

## Fitoestrogeny – czy mogą być alternatywą dla hormonalnej terapii zastępczej u kobiet w okresie menopauzy?

### Phytoestrogens – whether can they be an alternative to hormone replacement therapy for women during menopause period?

Anna Dittfeld<sup>1</sup>, Aneta Koszowska<sup>2</sup>, Anna Puzoń Brończyk<sup>3</sup>, Justyna Nowak<sup>2</sup>, Katarzyna Gwizdek<sup>4</sup>, Barbara Zubelewicz-Szkodzińska<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Studium Doktoranckie, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Zabrze

<sup>2</sup>Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych, Wydział Zdrowia Publicznego Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Bytom

<sup>3</sup>Studium Doktoranckie, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

<sup>4</sup>Zakład Kinezylogii, Wydział Nauk o Zdrowiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, Katowice

#### STRESZCZENIE

Menopauza jest przełomowym momentem w życiu kobiety. Zmniejszone wydzielanie estrogenów wpływa na występowanie wielu dolegliwości, które mogą znacznie utrudnić funkcjonowanie zarówno w sferze zawodowej, społecznej, jak i rodzinnej kobiety. Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ) zalecana jest często w celu łagodzenia objawów menopauzy, jednak nie może być stosowana przez wszystkie kobiety. Alternatywą wydają się być fitoestrogeny – związki występujące naturalnie w roślinach, swoją budową przypominające endogenne estrogeny. Na ich działanie coraz częściej zwraca się uwagę w kontekście objawów menopauzy, jak również w aspekcie ich pozytywnego wpływu na układ krążenia i układ kostny. Dodatkowo spożywanie fitoestrogenów może wpływać na zmniejszenie zmęczenia, bezsenności, łagodzenie kłopotów z koncentracją, a także objawów depresji. Wykazują one również właściwości antyoksydacyjne. Artykuł stanowi przegląd doniesień na temat fitoestrogenów oraz ich wielokierunkowego wpływu na organizm kobiety w okresie menopauzy.

**SŁOWA KLUCZOWE:** menopauza, fitoestrogeny, estrogeny, Hormonalna Terapia Zastępcza

#### ABSTRACT

Menopause is a turning point in a woman's life. Decreasing of secretion of estrogens can cause appearing of many health problems, which make that life is becoming harder in each part of life. Hormonal Replacement Therapy (HRT) is using for relieving the symptoms of menopause, however, because of the possibility of adverse reactions cannot be used by all women. Alternative for HTC are phytoestrogens – compounds naturally occurring in plants, structurally similar to endogenous estrogen, so that they have an affinity for estrogen receptors, and in this way they can modulate functions of endocrine system. Phytoestrogens can play an important role in symptoms of menopause, but their positive impacts are being described for cardiovascular system, especially for lipid metabolism, bone metabolism. Moreover consumption of phytoestrogens could relieve as symptoms as: fatigue, insomnia, problems with concentrations and depression symptoms. Phytoestrogens are acting as antioxidants against free radicals, and reactive oxygen forms which are known as carcinogenic factors. Article is a review of the most important information about phytoestrogens and their influence on women organism during menopausal period.

**KEY WORDS:** menopause, phytoestrogens, estrogen, Hormone Replacement Therapy

Wiad Lek 2015, 68 (2), 163-167

#### MENOPAUZA I HORMONALNA TERAPIA ZASTĘPCZA

Zgodnie z definicją WHO, Światowej Organizacji Zdrowia, menopauza oznacza ostateczne ustanie miesiączkowania w wyniku utraty aktywności pęcherzykowej jajników, po którym przez okres

12 miesięcy nie wystąpiło już żadne krwawienie [1]. Zmniejszone wydzielanie estrogenów, związane jest z nieprawidłowymi krwawieniami z dróg rodnych oraz z objawami wypadowymi: uderzeniami gorąca z towarzyszącymi zlewnymi potami, kołataniem serca i lękiem, a nawet napadami paniki, którym towarzyszy zaczerwienienie

skóry twarzy i szyi [2, 3]. Objawy te trwają zazwyczaj od 6 miesięcy do kilku lat. Najbardziej uciążliwymi z nich są uderzenia gorąca oraz nadmierne pocenie, które powstają w konsekwencji nagłego zmniejszenia stężenia estrogenów. W efekcie dochodzi do zaburzenia równowagi wydzielania neurotransmiterów: serotoniny, noradrenaliny, dopaminy i endorfiny, prowadząc do zaburzeń funkcjonowania ośrodkowego układu nerwowego [2]. Dolegliwości występujące w okresie menopauzalnym dotyczą około 75% kobiet, z bardzo zróżnicowaną częstotliwością i nasileniem w godzinach wieczornych. Dodatkowo obserwuje się zwiększenie masy ciała, wzrost ryzyka chorób układu krążenia oraz chorób nowotworowych, wśród których szczególne znaczenie odgrywa rak piersi [4]. Średni wiek menopauzalny dla kobiet w Polsce to 50–52 lata. Jest to okres życia kobiety, kiedy jest ona najczęściej w pełni aktywna zawodowo [5]. W amerykańskim badaniu SWAN, naukowcy zwrócili uwagę na czynniki socjodemograficzne i styl życia wpływające na wystąpienie ostatniej miesiączki. W badaniu uczestniczyły 3302 kobiety w okresie przedmenopauzalnym i wczesnym okresie okołomenopauzalnym. Badacze przeprowadzali coroczne wywiady (1996–2007) oparte na autorskich kwestionariuszach, dokonywali także pomiarów masy ciała i wzrostu. Wykazali oni, że obecność takich czynników, jak: wyższy poziom wykształcenia, wcześniejsze stosowanie antykoncepcji hormonalnej, większa masa ciała na początku badań, posiadanie pracy zawodowej, niepalenie papierosów, spożywanie alkoholu, mniejsza aktywność fizyczna oraz posiadanie lepszej samooceny własnego zdrowia wiązało się z późniejszym wiekiem występowania ostatniej miesiączki w badanej grupie kobiet. Badanie to stanowi swego rodzaju dyskusję w zakresie istotnego wpływu czynników środowiskowych na wiek wystąpienia ostatniego krwawienia miesięcznego. Autorzy zestawiają uzyskane wyniki z wcześniejszymi celem pokazania, że wiek wystąpienia menopauzy jest efektem złożonego współdziałania organizmu kobiety i czynników środowiskowych, z których wiele jest związanych z uwarunkowaniami społecznymi [6].

Wciąż poszukuje się skutecznych sposobów na podniesienie jakości życia kobiet w tym szczególnym czasie, a jednym z nich jest Hormonalna Terapia Zastępcza (HTZ). Polega ona na podawaniu substytucyjnych dawek żeńskich hormonów płciowych. Bardzo duża liczba kobiet nie może stosować HTZ z powodu istniejących przeciwwskazań medycznych, do których zalicza się: cukrzycę, osteoporozę, nowotwory estrogenozależne czy chorobę zakrzepowo-zatorową. W tym wypadku naturalną i obecnie uznawaną za bezpieczną, choć nie równoważną, alternatywą mogą okazać się fitoestrogeny [7].

## FITOESTROGENY ICH ZNACZENIE I ŹRÓDŁA

Fitoestrogeny to związki polifenolowe naturalnie występujące w roślinach, pełniące funkcje: antyutleniające, budulcowe oraz grzybobójcze. Biorą udział w sygnalizowaniu stresu, a także chronią roślinę przed promieniami UV [2, 3, 8]. Ich budowa chemiczna jest bardzo zróżnicowana, choć strukturalnie są podobne do estrogenów naturalnych i syntetycznych [2]. Dzięki takim właściwościom mogą łączyć się z receptorami i indukować szlaki sygnalizacyjne, których prawidłowe działanie z kolei jest podstawą zachowania homeostazy organizmu.

Wyróżnia się 3 klasy fitoestrogenów: lignany, stilbeny oraz flawonoidy [2, 3]. Do najpopularniejszych źródeł fitoestrogenów

zalicza się soję, siemię lniane, nasiona granatu, czerwone wino, koniczynę, sasanekę łąkową, jaskółcze ziele, liście marchwi, odmiany rzewienia, pluskwicę europejską, a także rabarbar ogrodowy. Wiele innych roślin, owoców i ziół wykazuje działanie estrogenopodobne, a substancje podobne do estronu i 17- $\beta$ -estradiolu, znajdują się również w czosnku, cebuli, kawie, herbacie, nasionach lnu i sezamu, zbożach oraz w szpinaku [9, 10]. Poniżej omawiamy niektóre z nich.

Resweratrol jest przedstawicielem stilbenów. Występuje w skórkach takich owoców, jak winogrona i morwa. Stężenie resweratrolu w winogronach wynosi 50–400  $\mu\text{g/g}$  owoców świeżych, a w winach czerwonych 1,37 mg/ml. Związek ten jest przeciwutleniaczem oraz fungicydem [2]. W badaniu przeprowadzonym przez Zern i wsp. oceniano wpływ polifenoli zawartych w winogronach na lipidy osocza, stężenie cytokin prozapalnych i poziom stresu oksydacyjnego u 24 i 20 kobiet odpowiednio przed menopauzą i po menopauzie (36 g liofilizowanego proszku winogron (LGP) lub placebo przez 4 tygodnie). LGP składał się z 92% węglowodanów i był bogaty w flawony, antocyjany, kwercetynę, myricetynę, kaempferol i resweratrol. Zaobserwowano, że stężenia trójglicerydów w osoczu były obniżone o 15% i 6% odpowiednio u kobiet przed menopauzą i po niej ( $p < 0,01$ ) po suplementacji LGP. Ponadto, stężenia cholesterolu, frakcji LDL i apolipoprotein B i E były niższe po LGP ( $p < 0,05$ ), podobnie jak transfer estrów cholesterolu ( $p < 0,05$ ). W wyniku suplementacji LGP został znacznie obniżony poziom stresu oksydacyjnego, doszło także do zmniejszenia stężenia TNF- $\alpha$ , który odgrywa ważną rolę w procesach zapalnych. Wnioski z badania wskazują, że spożycie proszku winogron (LGP) zawierającego resweratrol korzystnie wpływa na kluczowe czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca, zarówno u kobiet przed menopauzą, jak i po niej, poprzez zmiany w metabolizmie lipoprotein, wpływ na stres oksydacyjny i markery zapalenia [11].

Kumestrol jest uważany za izoflawonoid o najsilniejszym działaniu estrogennym. Po raz pierwszy został wyizolowany z koniczyny oraz lucerny. W największych ilościach występuje w lucernie oraz kielkach koniczyny [2]. W dostępnym piśmiennictwie znajduje się wiele badań na temat wpływu różnych ekstraktów roślinnych zawierających w swoim składzie między innymi kumestrol, natomiast dotychczas nie prowadzono badań klinicznych dotyczących samego kumestrolu. Informacje na temat działania kumestrolu pochodzą z badań na liniach komórkowych, tudzież z analizy biochemicznej tego związku. Najczęściej badaną grupą fitoestrogenów są izoflawony, które występują głównie w produktach sojowych oraz w roślinach motylkowych. Największe znaczenie przypisuje się daidzeinie oraz genisteinie, występujących w roślinach w postaci nieaktywnych glikozydów – genistyny oraz daidzyny, a także metylowych pochodnych – biochaniny oraz formononetyny [2, 3]. W badaniu Lalithy Khaothiar i wsp. wśród 147 kobiet z menopauzą oceniono wpływ dzaidzeiny z kwiatów aglycones na częstość uderzeń gorąca. Po tygodniowym okresie wstępnym, 190 kobiet po menopauzie zostało losowo przyporządkowanych na 12 tygodni do jednej z trzech grup: otrzymujących placebo, 40 lub 60 mg/dobę dzidzeiny z kwiatów. Częstość uderzeń gorąca zostawała zapisywana w dzienniczkach uczestniczek. W 8. tygodniu badań częstość uderzeń gorąca została zredukowana o: 43% w grupie kobiet przyjmującej 40 mg dzaidzeiny, o 41% wśród kobiet przyjmujących 60 mg dzaidzeiny, a w grupie placebo o 32%. Po 12 tygodniach otrzymano następujące wyniki: redukcja częstości

uderzeń o 52% w pierwszej grupie, 51% w drugiej grupie i 39% w grupie placebo. Ponadto przyjmowany wyciąg nie wpłynął na profil hormonów płciowych i hormonów tarczycy. Jakość życia kobiet poprawiła się we wszystkich 3 grupach badanych osób [12].

## SOJA JAKO WAŻNE ŹRÓDŁO FITOESTROGENÓW

Jednym z najpopularniejszych źródeł fitoestrogenów jest soja. Najczęściej jest ona spożywana w krajach azjatyckich, jednak w ostatnich czasach zyskuje ona również na znaczeniu w cywilizacjach zachodnich [5]. Podstawowym surowcem spożywczym są jej nasiona. Zawartość fitoestrogenów w soi ocenia się na poziomie 50–300 mg/100 g. Wykazują one wielokierunkową aktywność farmakologiczną, wpływając na stan zdrowia, co potwierdzają obecne badania [5]. W Japonii soja i produkty z niej wytwarzane cieszą się dużą popularnością, a spożycie izoflawonoidów szacuje się na poziomie 200 mg/d, dla porównania w Stanach Zjednoczonych spożycie soi wynosi średnio 5 mg/d [13].

Najbardziej znanym izoflawonem sojowym poddawanym licznym badaniom jest genisteina [5]. Kurzer po przeanalizowaniu wielu badań klinicznych dotyczących wpływu izoflawonów na przebieg menopauzy konkluduje, że spożycie 30 mg izoflawonów soi dziennie (lub co najmniej 15 mg genisteiny) zmniejsza występowanie uderzeń gorąca o 50% [14]. W badaniu Murkiesa i wsp. przeprowadzonym wśród 58 kobiet z menopauzą, porównano wpływ mąki sojowej i pszennej na częstość uderzeń gorąca. Otrzymano 40% redukcję częstości uderzeń gorąca w grupie kobiet przyjmujących mąkę sojową i 25% redukcję w grupie kobiet z mąką pszenną, ze znacznym spadkiem w grupie kobiet przyjmujących mąkę sojową w 6. tygodniu badań. Dojrzewanie komórek pochwy, stężenie lipidów osocza i stężenie wapnia w moczu nie uległo zmianie w obu grupach [15].

W soi występuje wiele składników z grupy izoflawonów o znanej strukturze chemicznej, lecz o nieznanym zastosowaniu farmakologicznym. W ostatnim czasie wzrasta zastosowanie preparatów (nutraceutyków), do których produkcji stosuje się koncentraty oraz izolaty flawonoidowe.

## METABOLIZM FITOESTROGENÓW

Izoflawony występują w roślinach w formie nieaktywnych  $\beta$ -D-glikozydów (genistina, daidzina, glicytina), a ich hydroliza zachodzi w układzie pokarmowym przy udziale HCl i jelitowych oraz bakteryjnych  $\beta$ -glikozydaz. Rezultatem tych procesów jest powstanie aktywnych aglikonów: genisteiny oraz daidzeiny. W nabłonku jelita cienkiego oraz w wątrobie ma miejsce koniugacja metabolitów fitoestrogenów z kwasem siarkowym i glukuronowym, które następnie trafiają do krążenia wątrobowo-jelitowego. Po wydaleniu do żółci skoniugowane formy fitoestrogenów mogą ulec dekoniuacji przy obecności bakterii jelitowych, a następnie ponownemu wchłonięciu w jelicie grubym. Fitoestrogeny oraz ich metabolity są obecne w: żółci, krwi, moczu, kale, spermie, ślinie i mleku [2].

Metabolizm fitoestrogenów zależy od takich czynników jak:

- dieta,
- różnice w strukturze flory bakteryjnej przewodu pokarmowego,
- zawartość błonnika w diecie (duża ilość polisacharydów stymuluje fermentację w jelicie grubym, co wpływa na konwersję daidzeiny do ekwolu).

Z kolei schorzenia przewodu pokarmowego oraz antybiotykoterapia mogą wpływać na stan flory jelitowej, a więc pośrednio również na metabolizm fitoestrogenów [2].

## FITOESTROGENY A RECEPTORY ESTROGENÓW

Działanie fitoestrogenów nie jest tak silne jak 17- $\beta$ -estradiolu, ale dieta bogata w ich źródła zapewnia ilość izoflawonoidów nawet tysiąc razy większą od ilości steroidowych estrogenów. Roślinne związki konkurują z endogenicznymi estrogenami o dostęp do receptorów. Gdy stężenie endogennych hormonów jest wysokie, izoflawony mogą wywoływać działanie antyestrogenne. Jeśli stężenie endogennych estrogenów jest niskie, izoflawony mogą działać estrogenie. Dodatkowo fitoestrogeny charakteryzują się „wybiórczością tkankową” w swoim działaniu agonistycznym i antagonistycznym. Związane jest to z występowaniem w komórkach dwóch rodzajów receptorów estrogenowych:  $\alpha$  i  $\beta$  [10]. Pomimo swej podobnej budowy, są to dwa odmienne białka kodowane przez dwa różne geny. Oba receptory estrogenowe różnią się również funkcjami oraz rozmieszczeniem w tkankach [8, 13, 16]. Receptory  $\alpha$  występują w tkankach piersi i macicy, zaś receptory  $\beta$  znajdują się głównie w kościach i układzie krążenia. Endogenne hormony mają powinowactwo do obu receptorów, a fitoestrogeny preferują receptory  $\beta$  [10]. Powinowactwo fitoestrogenów do receptora estrogenowego zależy także od struktury chemicznej, bowiem już niewielkie różnice, np. w położeniu grupy hydroksylowej mogą wpłynąć na ich przemiany w organizmie.

Badania wykazują, że fitoestrogeny działają, jako inhibitory enzymów syntezy estrogenów: aromatazy, 5 $\alpha$ -reduktazy i dehydrogenazy 17 $\beta$ -hydroksysteroidowej. Dodatkowo mogą stymulować w wątrobie syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe, redukując stężenie aktywnego estradiolu w surowicy [9, 17, 18]. Poprzez swoje działanie antyestrogenne hamują rozwój komórek zależnych od tego hormonu. [9, 18]

Fitoestrogeny wpływają wielokierunkowo na stan zdrowia kobiet w okresie menopauzy. Izoflawony posiadają zdolność łagodzenia objawów przekwitania [19–21] oraz hamują zmiany zanikowe w obrębie narządu rodowego [22]. Po zbadaniu wyciągu pluskwicy europejskiej w zespole zaburzeń menopauzalnych związanych ze sferą emocjonalną stwierdzono, że spożycie fitoestrogenów zmniejsza stopień niezadowolenia, depresji i zmęczenia, a zwiększa chęć do podjęcia aktywności oraz poprawia nastrój. Dodatkowo przyczyniają się do eliminacji bezsenności, nadmiernej wrażliwości i kłopotów z koncentracją [17, 23]. Zaobserwowano również zmiany zachowania seksualnego u szczurów, a u samców niska dawka genisteiny spowodowała obniżenie agresji [2]. Wedle doniesień naukowych za zmniejszanie dolegliwości związanych z menopauzą odpowiada mechanizm hamujący wydzielanie hormonu lutenizującego, poprzez wiązanie się fitoestrogenów z receptorami estrogenowymi  $\beta$  neuronów podwzgórza [17].

## UKŁAD KRĄŻENIA

U kobiet w okresie około menopauzalnym, ze względu na spadek stężenia endogennych hormonów, zwiększa się ryzyko wystąpienia miażdżycy oraz związanych z nią powikłań. [2]. Metaanaliza badań klinicznych przeprowadzona przez Andersona wykazała, że spożywanie produktów bogatych w estrogeny roślinne obniża stężenie cholesterolu całkowitego o 9,3%, jego frakcji LDL o 12,9%, a TAG o 10,5%, korzystnie wpływając tym samym na



zmniejszenie ryzyka wystąpienia chorób układu krążenia [23]. Dodatkowo wywierają one wpływ na aktywność enzymów antyoksydacyjnych, regulując tym samym procesy utleniania frakcji LDL [24, 25]. Posiadają właściwości przeciwzapalne i antyagregacyjne. Zwiększają aktywności śródbłonkowej syntezy tlenu azotu, rozszerzając naczynia krwionośne i obniżając ciśnienie tętnicze krwi [26]. Dodatkowo zwiększają także elastyczność naczyń krwionośnych [2]. Jungbauer i Medjakovic wysunęli tezę, że ekstrakty bogate w fitoestrogeny mogą być alternatywą lub uzupełnieniem konwencjonalnego leczenia chorób związanych z zespołem metabolicznym [27].

## CHOROBY NOWOTWOROWE

Nowotwór piersi jest najczęściej diagnozowaną chorobą nowotworową wśród kobiet [28]. Wysokie spożycie fitoestrogenów wpływa na zmniejszenie stężenia estrogenów w surowicy krwi [17]. Te związki roślinne najprawdopodobniej wskutek swojego antagonistycznego działania w stosunku do estrogenów hamują rozwój komórek nowotworowych w nowotworach estrogenozależnych [29–31]. W badaniach naukowych dowiedziono, że fitoestrogeny wstrzymują proces angiogenezy w procesie rozwoju nowotworów. Su i wsp. udowodnili, że genisteina jest najsilniejszym, wśród izoflawonów sojowych, inhibitorem angiogenezy *in vitro* i *in vivo*. W zależności od dawki hamowała ona wytwarzanie lub wydzielanie: VEGF (*vascular endothelial growth factor* 165), PDGF (*platelet-derived growth factor*), czynnika tkankowego, urokinazy, aktywatora plazminogenu i metaloproteinaz 2 i 9. Jednocześnie genisteina podwyższała stężenie inhibitorów angiogenezy: inhibitora aktywatora plazminogenu, endostatyny, angiostatyny i trombospondyny [32].

Poprzez stymulację aktywności enzymów antyoksydacyjnych, unieszkodliwiają reaktywne formy tlenu i wolne rodniki, uznawane za czynniki nowotworowe. W ten sposób chronią też komórki przed peroksydacją lipidów i modulują produkcję prostaglandyn i leukotrienów biorących udział w kancerogenezie [13, 16]. Nowotworzenie może być hamowane również poprzez nasilenie apoptozy komórek nowotworowych, wywołane blokowaniem translokacji czynnika NF- $\kappa$ B do jądra komórkowego [17]. Izoflawony wykazują zdolność hamowania kinaz tyrozynowych, takich jak Src i Abl [33]. Badania potwierdziły redukcję ryzyka wystąpienia raka piersi, a nawet działanie prewencyjne, głównie u kobiet z licznymi czynnikami ryzyka, takimi jak siedzący tryb życia, otyłość czy stosowanie używek [34, 35]. Te roślinne związki również odgrywają znaczącą rolę w chemoprewencji nowotworu prostaty [36].

Szczególną rolę w prewencji chorób nowotworowych odgrywa geisteina. W badaniach na liniach komórkowych estrogenozależnych i estrogenoniezależnych wykazano antyproliferacyjne oraz antynowotworowe właściwości geisteiny, osiągane poprzez zatrzymanie cyklu komórkowego w stadium G2/M lub G0/G1 [37–39]. Innym efektem jej działania o charakterze antynowotworowym jest stymulacja apoptozy komórek, potwierdzona w badaniach prowadzonych przez Das [40].

## OSTEOPOROZA

Rozwój osteoporozy pomenopauzalnej w znacznej mierze przyspieszany jest niedoborem estrogenów i podeszłym wiekiem [41, 42]. Spadek stężenia estrogenów powoduje zachwianie fizjologicznej

równowagi pomiędzy resorpcją a tworzeniem kości, w efekcie przyspieszając utratę wapnia z kośćca. Utrata masy kostnej zaczyna się już w okresie przedmenopauzalnym, około 40. roku życia, i jest najszybsza w pierwszych 10 latach po menopauzie [41].

Estrogeny hamują resorpcję kości, chroniąc tym samym tkankę kostną. Hamują one wytwarzanie IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  stymulujących osteoklasty, jednocześnie pobudzają syntezę TGF- $\beta$ . Inne udokumentowane działania estrogenów to pobudzanie syntezy składników macierzy kostnej, zwiększenie syntezy kolagenu i białek niekolagenowych oraz stymulacja mineralizacji kości. Dodatkowo zwiększają liczbę receptorów dla witaminy D<sub>3</sub> na enterocytach, osteoblastach, monocytach i makrofagach [42]. Wpływają na wchłanianie i wydalanie wapnia z ustroju, poprzez wywieranie wpływu na parathormon, kalcytoninę oraz witaminę D. W osteoblastach zaobserwowano obecność receptorów estrogenowych. Receptory estrogenowe  $\alpha$  biorą udział w dojrzewaniu kości zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet, natomiast receptory  $\beta$  pełnią bardzo ważną rolę w utrzymaniu masy kostnej u kobiet będących w okresie menopauzy [6]. Szacuje się, że leczenie estrogenami zaraz po menopauzie może wpłynąć na obniżenie częstości złamań związanych z osteoporozą [43].

Za ochronne działanie estrogenów roślinnych na gęstość kości najprawdopodobniej odpowiada ich powinowactwo do receptorów estrogenowych  $\beta$ . Dzięki temu posiadają one zdolność hamowania osteoklastów oraz pobudzania osteoblastów [44]. Poza tym wpływają na działanie parathormonu, stymulują produkcję witaminy D w komórkach pozanerkowych [17] oraz wpływają na sekrecję insulinopodobnego czynnika wzrostu 1 (IGF-1), stymulującego syntezę kolagenu przez osteoblasty [2, 25]. Dodatkowo zwiększają syntezę fosfatazy alkalicznej, osteokalcyny oraz osteopontyny [45].

Sądzi się, że izoflawony działają silniej na kości beleczkowe niż korowe, co przyczynia się do ograniczenia ubytku masy kostnej szczególnie w okolicy kręgosłupa lędźwiowego [19]. W populacji azjatyckich kobiet, spożywających duże ilości fitoestrogenów, rzadziej obserwowane są pęknięcia kości biodrowej w porównaniu do kobiet rasy białej, rzadziej spożywających te związki [2, 25]. Wielu naukowców jest zgodnych, co do korzystnego działania fitoestrogenów na strukturę i metabolizm kości, jednak brak jest precyzyjnych danych, pozwalających uznać je za substytuty czy substancje leczące osteoporozę [46].

## PODSUMOWANIE

Zaletą preparatów zawierających fitoestrogeny jest skuteczność w łagodzeniu objawów menopauzy. Przeznaczone są dla kobiet o słabych lub umiarkowanych objawach oraz dla pacjentek, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania HTZ, jak również dla osób, które preferują terapię środkami naturalnymi. Autorzy powyższego rozważania uważają, że pacjentkom, które nie chcą lub z przyczyn medycznych nie mogą stosować HTZ, spożywanie pokarmów i suplementów zawierających fitoestrogeny może dać wiele korzyści, ale według aktualnej wiedzy nie może to stanowić jedynej terapii dla kobiet wymagających stosowania estrogenów.

Jednak nie można wykluczyć, że są to związki godne uwagi, a dokładne poznanie ich mechanizmów działania, byłoby potężnym narzędziem nie tylko w łagodzeniu przykrych dolegliwości menopauzy, ale również w profilaktyce wielu chorób.

## PIŚMIENNICTWO

- Liu JH, Gass ML. Management of the perimenopause. McGraw-Hill, New York 2006.
- Kraszewska O, Nynca A, Kamińska B, Ciereszko R. Fitoestrogeny. I. Występowanie, metabolizm i znaczenie biologiczne u samic. Postępy Biol Komórki. 2007;34(1):189–205.
- Budzianowski J. Naturalne i biotechnologicznie modyfikowane źródła estrogenów roślinnych. Nowiny Lek. 2005;74(4):542–545.
- Szczeklik A. Choroby wewnętrzne Stan wiedzy na rok 2010. Medycyna Praktyczna, Kraków 2010.
- Radzikowski C, Wietrzyk J, Gryniewicz G, Opolski A. Genisteina – izoflawonoid soi o zróżnicowanym mechanizmie działania – implikacje kliniczne w leczeniu i prewencji chorób nowotworowych. Postępy Hig Med Dośw. 2004;58:128–139.
- Gold EB, Crawford SL, Avis NE, et al. Factors Related to Age at Natural Menopause: Longitudinal Analyses From SWAN. Am J Epidemiol. 2013;178(1):70–83.
- Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. Maturitas. 2010;66:344–9.
- Pyżak B, Rymkiewicz-Kluczyńska B. Wpływ diety bogatej w Fitoestrogeny na steroidogenezę nadnerczową. Endokrynol Ped. 2006;4(17):63–66.
- American Herbal Pharmacopoeia and Therapeutic Compendium: Cimicifuga racemosa. Standard of Analysis, Quality Control, and Therapeutics 2002.
- Stokłosa-Kwarciańska H, Skrzypulec V, Rozmus-Warcholińska W. Czy fitoestrogeny zastąpią hormonalną terapię zastępczą? Ginekol Prakt. 2003;11:39–44.
- Zern TL, Wood RJ, Greene C et al. Grape polyphenols exert a cardioprotective effect in pre- and postmenopausal women by lowering plasma lipids and reducing oxidative stress. J Nutr. 2005;135(8):1911–1917.
- Khaodhiar L, Hope A, Ricciotti, Linglin Li, et al. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. Menopause. 2008;15(1): 125–132.
- Czupryńska K, Marchlewicz M, Wiszniewska B. Wpływ ksenoestrogenów na męski układ płciowy. Postępy Biol Komórki. 2007;34(2):317–333.
- Kurzer MS. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. Inflammopharmacol. 2008;16(5):227–229.
- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ et al. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. Maturitas. 1995;21(3):189–195.
- Nynca A, Kraszewska O, Słomczyńska M, Ciereszko R. Fitoestrogeny. II. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania w układzie rozrodczym samicy. Postępy Biol Komórki. 2007;34(1):207–222.
- Biernat J. Wpływ fitoestrogenów pokarmowych na organizm człowieka. Bromatologia. Chemia. Toksykol. 2008;4:947–948.
- Cimicifuga Extract BNO 1055: Summary of Pharmacological Data, Bionorica and Boehringer Ingelheim GmbH. 2002.
- Przysławski J, Nowak J. Assessing the intake of selected nutrients from food rations of menopausal women and andropausal men. Intake of energy and basic components. Pol J Food Nut Scien. 1999;49:125–134.
- Biela U. Czynniki determinujące wiek naturalnej menopauzy. Przegl Lek. 2002;59: 165–169.
- Tham DM, Gardner CD. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of clinical, epidemiological and mechanistic evidence. J Clin Endocrinol Metabol. 1998;83: 2223–2225.
- Stoll W. Phytoterapeutikum beeinflusst atrophisches Vaginalepithel: Doppelblindversuch Cimicifuga vs Oestrogenpräparat. Therapeutikum. 1987;1:23–31.
- Anderson JW, Johnstone BM, Ciiik Newel ML. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. New Engl J Med. 1995;333:276–282.
- Nowak A. Nasiona soi zwyczajnej – cenny surowiec dietetyczny i leczniczy. Kosmos. 2011;1–2(290-291):179-187.
- Kwiatkowska E. Fitoestrogeny sojowe w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. Postępy Fitoter. 2007;4:207–2011.
- Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, et al. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. Brit J Nut. 2003;89:607–616.
- Jungbauer A, Medjakovic S. Phytoestrogens and the metabolic syndrome. J Steroid Biochem Mol Biol. 2014;139:277–289.
- Licznarska B, Baer-Dubowska W. Intrakrynologia estrogenów a terapia i chemio prewencja w nowotworach piersi. Postępy Hig Med Dośw. 2010;64:220–230.
- Messina M, Gardner C, Barnes S. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. J Nut. 2002;132:547S–551S.
- Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? Mayo Clin Proc. 2000;75:1174–1184.
- Wiseman H. The therapeutic potential of phytoestrogens. Exp Opin Investig Drugs 2000;9:1829–1840.
- Su SJ, Yeh TM, Chuang WJ, et al. The novel targets for anti-angiogenesis of genistein on human cancer cells. Biochem Pharmacol. 2005;69(2):307–318.
- Rusin A, Krawczyk Z, Gryniewicz G, et al. Synthetic derivatives of genistein, their properties and possible applications. Acta Bioch Polonica. 2010;57:23–34.
- Tomaszewski J. Fitoestrogeny. In: Jakowicki JA (ed). Klimakterium, hormonalna terapia zastępcza. Poradnik Terapeutyczny. Biforium, Lublin 2001.
- Skalba P. Alternatywne sposoby leczenia kobiet w okresie peri- i pomenopauzalnym. Odżywianie, estrogeny roślinne, zioła. Opinie lekarzy na temat alternatywnych sposobów leczenia objawów peri- i pomenopauzalnych. In: Skalba P (ed). Hormonalna terapia zastępcza. PZWL, Warszawa 2002.
- Zalega J, Szostak-Węgierek D. Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy. Probl Hig Epidemiol. 2013;94(1):41–49.
- Farina HG, Pomies M, Alonso DF et al. Antitumor and antiangiogenic activity of soy isoflavone genistein in mouse models of melanoma and breast cancer. Oncol Rep. 2006;16:885–891.
- Tiulea C, Peev C, Brezovan D, et al. A comparison regarding antiproliferative action between soy total extract and genistein. Rom J Morphol Embryol. 2011;52(3):1065–1069.
- Zhong L, Wen L, Baoqing M et al. Caffeine Overcomes Genistein-Induced G2/M Cell Cycle Arrest in Breast Cancer Cells. Nutri Cancer. 2008;60(3):382–388.
- Das A, Banik NL, Ray SK. Flavonoids Activated Caspases for Apoptosis in Human Glioblastoma T98G and U87MG Cells But Not in Human Normal Astrocytes. Cancer 2010;116(1):164–176.
- Sobczuk A, Jabłoński E. Rola diety i wapnia w profilaktyce osteoporozy pomenopauzalnej. Przegląd Menopauz. 2005;2:48–52.
- Kwiatkowska E. Fitoestrogeny w zapobieganiu osteoporozie. Przegląd Menopauz. 2007;5:306–309.
- Ciszek-Doniec V. Osteoporoza. Hormonalna terapia zastępcza. PZWL, Warszawa 2002.
- Cassidy A. Potential risk and benefits of phytoestrogen rich diets. Inter J Vit Nut Res. 2003;73:120–126.
- Chiang SS, Pan TM. Beneficial effects of phytoestrogens and their metabolites produced by intestinal microflora on bone health, Microbiology and Biotechnology. 2013;97(4):1489–1500.
- Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. Curr Opin Clin Nut Metabol Care. 2004;7:649–658.

## ADRES DO KORESPONDENCJI

Aneta Koszowska

Zakład Profilaktyki Chorób Żywnościowo-zależnych  
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach  
ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom  
e-mail: aneta.koszowska@med.sum.edu.pl

Nadesłano: 23.08.2013

Zaakceptowano: 12.05.2015