydynolina



Rola terapii fitoestrogenowej w łagodzeniu dolegliwości u kobiet po menopauzie.

Działanie fitoestrogenów różni się od estradiolu, który wzmaga jedynie lipolizę stymulowaną adrenaliną [10]. Niektóre izoflawony (np. genisteina) są selektywnymi modulatorami receptorów ER $\beta$ , występującymi głównie w kościach i układzie sercowo-naczyniowym. Dlatego też stosowanie fitoestrogenów wykazuje korzystne działanie w zapobieganiu osteoporozie, nadciśnieniu tętnicznemu i miażdżycy naczyń a, w odróżnieniu od klasycznej hormonalnej terapii, nie zwiększa ryzyka wystąpienia raka piersi [43].

### Zastosowanie fitoestrogenów w schorzeniach skóry

Ze strukturą chemiczną izoflawonów ściśle związane są ich właściwości antyoksydacyjne. Obecność wiązań podwójnych w tych difenolowych strukturach, sprzyja przechwytywaniu reaktywnych form tlenu. Ich grupy hydroksylowe reagując z wolnymi rodnikami, prowadzą do powstania bardziej stabilnego, a tym samym mniej szkodliwego rodnika [43].

Budowa izoflawonoidów: genisteiny, daidzeiny, daidzyny, wskazuje na ich hydrofobowy charakter – są to związki wykazujące powinowactwo do środowiska niepolarnego. Właściwość ta wpływa na oddziaływanie tych związków z błonami komórkowymi. Izoflawonoidy wykazują właściwości podobne do cholesterolu czy witaminy E. Ze względu na swój lipofilowy charakter wiążą się z rdzeniem błony, wzmagając jej stabilność i zmniejszając płynność; stanowią w ten sposób przestrzenną przeszkodę zapobiegającą wnikaniu reaktywnych form tlenu. Zmniejszają też ilość wewnątrzkomórkowych reakcji redukcyjno-oksydacyjnych [44].

### Zastosowanie fitoestrogenów w terapii antynowotworowej

Opisana została również rola fitohormonów w terapii nowotworów. Genisteina, która jest inhibitorem fosforylacji proteinowych kinaz tyrozynowych (PTK) konkuruje z ATP o przyłączenie do miejsca aktywnego enzymu. Cząsteczki PTK uczestniczą w powstawaniu, modulacji, przekazywaniu sygnałów chemicznych przenoszonych od receptora do jądra komórkowego wywołując ekspresję określonego genu. Kinazy tyrozynowe, znajdujące się głównie w błonie komórkowej, wiążąc aktywujące je ligandy, do których zalicza się różne czynniki wzrostu (EGF-nabłonkowy, PDGF-pochodzenia płytkowego, FGF-fibroblastów) nasilają procesy proliferacji. Liczne kinazy tyrozynowe są kodowane przez onkogeny. Stwierdzono nadmierną ekspresję PTK w różnych nowotworach. Przyjmuje się, że hamowanie tych enzymów odgrywa znaczącą rolę w terapii nowotworowej. Izoflawonoidy w odpowiednio wysokich stężeniach są w stanie wyprzeć naturalne estrogeny z miejsc wiążących w komórkach estrogenowrażliwych. Ponadto genisteina hamuje biosyntezę enzymów biorących udział w biosyntezie estrogenów. Hamuje przebiegającą w tkance tłuszczowej aromatyzację androgenów do estrogenów, głównego źródła estrogenów u kobiet w okresie okołomenopauzalnym. Izoflawonoidy stymulują globulinę wiążącą hormony płciowe w wątrobie, zmniejszając w ten sposób stężenie wolnego 17 $\beta$ -estradiolu. Genisteina wiążąc się z receptorami androgenów hamuje stymulujący wpływ testosteronu i dihydrotestosteronu na rozwój raka prostaty. Ma to znaczenie w leczeniu nowotworów hormonozależnych. Rola przeciwnowotworowa fitoestrogenów wynika również z ich zdolności do

hamowania angiogenezy [6, 45]. Powstanie naczyń krwionośnych warunkuje przejście guza nowotworowego z etapu promocji do etapu progresji, czyli tworzenia przerzutów. Znaczącą rolę w zapobieganiu rozwojowi nowotworów odgrywają również antyoksydacyjne właściwości fitohormonów. Genisteina jest inhibitorem topoizomeryazy II. Blokowanie enzymów replikacyjnych przyczynia się do skierowania komórki nowotworowej na drogę apoptozy [45].

Rozważa się również zastosowanie pochodnych flawonoidowych w zniesieniu wielolekowej oporności komórek nowotworowych. Zjawisko to jest uwarunkowane obecnością białka błonowego zależnego od ATP-glikoproteiny P (p-gp) [46]. W prawidłowej komórce białko to odpowiada za usuwanie szkodliwych substancji, natomiast w komórkach zmienionych nowotworowo wywołuje usuwanie z nich leków [43]. Kontrolowane badania kliniczne i metaanalizy potwierdzają związek pomiędzy stosowaniem fitoestrogenów a spadkiem zapadalności na niektóre rodzaje nowotworów [4, 5].

### Podsumowanie i dyskusja

Rekomendowanym sposobem łagodzenia objawów wypadowych u kobiet w okresie menopauzy jest hormonalna terapia, jednak ze względu na niektóre przeciwwskazania do jej stosowania oraz działania niepożądane, nie może być wykorzystywana u wszystkich pacjentek w okresie klimakterium. W tej grupie kobiet alternatywą dla hormonalnej terapii jest zastosowanie preparatów pochodzenia roślinnego, zawierających fitoestrogeny [16]. Korzystny wpływ fitoestrogenów na objawy zespołu klimakterycznego oraz skuteczność w zapobieganiu późniejszym zmianom, wynikającym z niedoboru estrogenów, a także bezpieczeństwo stosowania potwierdziły liczne badania kliniczne. Substancje te skutecznie neutralizują dokuczliwe objawy związane z okresem menopauzalnym, takie jak niekorzystne objawy naczynioruchowe, zmiany nastroju, nasilenie procesów resorpcji tkanki kostnej i zaburzenia jej metabolizmu, a co z tego wynika obniżenia BMD i rozwoju osteoporozy.

W przeciwieństwie do terapii hormonalnej fitoestrogeny nie przyczyniają się do zwiększenia ryzyka chorób serca, nowotworów piersi i macicy, wykazują natomiast działanie profilaktyczno-lecznicze w odniesieniu do tych narządów. Właściwości antyproliferacyjne, inicjacja apoptozy, hamowanie angiogenezy w komórkach nowotworowych, czynią fitoestrogeny środkami możliwymi do wykorzystania w chemoprewencji [6, 43, 45, 46].

Fitoestrogeny ponadto przyczyniają się do znacznej poprawy profilu lipidowego krwi. Obniżają stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, natomiast podwyższają poziom HDL, przez co zapobiegają wczesnym zmianom miażdżycowym [8, 9, 42, 10].

Poza tym wykazują właściwości antyoksydacyjne, chronią struktury komórkowe przed szkodliwym działaniem wolnych rodników [43, 44]. Ujemne skutki stosowania fitoestrogenów są mniej dotkliwe dla zdrowia niż te wywołane przyjmowaniem hormonalnej terapii [47].

W rozważaniach dotyczących wpływu fitoestrogenów na łagodzenie objawów menopauzalnych nie należy pomijać wyników badań klinicznych poddających w wątpliwość skuteczność stosowania estrogenów roślinnych w łagodzeniu objawów menopauzy.

Wyniki przeprowadzonych badań klinicznych zwracają uwagę na fakt, że ogromne znaczenie w ocenie efektów stosowania fitoestrogenów podczas menopauzy odgrywa między innymi pochodzenie pacjentek, a co się z tym wiąże różnorodność polimorficzna określonych genów mogących warunkować biodostępność i metabolizm tych substancji; poza tym, styl życia, rodzaj, dawka i okres stosowania fitoestrogenów [48, 49, 50].

Podsumowując, w świetle dzisiejszych badań naukowych, stosowanie fitoestrogenów stanowi skuteczną i bezpieczną metodę łagodzącą objawy okresu okołomenopauzalnego, a poza tym jest alternatywą dla hormonalnej terapii. Suplementacja fitoestrogenami zapobiegania pewnym niekorzystnym zmianom i procesom chorobowym wywołanym długotrwałym brakiem stymulacji estrogenowej, co jednocześnie pozwala kobietom na łagodne przejście trudnego okresu menopauzy i utrzymanie dobrego stanu zdrowia.

## Piśmiennictwo

1. Aso T. Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J Nutr*. 2010, 140, 1386-1389.
2. Ishimi Y. Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice. *J Nutr*. 2010, 140, 1373-1376.
3. Chedraui P, Pérez-López F, Aguirre W, [et al.]. Perceived control over menopausal hot flashes in mid-aged women. *Gynecol Endocrinol*. 2010, 26, 607-611.
4. Buck K, Zaineddin A, Vrieling A, [et al.]. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr*. 2010, 92, 141-153.
5. Obi N, Chang-Claude J, Berger J, [et al.]. The use of herbal preparations to alleviate climacteric disorders and risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009, 18, 2207-2213.
6. Sieja K. Dieta sojowa w zmniejszeniu ryzyka raka piersi. *Ginekol Prakt*. 2004, 76, 23-28.
7. Villa P, Costantini B, Suriano R, [et al.]. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women, relationship with the metabolic status. *Clin Endocrinol Metab*. 2009, 94, 552-558.
8. Terzić M, Dotlic J, Maricic S, [et al.]. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009, 35, 1091-1095.
9. Okamura S, Sawada Y, Satoh T, [et al.]. Pueraria mirifica phytoestrogens improve dyslipidemia in postmenopausal women probably by activating estrogen receptor subtypes. *Tohoku J Exp Med*. 2008, 216, 341-351.
10. Szkudelska K, Nogowski L, Szkudelski T. Genistein affects lipogenesis and lipolysis in isolated rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2000, 75, 265-271.
11. Pandey R, Gautam A, Bhargavan B, [et al.]. Total extract and standardized fraction from the stem bark of *Butea monosperma* have osteoprotective action, evidence for the nonestrogenic osteogenic effect of the standardized fraction. *Menopause*. 2010, 17, 602-610.
12. Chen Y, Ho S, Lam S, [et al.]. 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, 4740-4747.
13. Harkness L, Fiedler K, Sehgal A, [et al.]. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health*. 2004, 13, 1000-1007.
14. Ho S, Chan S, Yi Q, [et al.]. Soy Intake and the Maintenance of Peak Bone Mass in Hong Kong Chinese Women. *J Bone Miner Res*. 2001, 16, 1363-1369.
15. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, [et al.]. 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, 1904-1912.
16. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Pierńkowski P. Fitoestrogeny. *Nowa Klin*. 2004, 11, 952-957.
17. Benassayag C, Perrot-Appianat M, Ferre F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002, 777, 233-248.
18. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Pierńkowski W. Zastosowanie fitoestrogenów u kobiet w wieku okołomenopauzalnym. *Herba Pol*. 2003, 49, 417-426.
19. Velders M, Solzbacher M, Schleipen B, [et al.]. Estradiol and genistein antagonize the ovariectomy effects on skeletal muscle myosin heavy chain expression via ER-beta mediated pathways. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2010, 120, 53-59.
20. D'Anna R, Cannata M, Marini H, [et al.]. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women, a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause*. 2009, 16, 301-306.
21. Pop E, Fischer L, Coan A, [et al.]. Effects of a high daily dose of soy isoflavones on DNA damage, apoptosis, and estrogenic outcomes in healthy postmenopausal women, a phase I clinical trial. *Menopause*. 2008, 15, 684-692.
22. Lewis S, Strickman-Stein N, Doerge D, [et al.]. Design and baseline characteristics of the Soy Phytoestrogens As Replacement Estrogen (SPARE) study – A clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. *Contemp Clin Trials*. 2010, 31, 293-302.
23. Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld Ch, [et al.]. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms – A systematic review. *Mol Nutr Food Res*. 2009, 53, 1084 – 1097.
24. De Cremoux P, This P, Leclercq G, [et al.]. Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management, Bioavailability and metabolism. *Maturitas*. 2010, 65, 334-339.
25. Rios D, Rodrigues E, Cardoso A, [et al.]. Lack of effects of isoflavones on the lipid profile of Brazilian postmenopausal women. *Nutrition*. 2008, 24, 1153-1158.
26. Riesco E, Aubertin-Leheudre M, Maltais M, [et al.]. Synergic effect of phytoestrogens and exercise training on cardiovascular risk profile in exercise-responder postmenopausal women, a pilot study. *Menopause*. 2010, 17, 1035-1039.
27. Messina M. The endometrial effects of isoflavones, A discussion paper. *Complement Ther Clin Pract*. 2008, 14, 212-214.
28. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric*. 2009, 12, 3-15.
29. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Pierńkowski W. Menopauza. W: Ginekologia. tom 1. Red. Słomko Z. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL. 2008, 431-449.
30. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Puk E, [i wsp.]. Skuteczność działania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów sojowych (Soyfem) (52-104 mg/24h) w umiarkowanym i średnio ciężkim zespole klimakterycznym. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 307-311.
31. Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Puk E, [i wsp.]. Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów (Soyfem) u kobiet po menopauzie. *Ginekol Pol*. 2007, 78, 361-365.
32. Stanosz S, Puk E, Stanosz M. Ocena testem Kuppermana objawów wypadowych u kobiet stosujących Soyfem we wczesnym okresie menopauzalnym. *Gin Prakt*. 2004, 12, 34-39.
33. Albert A, Altare C, Baro F, [et al.]. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L) Merr in climacteric symptomatology, a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. *Phytomedicine*. 2002, 9, 85-92.
34. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, [et al.]. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol*. 2004, 56, 407-412.
35. Stokłosa-Kwarciańska H, Skrzypulec V, Rozmus-Warcholirska W. Czy fitoestrogeny zastępują hormonalną terapię zastępczą? *Gin Prakt*. 2003, 11, 39-44.
36. Borrelli F, Izzo A, Ernest E. Pharmacological effects of *Cimicifuga racemosa*. *Life Sci*. 2003, 73, 1215-1229.
37. Nikander E, Metsä-Heikkilä M, Ylikorkala O, [et al.]. Effects of Phytoestrogens on Bone Turnover in Postmenopausal Women with a History of Breast Cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004, 89, 1207-1212.
38. Rassi C, Lieberherr M, Chaumaz G, [et al.]. Down-Regulation of Osteoclast Differentiation by Daidzein via Caspase 3. *J Bone Miner Res*. 2002, 17, 630-638.
39. Setchell K, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone, evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2003, 78, Suppl 3, 593-609.
40. Wu J, Wang X, Takasaki M, [et al.]. Cooperative Effects of Exercise Training and Genistein Administration on Bone Mass in Ovariectomized Mice. *J Bone Miner Res*. 2001, 16, 1829-1836.
41. Taku K, Melby M, Takebayashi J, Mizuno S, [et al.]. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women, meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2010, 19, 33-42.
42. Kapiotis S, Hermann M, Held I, [et al.]. Genistein, the Dietary-Derived Angiogenesis Inhibitor, Prevents LDL Oxidation and Protects Endothelial Cells From Damage by Atherogenic LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, 17, 2868-2874.
43. Kiersztan A, Malińska D. Flawonoidy – charakterystyka i znaczenie w terapii. *Post Bioch*. 2004, 50, 182-196.
44. Arora A, Byrem T, Nair I, [et al.]. Modulation of Liposomal Membrane Fluidity by Flavonoids and Isoflavonoids. *Arch Biochem Biophys*. 2000, 373, 102-109.
45. Gryniewicz G, Achmatowicz O, Pucko W. Bioaktywny izoflawon genisteina. *Post Fitoter*. 2000, 3, 15-20.
46. Szenajch J, Cieślak A. Molekularne mechanizmy chemodporności w raku nerki. *Współ Onkol*. 2005, 9, 123-128.
47. Terzić M, Dotlic J, Maricic S, [et al.]. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009, 35, 1091-1095.
48. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, [et al.]. Effect of genistein on hot flashes in early postmenopausal women, a randomized, double-blind EPT-and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004, 11, 400-404.
49. Faure E, Chantre P, Mares P. Effect of a standardized soy extract on hot flashes, a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002, 9, 329-334.
50. Petri Nahal E, Nahal Neto J, De Luca L, [et al.]. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas*. 2004, 48, 372-380.