

Wpływ produktów i preparatów z soi na problemy zdrowotne kobiet w okresie menopauzy w świetle randomizowanych badań klinicznych

(część 1.)

The effects of soy products and preparations on health issues of menopausal women in the light of randomized clinical studies (part 1)

Wiesław M. Kanadys

Ostatnio opublikowane wyniki dużych badań klinicznych HERS, WHI i Million Women Study wykazały oprócz znanych korzyści ze stosowania pomenopauzalnej terapii hormonalnej, zwiększone ryzyko kamicy żółciowej, żylniej choroby zakrzepowo-zatorowej, ostrych epizodów wieńcowych, udaru mózgowego, raka sutka. Położenie szczególnego nacisku na zagrożenia zdrowotne związane z długoterminową terapią, jak i tak już istniejący wśród kobiet strach przed nowotworami, szczególnie przed rakiem piersi, obawa przed wzrostem masy ciała, problem krwawień w trakcie terapii, spowodowało istotne zmniejszenie odsetka kobiet przyjmujących hormony płciowe. Znalazło to wyraz w zwiększonym zainteresowaniu różnymi terapiami uzupełniającymi i alternatywnymi. Dane epidemiologiczne wykazują, że u kobiet stosujących dietę bogatą w soję notuje się mniejsze ryzyko występowania objawów menopauzalnych, chorób sercowo-naczyniowych, raka sutka, osteoporozy. Przegląd ten przedstawia dane o wpływie preparatów z soi (białka sojowego i/lub izoflawonów zawartych w soi) na problemy zdrowotne okresu menopauzy w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych. Analiza danych może nastręczać szereg trudności z powodu różnic w badanych populacjach, różnych kryteriów włączania do badań, stosowania różnych preparatów sojowych, okresu trwania badania. Dane potwierdzają korzystny wpływ soi na częstość i ciężkość uderzeń gorąca, lecz tylko w części te korzyści są spowodowane podawaniem preparatów z soi per se, ponieważ w tych badaniach w grupie placebo również notowano duże korzyści. Wydaje się, że stosowanie soi i izoflawonów nie wpływa na procesy zanikowe w pochwie i na endometrium. Do chwili obecnej nie są dostępne wyniki randomizowanych badań kontrolowanych, oceniających wpływ preparatów z soi bogatych w izoflawony na tkankę gruczołu sutkowego. Sugeruje się ostrożność z wdrażaniem terapii sojowej u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór sutka

Słowa kluczowe: menopauza, soja, izoflawony, randomizowane badania kliniczne

(Przegląd Menopauzalny 2005; 3: 15–24)

Poradnia Ginekologiczno-Położnicza NZOZ Specjalistyka „Czechów” Sp. z o.o. w Lublinie;
kierownik Przychodni: lek. Danuta Loch-Kruk



Wystąpienie menopauzy, zjawiska fizjologicznego związanego ze stopniowym wygaszaniem czynności jajników, a w konsekwencji z deficytem krążących estrogenów wiąże się z pojawieniem wielu zaburzeń, które same w sobie, jak i nakładając się na przebieg istniejących już schorzeń, w dużym stopniu pogarszają jakość życia kobiet i związaną z tym zależność. Od wielu lat hormonalną terapię zastępczą (HTZ), głównie w formie substytucji estrogenowej, uznano za wzorcową metodę łagodzenia objawów naczynioruchowych [1] oraz zapobiegania atrofii układu moczowo-płciowego u kobiet w okresie około- i pomenopauzalnym [2]. Istnieją doniesienia o redukcji ryzyka osteoporozy [3], chorób układu sercowo-naczyniowego [4], oraz prawdopodobnie raka jelita grubego [5] i choroby Alzheimer'a [6].

Pomimo znanych krótko- jak i długofalowych korzyści ze stosowania HTZ, terapia ta jest tematem ciągłych kontrowersji [7]. Jej kontynuacja wśród większości kobiet nie przekracza 2 lat, co wskazuje, że przyczyny nie należy upatrywać w odległych w czasie objawach ubocznych. Głównym motywem przerwania HTZ jest strach przed nowotworami, szczególnie przed rakiem piersi, problem krwawień w trakcie terapii, obawa przed wzrostem masy ciała, niechęć do codziennego przyjmowania leku, wpływ otoczenia [8]. Ostatnio opublikowane wyniki dużych, randomizowanych badań HERS (*Estrogen/Progestin Replacement Study*) [9, 10], WHI (*Women's Health Initiative*) [11, 12] i MWS (*Million Women Study*) [13] wykazały oprócz znanych korzyści ze stosowania HTZ, zwiększone ryzyko kamicy żółciowej, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej, ostrych epizodów wieńcowych, udaru mózgowego, raka sutka.

Położenie szczególnego nacisku na zagrożenia zdrowotne związane z długoterminową terapią, przy dużym nagłośnieniu medialnym, spowodowało istotne zmniejszenie odsetka kobiet przyjmujących pomenopauzalną terapię hormonalną. W Stanach Zjednoczonych odnotowano spadek przepisywanych miesięcznie recept z 91 mln w roku 2001 do 57 mln w roku 2003, nadal istnieje tendencja spadkowa [14].

Znalazło to także wyraz w zmianie stanowisk różnych gremiów naukowych w rekomendacji HTZ dla kobiet w okresie menopauzy [15, 16], jak i w obserwowanym zwiększonym zainteresowaniu różnymi terapiami uzupełniającymi i alternatywnymi [17, 18]. Na rynku pojawiły się liczne preparaty z roślinnymi substancjami estrogenopodobnymi dostępnymi bez recept i reklamowanymi jako środki łagodzące objawy związane z menopauzą oraz zapobiegające chorobom krążenia, osteoporozie i nowotworom.

Badania epidemiologiczne wykazały, że częstość występowania objawów menopauzalnych wśród kobiet z Azji Wschodniej i Południowo-Wschodniej jest 3-krotnie niższa w porównaniu z kobietami z Ameryki Północnej i kobietami europejskimi [19]. Te różnice częściowo można wyjaśnić różnicami w stylu życia, masą ciała, dietą. Tradycyjna dieta jest bogata w soję i jej przetwo-

ry. Także rzadsze występowanie schorzeń sercowo-naczyniowych, osteoporozy, nowotworów estrogeno-zależnych wśród mieszkanki Azji oraz wegetarianek (odżywających się w dużym stopniu produktami sojowymi) niż w krajach zachodnich, sugeruje prawdopodobieństwo, że produkty i preparaty sojowe zawierające fitoestrogeny hamują ryzyko rozwoju tych chorób. Hipoteza ta jest tym bardziej interesująca, że zaobserwowano w Ameryce Północnej wyższy współczynnik zachorowalności na raka piersi u imigrantek z Japonii niż u kobiet mieszkających w Japonii. W dodatku stwierdzono, że kiedy migracja występowała w późnym okresie życia, to wskaźnik zachorowań na raka sutka był znacznie niższy niż w czasie migracji wczesnej [20, 21].

Produkty i preparaty sojowe – izoflawony

Soja (*Glycine max* [L.] Merrill; syn.: *Glycine hispida*, *Glycine soya*) jest rośliną jednoroczną z rodziny motylkowatych, będącą jednym z najbogatszych roślinnych źródeł białka i tłuszczu. Nasiona soi przerabia się na rozmaite produkty, takie jak mączka, śruta, olej, mleko, tofu, miso, tempeh, sosy i pasty sojowe. Młode strąki spożywa się jako warzywa.

Soja jest bogatym źródłem izoflawonów (Izof), substancji biologicznie czynnych, stanowiących podgrupę fitoestrogenów, o budowie i działaniu podobnym do estrogenów. Ogólnie biorąc artykuły żywnościowe z soi zawierają 1,2–3,3 mg izoflawonów/g suchej masy produktu; dokładna zawartość zależy od wielu czynników, jak rodzaj produktu sojowego, sposobu obróbki technologicznej i przygotowania do spożycia, terminu zbioru i geograficznego miejsca upraw [22]. Badania wykazały znaczne różnice w poziomie spożycia pomiędzy populacjami regionu azjatyckiego a pozostałymi grupami ludności – 25–40 mg/d wśród Azjatek a poniżej 1 mg/d wśród kobiet żyjących w USA [23].

Biotransformacja i metabolizm izoflawonów

W roślinach Izof występują pierwotnie w postaci nieaktywnych glikozydów, najczęściej 7-O- β -glukopiranozydów, estryfikowanych dodatkowo w części cukrowej resztą kwasu malonowego: daidzina, genistina, glicytina. Po spożyciu pod wpływem β -glikozydazy z flory jelitowej ulegają biotransformacji do aktywnych aglikonów: daidzeiny, genisteiny i glicyteiny (ryc. 1.) [24]. Należy tu zaznaczyć, że podobieństwo w pisowni i wymowie między formami nieaktywnymi i aktywnymi jest niefortunne i może być mylące. Przed absorpcją bakterie jelitowe mogą metabolizować aglikony flawonoidowe do wtórnych metabolitów, zwłaszcza genisteiny do p-etylofenolu, a daidzeiny do ekwolu i O-desmetylangolenzyny, wszystkie, które mogą również być absorbowane wykazując działanie biologiczne [25]. Po



absorpcji izoflawony podlegają biokoniugacji (glukonidacja lub siarczowanie) i mogą być badane w różnych płynach ustrojowych. Maksymalne stężenie w osoczu notuje się mniej więcej w 7. godz. po spożyciu. Poziom Izof pochodzenia dietetycznego wykazuje duże różnice, wynikające z indywidualnego metabolizmu, który zależy głównie od flory żołądkowo-jelitowej; dużą rolę odgrywa tu stosowanie antybiotyków, choroby jelit, płęć, jak i oddziaływanie takich czynników, jak tłuszcz pokarmowy, błonnik, białko, alkohol, a także różnych składników odżywczych. Po podaniu tej samej dawki daidzeiny stężenie oznaczonego w moczu ekwolu różniło się u poszczególnych osobników 100-krotnie. 0,4 do 8% spożytych Izof jest wydalanych z kałem [26].

Produkty przemiany fitoestrogenów wchodzą do krążenia ogólnego i wydalane są z moczem. Część wydzielona do żółci ulega recyrkulacji drogą krążenia jelitowo-wątrobowego lub jest wydalona z kałem [27, 28].

Biologiczne działanie preparatów sojowych – sugerowane mechanizmy

Mechanizmy oddziaływania Izof obecnych w białku sojowym na tkanki docelowe nie zostały ostatecznie wyjaśnione. Podobieństwo struktury chemicznej Izof do naturalnych estrogenów pozwala na wiązanie z receptorami estrogenowymi (ER) i powodować estrogenową odpowiedź tkankową. Izof mają większe (7-krotne) powinowactwo do ER β niż ER α , w porównaniu z 17 β -estradiolem [29]. Są sugestie, że poziom estrogenów w różnych tkankach docelowych może modulować odpowiedź komórkową na Izof. Przy wysokim poziomie estrogenów Izof działa jako antagonist receptoru estrogenowego (antyestrogen), zaś przy niskim jako agonista (estrogen) [30]. Badania *in vitro* na hodowlach komórek ludzkich wykazały, że względna aktywność estrogenowa genisteiny, w odniesieniu do estradiolu (100%), wynosi 0,084, daidzeiny 0,013, ekwolu 0,061 [31].

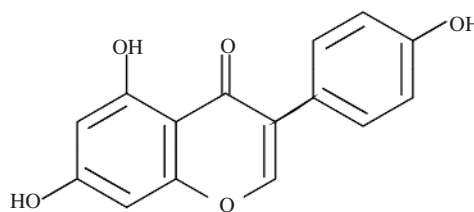
Oprócz wpływu na tkanki docelowe drogą receptorową (genomową), Izof mogą wywierać działanie bezpośrednie (pozagenomowe) na kanały jonowe z uruchomieniem wtórnego mesengera [32].

Nadal nie jest jasne, czy zdrowotny wpływ białka sojowego jest spowodowany składem aminokwasowym, niebiałkowym składnikiem, jakim są Izof, czy też kombinacją tych czynników.

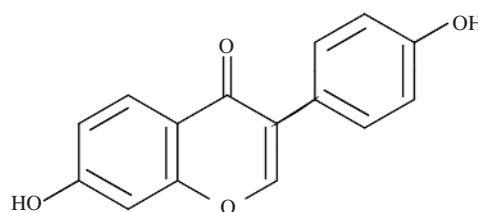
Na podstawie analizy literatury przedmiotu należy stwierdzić, że istnieje wiele sprzecznych doniesień, często wykluczających się wzajemnie, dotyczących działania preparatów sojowych na tkanki docelowe. Większość badań została oparta na hodowlach komórkowych i modelach zwierzęcych. Proponowanych jest wiele potencjalnych mechanizmów działań biologicznych produktów sojowych i/lub Izof [33–37]:

- działanie przeciwproliferacyjne;
- hamowanie kinazy tyrozynowej, DNA-topoizomerazy II;

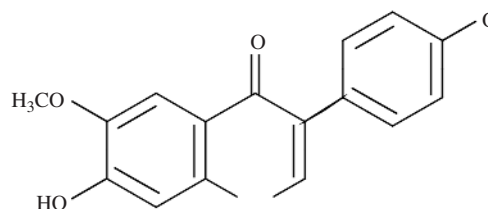
- hamowanie angiogenezy;
- hamowanie autofosforylacji receptora naskórkowego czynnika wzrostu (EGFR);



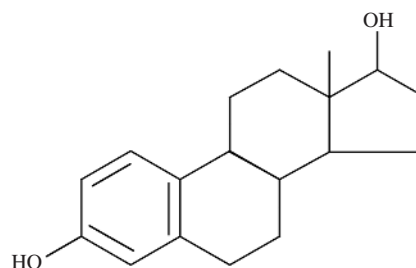
genisteina



daidzeina



glyciteina



17 β -estradiol

Ryc. 1. Struktura chemiczna izoflawonów i estrogenu naturalnego



- modulacja produkcji i biologicznej dostępności endogennych estrogenów i androgenów, co prowadzi do zmiany ekspozycji tkanek na ich wpływ;
- hamowanie aktywności dehydrogenazy 17 β -hydrokysteroidowej typ 1 i 2, aromatazy, sulfotransferazy i 5 α -reduktazy;
- stymulacja produkcji SHBG;
- zmiana profilu lipidowego (obniżenie LDL-C, TG);
- działanie antyoksydacyjne;
- hamowanie aktywacji i agregacji płytek krwi oraz regulacja wychwytu serotoniny płytowej;
- bezpośrednie działanie na reaktywność naczyń;
- hamowanie migracji i proliferacji mięśni gładkich naczyń;
- zmniejszenie ekspresji molekuł adhezyjnych – ICAM-1 i VCAM-1;
- promowanie mechanizmów stymulujących kościotworzenie;
- stymulacja produkcji IGF-1;
- obniżenie aktywności markerów biochemicznych obrót kostnego – deoksyrydoliny, pirydoliny, osteokalcyny, kostnej frakcji fosfatazy alkalicznej.

Wpływ preparatów sojowych na zaburzenia naczynioruchowe

Głównym celem stosowania preparatów sojowych przez kobiety w okresie peri- i postmenopauzalnym jest redukcja zaburzeń neurovegetatywnych. Wpływ preparatów sojowych na częstość występowania oraz nasilenie objawów wazomotorycznych (uderzenia gorąca i pocenie się) w porównaniu z grupą kontrolną *placebo* i/lub lekiem aktywnym, w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych ze ślepą próbą zestawiono w tab. I [38–58].

Analiza danych może nastroić wiele trudności, ze względu na możliwość niewłaściwego zestawienia badanych grup: różne kryteria włączania do badań (wiek wyjściowy kobiet, definicja menopauzy naturalnej, łączna analiza z menopauzą chirurgiczną, częstość występowania uderzeń gorąca); liczbę obserwowanych przypadków; stosowanie różnych preparatów – dieta sojowa [38–40, 50], izolowane białko z soi [41, 42, 45, 47, 48, 54], standaryzowany wyciąg z soi [44, 46, 49, 51, 55, 58] różniących się między sobą zawartością Izof (34–134 mg/d), genisteina [53, 57]; okres trwania badania (od 3 do 12 mies.), który sam w sobie ma znaczny wpływ na nasilenie objawów menopauzalnych.

Uzyskane wyniki nie są jednoznaczne. W badaniach, w których wykazano istotną statystycznie redukcję częstości występowania uderzeń gorąca podczas stosowania preparatów sojowych (~26–61%), obserwowano także znaczną redukcję nasilenia objawów w grupie kontrolnej (~10–36%) [39, 41, 44, 46, 49, 51, 53, 57, 58]. Podobne wyniki uzyskano w badaniach, w których notowano brak istotnych różnic między badanymi grupami. Nie wykazano także, aby stopień redukcji objawów wazomotorycz-

nych zależał od dawki Izof, zawartej w poszczególnych preparatach z soi.

Nie stwierdzono istotnych korzyści ze stosowania preparatów z soi u kobiet z rakiem sutka w celu zredukowania bardzo nasilonych objawów wazomotorycznych związanych z menopauzą, jak i z pooperacyjną chemioterapią i uzupełniającym leczeniem hormonalnym antyestrogenami [43, 52, 56]. Należy tu zaznaczyć, że bezpieczeństwo stosowania fitoestrogenów u kobiet z rakiem piersi jest nadal kontrowersyjne (patrz poniżej).

Podsumowując wyniki przedstawionych powyżej badań należy stwierdzić, że miejsce preparatów z soi w terapii objawów wazomotorycznych jest nadal niejasne. Dane potwierdzają korzystny wpływ soi i/lub Izof na częstość i ciężkość uderzeń gorąca, lecz tylko w części te korzyści są spowodowane podawaniem preparatów z soi *per se*, ponieważ w tych badaniach w grupie *placebo* również notowano duże korzyści.

Preparaty sojowe a zmiany atroficzne w pochwie

Postępujący deficyt estrogenów u kobiet po menopauzie prowadzi do występowania zmian zanikowych w pochwie. Obserwuje się stopniowe zmniejszenie grubości błony śluzowej, utratę wilgotności pochwy w wyniku zmniejszenia produkcji śluzu przez gruczoły błony śluzowej, wzrost pH i towarzyszący zanik fizjologicznej flory bakteryjnej. Zmiany te objawiają się uczuciem suchości, podrażnieniem, pieczeniem. Cytologicznym wykładnikiem zmian atroficznych jest obecność komórek przypodstawnych i przesunięcie indeksu dojrzałości w lewo. Indeks dojrzałości (MI – *maturition index*) określa odsetkowe proporcje między komórkami przypodstawnymi, pośrednimi i powierzchniowymi nabłonka pochwy.

W badaniu przeprowadzonym na grupie 58 kobiet po menopauzalnych Murkies i wsp. [38] zastosowali dietę wzbogaconą mąką sojową (ilość Izof brak danych) lub mąką pszenną (grupa kontrolna), w 12-tygodniowym cyklu obserwacyjnym i nie stwierdzili istotnych zmian MI w grupach, jak i pomiędzy badanymi grupami (P=0,88). Baird i wsp. [59] stosując dietę wzbogaconą produktami sojowymi (165 mg/d Izof) przez 4 tyg. zanotowali niewielki wzrost MI w grupie leczniczej, w porównaniu z nieznanym obniżeniem w grupie kontrolnej, przy braku istotnych różnic pomiędzy grupami (p=0,40). W badaniu Chiechi i wsp. [60] 187 kobiet w wieku po menopauzalnym randomizowano do trzech grup: dieta wzbogacona produktami z soi (20–30 mg/d Izof), hormonalna terapia zastępcza (HTZ) i kontrolna. W 6-miesięcznym badaniu wykazano statystycznie istotny wzrost wartości MI w grupie soi i HTZ, przy braku zmian w grupie kontrolnej.

W 12-tygodniowym badaniu z zastosowaniem izolowanego białka soi (34 mg/d Izof), które objęło 104 kobiety, Albertazzi i wsp. [61] nie zanotowali wzrostu MI



Tab. I. Wpływ produktów i preparatów z soi na intensywność objawów naczynioruchowych – przegląd randomizowanych badań klinicznych, układ badań chronologiczny

Badanie: Terapia (dawka izoflawonów/d)	Pacjentki: kryteria włączenia	Okres badania	Wyniki
Murkies i wsp. 1995 [38] Dieta wzbogacona soją (brak danych) <i>vs placebo</i>	58 kobiet, wiek 30–70 lat; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH >25 mIU/ml; >14 uderzeń gorąca w tyg.	12 tyg.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,82$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 40\%$, $p<0,001$) i <i>placebo</i> ($\downarrow 25\%$, $p<0,01$); brak istotnych różnic między grupami w redukcji objawów menopauzalnych ($p=0,9$)
Brzezinski i wsp. (1997) [39] Dieta wzbogacona soją (brak danych) <i>vs placebo</i>	143 kobiety, wiek 43–65 lat; menopauza chirurgiczna i naturalna (amenorrhoea >3 mies.), FSH >30 mIU/ml; >1 uderzenia gorąca dziennie	12 tyg.	Statystycznie znamienne różnice między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,004$); redukcja uderzeń gorąca w grupie soi ($\downarrow 54\%$, $p<0,05$) i grupie kontrolnej ($\downarrow 36\%$, ns); brak różnic w redukcji objawów menopauzalnych między grupami przy istotnej redukcji w grupach ($p<0,005$)
Dalais i wsp. (1998) [40] Dieta wzbogacona soją (52,6 mg) <i>vs</i> dieta z siemieniem lnianym <i>vs placebo</i>	52 kobiety, średnia wieku 54 lata; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH >30 mIU/ml; >14 uderzeń gorąca w tyg.	12 tyg.*	Brak analizy porównawczej; redukcja częstości uderzeń gorąca w każdej z grup, odpowiednio: $\downarrow 22\%$ (ns), $\downarrow 41\%$ ($p<0,009$), $\downarrow 51\%$ ($p<0,001$)
Albertazzi i wsp. (1998) [41] Izolowane białko (76 mg) <i>vs placebo</i>	104 kobiety, wiek 40–65 lat; menopauza chirurgiczna i naturalna (amenorrhoea ≥ 6 mies.), FSH >50 IU/l; ≥ 7 uderzeń gorąca dziennie	12 tyg.	Statystycznie znamienne różnice między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p<0,01$); redukcja częstości uderzeń gorąca w grupie soi ($\downarrow 44\%$, $p<0,05$) i <i>placebo</i> ($\downarrow 31\%$, $p<0,05$); brak zmian w redukcji objawów menopauzalnych
Washburn i wsp. (1999) [42] Izolowane białko (34 mg) – jedna dawka <i>vs</i> izolowane białko (34 mg) – dwie dawki <i>vs placebo</i>	51 kobiet, wiek 45–55 lat; amenorrhoea ≥ 3 mies.; ≥ 1 uderzenia gorąca dziennie	6 tyg.*	Brak istotnych różnic między badanymi grupami w redukcji częstości i ciężkości uderzeń gorąca; istotna redukcja ciężkości objawu ($p<0,01$) w grupie soi z dawką dzieloną <i>vs placebo</i>
Quella i wsp. (2000) [44] Standaryzowany wyciąg (150 mg) <i>vs placebo</i>	177 kobiet z rakiem sutka, wiek >18 lat; 78% przyjmujących tamoxifen; ≥ 10 uderzeń gorąca w tyg.	9 tyg.*	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,78$); w grupie <i>placebo</i> 36% kobiet miało o 1/2 mniej uderzeń gorąca w porównaniu z 24% w grupie soi ($p=0,01$)
Scambia i wsp. (2000) [44] Standaryzowany wyciąg (50 mg) <i>vs placebo</i> ; w 7. tyg. włączano CEE (0,625 mg/d); od 11. tyg. podawano tylko CEE (0,625 mg/d) z MPA (10 mg/d)	39 kobiet, wiek 29–63 lata; menopauza chirurgiczna, wczesna i naturalna (amenorrhoea ≥ 12 mies.)	12 tyg.	Po 6 tygodniach leczenia znamienne redukcja ($p<0,01$) tygodniowej średniej liczby uderzeń gorąca w grupie soi ($\downarrow 45\%$) <i>vs placebo</i> ($\downarrow 25\%$); dalsza redukcja objawów po dodaniu CE bez osiągnięcia poziomu istotności; wyciąg z soi nie modyfikował innych objawów menopauzalnych
Kotsopoulos i wsp. (2000) [45] Izolowane białko (118 mg) <i>vs placebo</i>	94 kobiety, wiek 50–75 lat; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH >20 IU/l; 80% łagodne uderzenia gorąca	3 mies.	Brak istotnych różnic między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,93$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 6\%$, ns) i <i>placebo</i> ($\downarrow 3\%$, ns); brak różnic w redukcji intensywności objawów menopauzalnych ($p=0,39$)
Upmalis i wsp. (2000) [46] Standaryzowany wyciąg (50 mg) <i>vs placebo</i>	117 kobiet, wiek >50 lat; amenorrhoea ≥ 6 mies., FSH ≥ 40 mIU/ml; ≥ 5 uderzeń gorąca dziennie	12 tyg.	Statystycznie znamienne różnice między grupami w redukcji ciężkości uderzeń gorąca ($p=0,01$) przy braku różnicy w redukcji liczby uderzeń ($p=0,078$); istotna redukcja liczby i ciężkości uderzeń w grupie soi ($\downarrow 26\%$, $p<0,05$) i <i>placebo</i> ($\downarrow 19\%$, $p<0,05$)



cd. tab. I.

Germain i wsp. (2001) [47] Izolowane białko (80,4 mg) vs izolowane białko (4,4 mg) vs placebo	69 kobiet, wiek 42–62 lata; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH ≥ 30 IU/l; ≥ 10 uderzeń gorąca w tyg.	24 tyg.	Brak istotnych różnic między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,18$); redukcja częstości i ciężkości uderzeń gorąca w badanych grupach (odpowiednio, $\downarrow 58\%$, $\downarrow 41\%$, $\downarrow 43\%$; $p < 0,001$)
Knight i wsp. (2001) [48] Izolowane białko (134 mg) vs placebo	24 kobiety, wiek 40–65 lat; menopauza chirurgiczna i naturalna (amenorrhoea ≥ 6 mies.), FSH > 40 IU/l; ≥ 3 uderzeń gorąca dziennie	12 tyg.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,32$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 43\%$; $p < 0,05$) i placebo ($\downarrow 20\%$; $p < 0,05$)
Han i wsp. (2002) [49] Standaryzowany wyciąg vs placebo	80 kobiet, wiek 45–55 lat; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH > 25 IU/l; uderzenia gorąca	4 mies.	Statystycznie znamienne różnica między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p < 0,01$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 27\%$, $p < 0,01$) i placebo ($\downarrow 1\%$, ns);
Balk i wsp. (2002) [50] Dieta wzbogacona soją (100 mg) vs placebo	27 kobiet, średnia wieku 55 lat; menopauza chirurgiczna, wczesna i naturalna (amenorrhoea ≥ 12 mies.)	6 mies.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,34$); redukcja ciężkości uderzeń w grupie soi ($\downarrow 34\%$, $p=0,059$) i placebo ($\downarrow 60\%$, $p=0,014$); brak różnic w redukcji objawów" menopauzalnych
Drapier Faure i wsp. (2002) [51] Standaryzowany wyciąg (70 mg) vs placebo	75 kobiet, średnia wieku 53 lata menopauza chirurgiczna i naturalna (amenorrhoea ≥ 6 mies.), FSH > 40 IU/l; ≥ 7 uderzeń gorąca dziennie	16 tyg.	Statystycznie znamienne różnica między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p < 0,01$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 61\%$, $p < 0,05$) i placebo ($\downarrow 21\%$, $p < 0,05$); istotna redukcja między grupami objawów menopauzalnych ($p < 0,01$)
Van Patten i wsp. (2002) [52] Dieta wzbogacona soją (90 mg) vs placebo	157 kobiet z rakiem sutka, średnia wieku 55 lat; amenorrhoea ≥ 12 mies.; ~ 7 uderzeń gorąca dziennie	12 tyg.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca; redukcja częstości i ciężkości uderzeń w grupie soi ($\downarrow 25\%$, $p < 0,05$) i placebo ($\downarrow 34\%$, $p < 0,05$)
Sammartino i wsp. (2003) [53] Genisteina (36 mg) vs placebo	70 kobiet, średnia wieku 52 lata; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH > 40 IU/l; ≥ 7 uderzeń gorąca dziennie	12 mies.	Statystycznie znamienne różnica między grupami w redukcji częstości i ciężkości uderzeń gorąca ($p < 0,05$); redukcja częstości i ciężkości objawu w grupie leczniczej ($p < 0,05$)
Burke i wsp. (2003) [54] Izolowane białko (58 mg) vs izolowane białko (40 mg) vs kontrola (≤ 4 mg)	241 kobiet, wiek 45–55 lat; amenorrhoea > 3 mies.; ≥ 1 uderzenia gorąca dziennie	24 mies.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,10$); istotna redukcja objawów naczynioruchowych w grupach ($p < 0,001$)
Penotti i wsp. (2003) [55] Standaryzowany wyciąg (72 mg) vs placebo	62 kobiety, wiek 45–60 lat; amenorrhoea ≥ 6 mies., FSH – b.d.; ≥ 7 uderzeń gorąca dziennie	6 mies.	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca; istotna redukcja uderzeń w obu grupach pod koniec 1 mies. ($\downarrow 40\%$, $p < 0,05$), nieznaczne obniżenie w kolejnych mies.
Nikander i wsp. (2003) [56] Standaryzowany wyciąg (114 mg) vs placebo	62 kobiety z rakiem sutka, wiek 35–69 lat; FSH > 30 IU/l; objawy naczynioruchowe	3 mies.*	Brak istotnej różnicy między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p=0,47$); redukcja uderzeń w grupie soi ($\downarrow 10\%$, $p=0,235$) i placebo ($\downarrow 14\%$, $p=0,006$); brak różnicy między grupami w redukcji objawów menopauzalnych ($p=0,99$)
Crisafulli i wsp. (2004) [57] Genisteina (36 mg) vs E_2 (1 mg) + NETA (0,5 mg) vs placebo	90 kobiet, wieku 47–57 lat; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH > 50 IU/l; ≥ 5 uderzeń gorąca dziennie	12 mies.	W porównaniu z placebo statystycznie znamienne redukcja częstości uderzeń gorąca w grupie genisteiny ($\downarrow 24\%$, $p < 0,01$) i w grupie HTZ ($\downarrow 54\%$, $p < 0,001$)
Nahas i wsp. (2004) [58] Standaryzowany wyciąg (60 mg) vs placebo	50 kobiet, średnia wieku 53 lata; amenorrhoea ≥ 12 mies., FSH > 40 IU/l; uderzenia gorąca	6 mies.	Statystycznie znamienne różnica między grupami w redukcji częstości uderzeń gorąca ($p < 0,05$); redukcja uderzeń gorąca w grupie soi ($\downarrow 44\%$, $p < 0,05$) i placebo ($\downarrow 10\%$, ns)

CE – estrogeny skoniugowane, E_2 – 17 β -estradiol; FSH – hormon dojrzewania pęcherzyków, HTZ – hormonalna terapia zastępcza; MPA – octan medroksyprogesteronu, NETA – octan noretisteronu; ns – różnica statystycznie nieistotna, * – badanie ze skrzyżowaniem grup (czas trwania fazy badawczej)



w grupie leczniczej, jakkolwiek zaobserwowali istotny wzrost w grupie kontrolnej – kazeina ($p < 0,05$). Knight i wsp. [48] w badaniu o podobnym okresie badawczym, obejmującym 24 kobiety wykazali wzrost MI (~25%) w grupie przyjmujących izolowane białko soi zawierające 134,4 mg/d Izof i w grupie kontrolnej (kazeina), jednak statystycznie nieistotny, przy braku różnic pomiędzy grupami. W badaniu randomizowanym ze skrzyżowaniem grup z 14-tygodniową fazą badawczą Duncan i wsp. [62] podawali 18 kobietom po menopauzie izolowane białko soi zawierające ~7,1 mg/d Izof (grupa kontrolna), ~65,6 mg/d Izof (grupa z niską zawartością) i ~132,6 mg/d Izof (grupa z wysoką zawartością). Autorzy nie wykazali statystycznie istotnej zmiany MI po wpływie izoflawonów i/lub białka z soi.

Oceniając wpływ standaryzowanego wyciągu z soi (50 mg/d Izof) na nabłonek pochwy u 117 kobiet pomenopauzalnych przez 12 tyg., Upmalis i wsp. [46] nie stwierdzili istotnej statystycznie poprawy MI i pH, jakkolwiek zanotowali w obu grupach obniżenie odsetka komórek przypodstawnych i wzrost komórek powierzchniowych. Nahas i wsp. [50] w badaniu 6-miesięcznym przeprowadzonym na grupie 50 kobiet zastosowali standaryzowany wyciąg z soi (60 mg/d Izof) lub *placebo*. Średnia wartość MI pozostawała niezmienną w grupie soi, zaś w *placebo* była znamienne obniżona w porównaniu z wartościami wyjściowymi ($p < 0,05$). W badaniu Scambia i wsp. [44] 39 kobiet po menopauzie naturalnej i chirurgicznej losowo przydzielono do grupy otrzymującej standaryzowany wyciąg z soi (50 mg/d Izof) lub *placebo*; w 7. tyg. w obu grupach dodawano CEE w dawce 0,625 mg/d; od 11. do 14. tyg. podawano wyłącznie CEE (0,625 mg/d) z MPA (10 mg/d). Wartość MI pozostawała bez zmian w przebiegu badania. Wstawka estrogenowa powodowała wzrost indeksu w obu grupach.

Brzezinski i wsp. [39] oceniając wpływ diety wzbogaconej produktami sojowymi, stosowanej przez 12 tyg., na odczucia suchości pochwy u 58 kobiet po menopauzie, stwierdzili statystycznie znamiennej redukcję nasilenia objawu w grupie soi, w porównaniu z *placebo* ($p = 0,005$). Również Kotsopoulos i wsp. [45] podając izolowane białko z soi zawierające 118 mg/d Izof przez 3 mies. zanotowali istotne obniżenie stopnia nasilenia suchości pochwy w grupie soi ($p = 0,01$), chociaż nie była to różnica istotna w porównaniu z *placebo* ($p = 0,1$). W badaniu z zastosowaniem przez 24 tyg. 69 kobietom pomenopauzalnym izolowanego białka z soi z różną zawartością Izof (80,4 mg/d i 4,4 mg/d) i *placebo* Germain i wsp. [47] wykazali istotną poprawę we wszystkich grupach badanych, przy braku znamienych różnic między grupami. Balk i wsp. [50] podczas 24-tygodniowej obserwacji 27 kobiet będących na diecie bogatosojowej (100 mg/d Izof) nie stwierdzili istotnych różnic między grupami w odczuciu suchości pochwy, równocześnie stopień nasilenia był mniejszy w grupie *placebo*.

Powyższe dane wyraźnie wykazują brak istotnych korzyści ze stosowania preparatów z soi u kobiet

w okresie pomenopauzalnym z procesami atroficznymi w pochwie i związanymi z nimi dolegliwościami.

Wpływ preparatów z soi na błonę śluzową macicy

Przegląd randomizowanych badań klinicznych dotyczących wpływu preparatów z soi na endometrium przedstawiono w tab. II. W przeważającej większości badania oceniające ultrasonograficznie [44, 46, 49, 53, 55, 58, 63] lub histopatologicznie [50, 62] błonę śluzową macicy nie wykazywały istotnego wpływu soi na endometrium, w porównaniu z wynikami przed rozpoczęciem leczenia, jak i z grupą kontrolną.

Wyniki powyższych badań mogą sugerować brak wpływu preparatów z soi na błonę śluzową macicy lub ich działanie antyproliferacyjne.

Ostatnio Unfer i wsp. [64] przedstawili wyniki randomizowanego badania, podwójnie zaslepionego, przeprowadzonego na grupie 376 kobiet po menopauzie z zastosowaniem tabletek ze standaryzowanym wyciągiem z soi (150 mg/d Izof) lub *placebo*. Ocena histopatologiczna materiału uzyskanego z biopsji aspiracyjnej błony śluzowej macicy wykazała po 5 latach 6 przypadków (3,8%) rozrostu gruczolowego endometrium (5 prostych i 1 złożony) w grupie soi i żadnego przypadku w grupie kontrolnej (różnice pomiędzy grupami statystycznie znamienne; $p < 0,05$). Autorzy uważają, że długoterminowe stosowanie fitoestrogenów sojowych może być związane ze zwiększonym ryzykiem występowania zmian rozrostowych błony śluzowej macicy.

Murray i wsp. [65] stosowali losowo izolowane białko z soi (120 mg/d Izof) lub *placebo* u 38 kobiet w okresie pomenopauzalnym, przyjmujących doustnie 0,5 lub 1,0 mg/d estradiolu zmikronizowanego. Po 6-miesięcznej obserwacji ocena histopatologiczna błony śluzowej macicy wykazała po 4 przypadki hiperplazji endometrium w każdej z grup, przy braku istotnych różnic między grupami. W podsumowaniu tego badania pilotującego autorzy stwierdzili, że izolowane białko sojowe z Izof nie zapobiega rozrostowi endometrium indukowanemu estrogenami.

Wpływ preparatów z soi na tkankę gruczołu sutkowego

Do chwili obecnej nie są dostępne wyniki randomizowanych badań klinicznych, oceniających wpływ preparatów z soi bogatych w Izof na tkankę gruczołu sutkowego.

Badania wśród ludzi ograniczone są do obserwacyjnych badań kohortowych i badań kliniczno-kontrolnych [37]. Lee i wsp. [66] i inni [67–70] wykazali obniżanie się ryzyka raka sutka, związane z wysoką podażą produktów sojowych. Yuan i wsp. [71] i inni [72, 73] nie stwierdzili żadnego istotnego związku między stosowaniem diety bogatosojowej a ryzykiem raka. Brak jest da-



Tab. II. Wpływ produktów i preparatów z soi na błonę śluzową macicy – przegląd randomizowanych badań klinicznych, układ badań chronologiczny

Badanie: Terapia (dawka izoflawonów/d)	Pacjentki wiek (l)*	Okres badania	Ocena ultrasonograficzna	Ocena histopatologiczna
Duncan i wsp. (1999) [62] Izolowane białko (~132 mg) vs izolowane białko (~65 mg) vs izolowane białko (~7 mg)	14 56,9	14 tyg.**		Biopsja porównawcza: u 8 kobiet zmiany atroficzne, u 4 zmiany proliferacyjne i u 2 wyjściowo zmiany proliferacyjne, a końcowo zmiany atroficzne
Scambia i wsp. (2000) [44] Standaryzowany wyciąg (50 mg) vs placebo; w 7. tyg. włączano CEE (0,625 mg/d); od 11. tyg. podawano tylko CEE (0,625 mg/d) z MPA (10 mg/d)	39 53,5	12 tyg.	Brak wpływu na grubość endometrium i indeks pulsacji w naczyniach macicy; włączenie estrogenów powodowało wzrost indeksu pulsacji	
Upmalis i wsp. (2000) [46] Standaryzowany wyciąg (50 mg) vs placebo	177 54,6	24 tyg.	Brak istotnych różnic między grupami – średnia wyjściowa grubość endometrium 3,5 mm w gr. soi i 3,7 mm w placebo; średnia 3,6 mm w końcowym badaniu w obu grupach	
Chiechi i wsp. (2002) [63] Dieta wzbogacona soją (20–30 mg) vs hormonalna terapia zastępcza (HTZ) vs placebo	187 53,4	6 mies.	Obniżenie grubości endometrium w gr. soi (średnio –0,5 mm), istotny wzrost w gr. HTZ (średnio 1,4 mm; p<0,05)	
Han i wsp. (2002) [49] Standaryzowany wyciąg (100 mg) vs placebo	80 48,5	4 mies.	Brak istotnych różnic między grupami – obniżenie grubości endometrium w gr. soi (średnio –0,2 mm), w placebo bzm	
Balk i wsp. (2002) [50] Dieta wzbogacona soją (100 mg) vs placebo	27 57,4	6 mies.		Wszystkie końcowe biopsje aspiracyjne wykazały endometrium atroficzne
Sammartino i wsp. (2003) [53] Genisteina (36 mg) vs placebo	70 51,8	12 mies.	Brak różnic w grubości endometrium w grupach, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak i między grupami	Biopsja u 2 kobiet w grupie leczonej i u 1 kobiety w placebo wykazała zmiany proliferacyjne (w USG grubość > 5 mm)
Penotti i wsp. (2003) [55] Standaryzowany wyciąg (36 mg) vs placebo	62 52,5	6 mies.	Brak różnic w grubości endometrium w grupach, w porównaniu z wartościami wyjściowymi, jak i między grupami	
Murray i wsp. (2003) [64] E ₂ (0,5 mg) + izolowane białko (120 mg) vs E ₂ (1 mg) + izolowane białko (120 mg) vs E ₂ (0,5 mg) + placebo vs E ₂ (1 mg) + placebo	38 54,8	6 mies.	Statystycznie istotny wzrost grubości endometrium we wszystkich grupach, przy obserwowanym mniejszym trendzie w gr. soi; żadnych różnic między grupami	Po 4 przypadki rozrostu gruczołowego endometrium w każdej z czterech grup; brak istotnych różnic między grupami
Unfer i wsp. (2004) [65] Standaryzowany wyciąg (150 mg) vs placebo	376 49,5	5 lat		6 przypadków rozrostu gruczołowego endometrium (3,37%) i 5 przypadków endometrium proliferacyjnego (3,2%) w gr. soi, w porównaniu z placebo (p<0,05)
Crisafulli i wsp. (2004) [57] Genisteina (54 mg) vs E ₂ (1 mg) + NETA (0,5 mg) vs placebo	90 52	12 mies.	Brak istotnych zmian średniej grubości endometrium; u 3 kobiet w gr. genisteiny i placebo i 2 w gr. HTZ grubość >5 mm	Nie stwierdzono stymulacji endometrium
Nahas i wsp. (2004) [58] Standaryzowany wyciąg (60 mg) vs placebo	50 53,3	12 mies.	Brak zmian średnich wartości grubości endometrium; 3 przypadki krwawienia (2 w gr. leczonej i 1 w gr. placebo) z grubością endometrium >5 mm	2 przypadki endometrium atroficznego i 1 polip endometrialny

* – średnia wieku, ** – badanie randomizowane ze skrzyżowaniem grup z fazą badawczą 14-tygodniową



nych epidemiologicznych sugerujących, że Izof mogą wzmacniać rozwój raka sutka.

Ostatnio szczególną uwagę zwrócono na stosowanie soi przez kobiety leczone tamoksyfenem z powodu raka sutka, zwłaszcza w celu zredukowania uciążliwych objawów wazomotorycznych, w związku z możliwością, że Izof mogą obniżać korzyści osiągane dzięki podawaniu tego leku. W badaniach przedklinicznych stwierdzono, że stężenia Izof poniżej 10 $\mu\text{mol/L}$ może stymulować wzrost nowotworów i działać przeciwnie do działa-

nia przeciwnowotworowego tamoksyfenu, szczególnie przy niskim poziomie endogennego estrogeny. Przeciwnie, Izof hamują wzrost nowotworów piersi i wzmacniają przeciwnowotworowe działanie tamoksyfenu przy stężeniach powyżej 10 $\mu\text{mol/L}$ [74]. U ludzi, po przewlekłej lub intensywnej podaży Izof stężenie ich w surowicy osiąga dużo mniejsze wartości niż 10 $\mu\text{mol/L}$ [52]. Sugeruje się ostrożność z wdrażaniem terapii sojowej u kobiet obciążonych wysokim ryzykiem zachorowania na nowotwór sutka [75].

Summary

Recent published large trials of HERS, WHI, and Million Women Study showed increased risk of cholelithiasis, venous thromboembolic events, coronary events, stroke, breast cancer besides known benefits of postmenopausal hormone therapy. Putting special emphasis on health hazard associating with long term therapy, as well as fear of neoplasms, especially breast cancer, fear of weight gain, problem of irregular bleeding during therapy caused significant reduce of percentage of sex hormones users. It found expression in increased concern of complementary and alternative therapy. Epidemiologic data indicated, that women ingesting high amounts of soy products had less cardiovascular disease, breast and uterine cancer and menopausal symptoms. Author presents articles about the effect of soy preparations (soy protein and/or isoflavones extracts) on health issues of menopause, leaning on randomized clinical studies. However data are often conflicting and difficult to analyze because of variations in studied populations, inclusion criteria, soy products used, duration of study. Data support a benefit of soy and isoflavones on hot flash frequency and severity, but only a small part of this benefit is due to soy preparations per se because in these studies the placebo group also reports a large benefit. Use of soy and/or isoflavones does not seem to affect on atrophic vaginitis and on endometrium. At present there is lack of randomized, controlled trials examining the effects of soy and isoflavones on breast glandular tissue. Caution should be exercised with initiating soy therapy among women with increased risk of breast cancer.

Key words: menopause, soy, isoflavones, randomized controlled trials

Piśmiennictwo

1. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes. Scientific review. JAMA 2004; 291: 1610-20.
2. Stachowiak G, Jędrzejczyk S, Połać I i wsp. Atrofia narządów moczowo-płciowych u kobiet po menopauzie. Prz Menopauz 2003; 2 (5): 48-51.
3. Wells G, Tugwell P, Shea B, et al. Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. Endocr Rev 2002; 23: 529-39.
4. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, et al. For the Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. Ann Intern Med 2001; 135: 939-53.
5. La Vecchia C, Brinton LA, McTiernan A. Menopause, hormone replacement therapy and cancer. Maturitas 2001; 39: 97-115.
6. Kanadys WM. Neurologiczne aspekty menopauzy – wpływ wdrożonej hormonalnej terapii zastępczej. I. Zaburzenia neurodegeneracyjne. Prz Menopauz 2003; 2 (3): 20-6.
7. Kanadys WM. Hormonalna terapia zastępcza – terapia ciągłych kontrowersji. Prz Menopauz 2004; 3 (2): 30-8.
8. Karakoc B, Erenus M. Compliance considerations with hormone replacement therapy. Menopause 1998; 5: 102-6.
9. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. For the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. JAMA 1998; 280: 605-13.
10. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. For the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study Follow-up (HERS II). JAMA 2002; 288: 49-57.
11. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002; 288: 321-33.
12. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 1701-12.
13. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. Lancet 2003; 362: 419-27.
14. Hersch AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and responses to recent evidence. JAMA 2004; 291: 47-53.
15. Wprowadzenie do Rekomendacji Zarządu Głównego PTG w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej (Stan wiedzy na dzień 10.07.2004 r. – prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński). Prz Menopauz 2004; 3 (4): 6-9.
16. Naftolin F, Schneider HP, Sturdee DW. Executive Committee of the International Menopause Society. Guidelines for the hormone treatment of women in the menopausal transition and beyond. Climacteric 2004; 7: 8-11.
17. Kass-Annese B. Alternative therapies for menopause. Clin Obstet Gynecol 2000; 43: 162-83.
18. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. Ann Intern Med 2002; 137: 805-13.
19. Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, et al. Climacteric and menopause in seven south-east Asian countries. Maturitas 1994; 19: 157-76.
20. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. J Nat Cancer Inst 1993; 85: 1819-27.



21. Stanford JL, Herrinton LJ, Schwartz SM, Weiss NS. *Breast cancer incidence in Asian migrants to the United States and their descendants*. *Epidemiology* 1995; 6: 181-3.
22. Wang HJ, Murphy PA. *Isoflavone composition of American and Japanese soybeans in Iowa: effects of variety, crop year, and location*. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 1674-7.
23. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, et al. *Intake of dietary phytoestrogens is low in post-menopausal women in the United States: the Framingham study*. *J Nutr* 2001; 131: 1826-32.
24. Setchell KD. *Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones*. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1333S-46S.
25. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. *Phyto-oestrogens*. *Best Practice & Res Clin Endocrinol Metab* 2003; 17: 253-71.
26. Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, et al. *Pharmacokinetics of soybean isoflavonoids in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako)*. *J Nutr* 1998; 128: 1710-5.
27. Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, et al. *Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG)*. *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1135-44.
28. Albertazzi P, Purdie DW. *The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence*. *Maturitas* 2002; 42: 173-85.
29. Kuiper GG, Carlson B, Grandien K, et al. *Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β* . *Endocrinology* 1997; 138: 863-70.
30. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. *Phytoestrogens*. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 297-303.
31. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Guripide E. *In vitro bioassays on nonsteroidal phytoestrogens*. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 399-405.
32. Migliaccio S, Anderson JJB. *Isoflavones and skeletal health: are these molecules ready for clinical application?* *Osteoporos Int* 2003; 14: 361-8.
33. Arjmandi BH, Smith BJ. *Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action*. *J Nutr Biochem* 2002; 13: 130-7.
34. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. *Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms*. *Am J Clin Nutr* 1998; 68 (suppl): 1390S-3S.
35. Wroblewski Lissin L, Cooke JP. *Phytoestrogens and cardiovascular health*. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1403-10.
36. Strauss L, Santti R, Saarinen N, et al. *Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease*. *Toxicol Lett* 1998; 102-103: 349-54.
37. Mishra SI, Vivian Dickerson V, Najm W. *Phytoestrogens and Breast Cancer Prevention: What Is the Evidence?* *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: S66-S70.
38. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, et al. *Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat*. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
39. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, et al. *Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women*. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
40. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. *Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women*. *Climacteric* 1998; 1: 124-9.
41. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, et al. *The effect of dietary soy supplementation on hot flashes*. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
42. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. *Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women*. *Menopause* 1999; 6: 7-13.
43. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, et al. *Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group Trial*. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068-74.
44. Scambia G, Mango D, Signorelli PG, et al. *Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study*. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
45. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, et al. *The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women*. *Climacteric* 2000; 3: 161-7.
46. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. *Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study*. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
47. Germain AS, Peterson CT, Robinson JG, Aleker L. *Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment*. *Menopause* 2001; 8: 17-26.
48. 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.
49. Han KK, Soares JM, Haidar MA, et al. *Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms*. *Obstet Gynecol* 2002; 99: 389-94.
50. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, et al. *A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium*. *J Soc Gynecol Invest* 2002; 9: 238-42.
51. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. *Extract of a standardized soy extract on hot flashes: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study*. *Menopause* 2002; 9: 329-34.
52. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, et al. *Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.
53. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato AB, et al. *Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation*. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17: 45-9.
54. Burke GL, Legault C, Anthony M, et al. *Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study*. *Menopause* 2003; 10: 147-53.
55. Penotti M, Fabio E, Modena AB, et al. *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.
56. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, et al. *A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients*. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 1213-20.
57. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. *Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study*. *Menopause* 2004; 11 (4): 400-4.
58. Nahas EP, Neto JN, De Luca L, et al. *Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy*. *Maturitas* 2004; 48: 372-80.
59. Baird DD, Umbach DM, Lansdel L, et al. *Dietary intervention study to assess estrogenicity dietary soy among postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1685-95.
60. Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, et al. *The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial*. *Maturitas* 2003; 45: 241-6.
61. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, et al. *Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels*. *Obstet Gynecol* 1999; 94: 229-31.
62. Duncan AM, Underhill KEW, Xu X, et al. *Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women*. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3479-84.
63. Chiechi LM, Secreto G, Vimercati A, et al. *The effects of a soy rich diet on serum lipids: the Menfis randomized trial*. *Maturitas* 2002; 41: 97-104.
64. Unfer V, Casini ML, Costabile L, et al. *Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. *Fertil Steril* 2004; 82: 145-8.
65. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, et al. *Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial*. *Menopause* 2003; 10: 456-64.
66. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, et al. *Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore*. *Lancet* 1991; 337: 1197-200.
67. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, et al. *A large-scale, hospital based case-control study of risk factors of breast cancer according to menopausal status*. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 146-54.
68. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, et al. *Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 901-6.
69. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, et al. *Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer*. *Lancet* 1997; 350: 990-4.
70. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, et al. *Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 35-40.
71. Yuan JM, Wang QS, Ross RK, et al. *Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China*. *Br J Cancer* 1995; 71: 1353-8.
72. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, et al. *Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan*. *Brit J Cancer* 1999; 81: 1248-56.
73. Keinan-Boker L, van Der Schouw YT, Grobbee DE, et al. *Dietary phytoestrogens and breast cancer risk*. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 282-8.
74. de Lemos ML. *Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast cancer growth*. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1118-21.
75. de Lemos ML. *Safety issues of soy phytoestrogens in breast cancer patient*. *J Clin Oncol* 2002; 20: 3040-1.

Adres do korespondencji

dr n. med. **Wiesław Kanadyś**
 ul. Lesztyckiego 6 m. 49
 20-861 Lublin
 e-mail: wieslaw.kanadyś@wp.pl

