

Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów (Soyfem®) u kobiet po menopauzie

The safety and tolerance of isoflavones (Soyfem®) administration in postmenopausal women

Drews Krzysztof¹, Seremak-Mrozikiewicz Agnieszka¹, Puk Ewa², Kaluba-Skotarczak Agnieszka¹, Malec Magdalena², Kazikowska Agnieszka²

¹Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety, Katedra Perinatologii i Ginekologii Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Biofarm Sp. z o.o., Poznań,

Streszczenie

Cel pracy: Ocena bezpieczeństwa i tolerancji stosowania preparatu Soyfem® w okresie po menopauzie.

Materiał i metoda: Badaniem objęto grupę 555 kobiet w okresie po menopauzie (3 miesiące obserwacji), z czego badanie ukończyło 169 pacjentek (12 miesięcy obserwacji). Preparat Soyfem® podawano 2 razy dziennie po 1 lub 2 tabletki w zależności od nasilenia objawów. W czasie każdej z tych wizyt odnotowywano rodzaj oraz nasilenie objawów niepożądanych podawanych przez pacjentki.

Wyniki: Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w pierwszych 3 miesiącach obserwacji, wszystkie miały charakter przemijający. Ogółem w grupie 555 pacjentek zaobserwowano działania niepożądane u 70 kobiet (12,6%). Najczęściej były to zaburzenia ze strony układu pokarmowego tj. zgaga, bóle brzucha, nudności, zaparcia, biegunki, brak apetytu oraz wzdęcia (4,3% kobiet). Inne według częstości pojawiania się to: plamienia, bóle głowy, tkliwość i bolesność piersi oraz suchość śluzówek.

Wnioski: W naszym badaniu wskazaliśmy, że izoflawony stosowane w okresie po menopauzie są bezpieczne i dobrze tolerowane. Przy zastosowaniu mniejszych dawek najczęściej obserwowano ostre napady bólów głowy o charakterze migrenowym, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz pojawianie się alergii skórnych. Jednakże bezpośredni wpływ estrogenów roślinnych powinien być rozważany w kontekście zwyczajów pokarmowych w danej populacji i może być odmienny w zależności od wpływu czynników genetycznych i środowiskowych.

Słowa kluczowe: **menopauza – powikłania / izoflawony – stosowanie lecznicze / przekwitanie – wpływ środków chemicznych / fitoterpia / fitoestrogeny – stosowanie lecznicze / bezpieczeństwo / tolerancja /**

Adres do korespondencji:

Krzysztof Drews
Klinika Perinatologii i Chorób Kobiety UM w Poznaniu
60-535 Poznań, ul. Polna 33.
e-mail: kdrews@am.pozn.pl

Otrzymano: 20.09.2006
Zaakceptowano do druku: 18.01.2007

Drews K, et al.

Abstract

Introduction: In recent years, considerable attention has been paid to isoflavones and their properties to alleviate the climacteric symptoms. The goal of this study was to evaluate the efficacy of standardized isoflavones extract (Soyfem®) in moderate and medium-severe climacteric syndrome.

Material and methods: 555 postmenopausal women were recruited for the study. Out of this group, 169 women completed the study (12-month observation period). The patients were classified according to the intensity of climacteric symptoms (≤ 34 points in Kupperman index). 1 or 2 tablets of Soyfem® were administered twice a day.

Results: A regular decrease of Kupperman index value and improvement of life quality were observed in the group of 169 postmenopausal women.

We have noted a decrease in the intensity and number of hot flushes, diaphoresis ($p < 0,05$), diminished sleep disturbances ($p < 0,05$), decreased headache, dizziness, and arthrosis pain. The diminished intensity of tiredness, palpitation and breathlessness have been also observed ($p < 0,05$). 80% of all investigated women noted the regression of paresthesia, 20% indicated the decreased number of paresthesia ($p < 0,05$). Influence of Soyfem® on the variability of mood and moderation of depressive mood ($p < 0,05$) have been also positive evaluated by patients.

Conclusions: Administration of Soyfem® in the dosage 52 to 104mg/24 hours (2 times daily 1 or 2 tablets) is a safe and effective therapy in the postmenopausal women with moderate and medium-severe climacteric syndrome evaluated according to the Kupperman index. Administration of Soyfem® is connected with a good compliance and correlated with well-being in the investigated women allowing a long-term administration.

Key words: **menopause / climacteric drug effects / climacteric – complications / phytotherapy / isoflavones – therapeutic use / safety / tolerance / quality of life /**

Wstęp

Hormonalna terapia (HT – *hormone therapy*) jest jednym z rekomendowanych sposobów, pozwalających na złagodzenie objawów wypadowych u kobiet w okresie menopauzalnym. Udowodnione działanie zmniejszające nasilenie objawów naczynio-ruchowych (uderzenia gorąca, zaczerwienienie skóry), pozytywny wpływ na układ sercowo-naczyniowy oraz zapobieganie utracie masy kostnej są niewątpliwie głównymi argumentami dla jej szerokiego stosowania. Jednocześnie, pomimo niewątpliwych zalet, około 70% pacjentek rezygnuje po około rocznym przyjmowaniu leków z grupy HT, przede wszystkim z uwagi na pojawiające się nieregularne krwawienia. Inne przyczyny to: bolesność gruczołów sutkowych (mastalgia), nudności, migrenowe bóle głowy, przyrost masy ciała, obrzęki spowodowane zatrzymaniem wody w organizmie oraz strach przed zachorowaniem na raka sutka. Efekty uboczne terapii hormonalnej skłaniają dużą grupę kobiet do przejścia na bardziej naturalne metody leczenia. Ponadto istnieje całkiem duża liczba pacjentek, u których HT jest bezwzględnie przeciwwskazana. Dla nich alternatywą w leczeniu mogą być preparaty pochodzenia roślinnego, głównie fitoestrogeny [1, 2].

Fitoestrogeny, związki o aktywności estrogenowej, są naturalnymi składnikami występującymi w niektórych roślinach. Fitoestrogenami o najsilniejszym działaniu są genisteina, daidzeina i glyciteina, które należą do klasy izoflawonów występujących m. in. w ziarnach soi. Soja jest stosowana od ponad 5000 lat i stanowi podstawowy produkt żywnościowy w wielu krajach, w szczególności w Azji. Roślina ta zawiera wiele wartościowych składników (białka, izoflawony, saponiny, sterole roślinne oraz niezbędne aminokwasy) i spożywana wraz z innymi produktami np. ryżem może być substytutem diety opartej o białka zwierzęce [3, 4]. Jednocześnie soja zawiera w swoim składzie mało tłuszczu i jest pozbawiona cholesterolu. Izoflawony zawarte w soi, głównie genisteina i daidzeina, zostały szczegółowo zbadane pod względem swoich właściwości antyoksydacyjnych i estrogenowych [5].

Do tej pory jednak stosunkowo mało jest prac oceniających rodzaj, częstość i nasilenie objawów niepożądanych stosowania fitoestrogenów zawartych w soi. Jednak, jak każda substancja, soja może wywoływać działania niepożądane związane z jej stosowaniem. Niektórzy autorzy uważają, że doustne przyjmowanie soi może powodować bóle brzucha i inne dolegliwości żołądkowo-jelitowe pod postacią nudności, wzdęć czy zaparć [6, 7].

Cel pracy

Celem pracy była ocena bezpieczeństwa i tolerancji stosowania preparatu Soyfem® w grupie kobiet w okresie po menopauzie z potwierdzonym zespołem klimakterycznym o nasileniu umiarkowanym i średniociężkim.

Materiał i metodyka

Badaniem objęto grupę 555 kobiet w okresie po menopauzie, które poddano obserwacji przez okres 3 miesięcy. Z całej grupy badanie ukończyło 169 pacjentek i tą liczbę kobiet obserwowano przez okres 12 miesięcy. Rezygnacja pacjentek z badań następowała z przyczyn losowych. Średni wiek pacjentek (169 osób) wynosił $53,0 \pm 5,2$ lata, zakres 34–73 lat.

Do grupy badanej pacjentki kwalifikowane były na podstawie następujących kryteriów: czas od wystąpienia ostatniej miesiączki 1 rok lub więcej (średni czas trwania menopauzy w badanej grupie kobiet wynosił $3,4 \pm 4,1$ lata), obecność typowych objawów wypadowych okresu klimakterium (uderzenia gorąca, zlewne, nocne poty, wahania nastrojów, nastroje depresyjne, nadmierna nerwowość, kłopoty z zasypianiem i snem), ocena nasilenia objawów wypadowych w skali Kuppermana 34, którą przeprowadzono u wszystkich pacjentek (poniżej 20 punktów - umiarkowany zespół klimakteryczny, 21 do 34 - zespół o nasileniu średniociężkim, powyżej 35 punktów - ciężki zespół klimakteryczny).

U wszystkich pacjentek przeprowadzono ocenę stanu ogólnego, a także wywiad w kierunku występowania alergii pokarmowej, skórnej, występowania wcześniejszych zaburzeń

Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów (Soyfem®) u kobiet po menopauzie.

żołądkowo-jelitowych. Z grupy badanej wyłączano pacjentki z chorobą nowotworową lub układową w wywiadzie, ciężką niewydolnością nerek lub wątroby, zaburzeniami endokryno-logicznymi (choroby przysadki, tarczycy, nadnerczy) oraz z ciężką depresją.

Preparat Soyfem® (*Glycine max semen extractum siccum*) firmy Biofarm, Polska (roślinny produkt leczniczy wydawany bez recepty, zarejestrowany w Polsce przez Ministerstwo Zdrowia, pozwolenie na dopuszczenie do obrotu nr 9330 z dnia 22. 04. 2002), który zawiera w swoim składzie 100mg standaryzowanego wyciągu z nasion soi SE-2000 (izoflawonów w przeliczeniu na genisteinę - 26mg), stosowano codziennie rano i wieczorem. Lek podawano 2 razy dziennie po 1 lub 2 tabletki w zależności od nasilenia objawów.

Dla każdej pacjentki zakładano kartę obserwacji objawów niepożądanych oraz kolejnych badań i oceny skuteczności stosowanej terapii przez lekarza prowadzącego. W czasie każdej z tych wizyt odnotowywano rodzaj oraz nasilenie objawów niepożądanych podawanych przez pacjentki. Wszystkie działania niepożądane oraz ich nasilenie klasyfikowano według *Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)* v. 9.0 (marzec 2006) – słownikiem terminologicznym przyjętym przez przemysł farmaceutyczny za organizacją *International Federation of Pharmaceutical Manufactures and Associations*. Według MedDRA działania niepożądane klasyfikuje się ze względu na częstość ich występowania (bardzo często $\geq 10\%$, często 1-10%, niezbyt często 0,1-1%, rzadko 0,01-0,1%, bardzo rzadko $< 0,01\%$). Wszystkie pacjentki zostały poinformowane o celu i zakresie badań oraz wyraziły na nie pisemną zgodę.

Podsumowanie statystyczne przeprowadzono z zastosowaniem pakietu statystycznego Statistica v.6.0 oraz testu Newman-Keuls, przyjmując za znamienne statystycznie różnice dla wartości $p < 0,05$.

Wyniki

Ogółem w grupie 555 pacjentek obserwowanych przez okres 3 miesięcy odnotowano wystąpienie działań niepożądanych u 70 z nich, co stanowi 12,6% ogólnej liczby kobiet biorących udział w badaniu. W podsumowaniu całości badanej grupy (500 osób) można stwierdzić, że najczęściej występującymi dolegliwościami były zaburzenia ze strony układu pokarmowego tj.: zgaga, bóle brzucha, nudności, zaparcia, biegunki, brak apetytu oraz wzdęcia. Dotyczyły one 24 pacjentek, co stanowi 4,3% w stosunku do całej grupy. Inne działania niepożądane podczas stosowanej terapii to w kolejności według częstości pojawiania się: plamienia, bóle głowy, tkliwość i bolesność piersi oraz suchość śluzówek. Zestawienie częstości występowania poszczególnych działań niepożądanych, uwzględniając klasyfikację MedDRA przedstawiono w tabeli I.

Największy odsetek działań niepożądanych odnotowano w pierwszych 3 miesiącach obserwacji, wszystkie one miały charakter przemijający. Po tym okresie częstość pojawiania się działań niepożądanych zdecydowanie obniżyła się. W ciągu następnych 9 miesięcy stosowania leku w grupie 169 pacjentek zaobserwowano następujące działania niepożądane: bóle głowy, bóle piersi, plamienia, suchość śluzówek jamy ustnej i pochwy. Wszystkie wymienione powyżej działania niepożądane występowały bardzo rzadko, bo w odsetku około 0,01%.

Tabela I. Objawy niepożądane w grupie kobiet po menopauzie po zastosowaniu preparatu Soyfem®.

Lp.	Rodzaj działania niepożądanego	Liczba pacjentek (n)	Odsetek w stosunku do całej grupy (%)	Częstość występowania wg klasyfikacji MedDRA
1.	Układ pokarmowy (zgaga, bóle brzucha, nudności, zaparcia, biegunki, brak apetytu, wzdęcia)	24	4,3	często
2.	Alergie skórne	13	2,3	często
3.	Bóle głowy	4	0,7	niezbyt często
4.	Bóle piersi	4	0,7	niezbyt często
5.	Plamienia	8	1,4	często
6.	Bóle podudzi, obrzęki	3	0,5	niezbyt często
7.	Wzrost masy ciała	3	0,5	niezbyt często
8.	Bóle zamostkowe	1	0,2	niezbyt często
9.	Suchość śluzówek (jama ustna, pochwa)	3	0,5	niezbyt często
10.	Duszność	2	0,3	niezbyt często
11.	Kołatanie serca	2	0,3	niezbyt często
12.	Inne (osłabienie, złe samopoczucie)	3	0,5	niezbyt często

Dyskusja

Od kilkunastu lat rośliny zawierające fitoestrogeny są polecane w diecie kobiet, a w ostatnim czasie w wielu krajach preparaty zawierające soję lub jej ekstrakt są zarejestrowane i szeroko stosowane jako naturalna alternatywa hormonalnej terapii. W przebiegu dotychczasowych badań wskazano na wiele korzystnych działań fitoestrogenów zawartych w soi.

Związki takie jak: genisteina i daidzeina, działają przede wszystkim bardzo korzystnie w redukcji objawów zespołu klimakterycznego i jest to główne wskazanie do ich stosowania w grupie kobiet po menopauzie. Dzięki działaniu na profil lipidowy, fitoestrogeny wpływają również prawdopodobnie korzystnie na układ sercowo-naczyniowy [8]. Metaanaliza przeprowadzona na podstawie 38 różnych badań naukowych wykazała, że spożywanie soi i jej produktów przyczynia się do spadku poziomu cholesterolu całkowitego w 89% przypadków, a średnia redukcja wynosi ok. 23mg/dl [9, 10].

Wielu autorów sugeruje również pozytywną rolę soi w zapobieganiu rozwojowi osteoporozy. W podwójnie ślepej próbie, przeprowadzonej wśród kobiet po menopauzie, zastosowano suplementację 40mg białka sojowego dziennie, zawierającego 90mg izoflawonów. W grupie tej zaobserwowano, że izoflawony sojowe chronią przed utratą masy kostnej w trzonach kręgów [11, 10].

Fitoestrogeny wpływają także hamująco na proliferację i różnicowanie komórek nowotworowych zatrzymując jednocześnie proces angiogenezy [12, 13]. Z innych działań izoflawonów sojowych wymienia się hamowanie 5-alfa reduktazy, enzymu odpowiedzialnego za konwersję testosteronu w gruczoł krokowy.

Drewno K, et al.

To działanie sugerowane jest jako potencjalna metoda terapeutyczna w leczeniu łagodnego przerostu stercza i łysienia typu męskiego [14]. Sugeruje się także, że substancje te nie posiadają właściwości alergizujących i ich długotrwałe stosowanie nie wiąże się też z negatywnym wpływem na organizm człowieka.

W literaturze naukowej pojawiają się również doniesienia na temat niektórych niekorzystnych oddziaływań estrogenów roślinnych [15] wskazując, iż fitoestrogeny obok działań korzystnych przejawiają również inne, niekorzystne oddziaływanie na szereg procesów fizjologicznych, które nie powinny pozostać niezauważone. Przede wszystkim rozpatrywany jest tu efekt działania na błonę śluzową macicy oraz gruczoł sutkowy. W badaniach przeprowadzonych w grupie 154 kobiet po menopauzie, które otrzymywały 150mg izoflawonów sojowych dziennie przez 5 lat, u 3,9% zaobserwowano nieprawidłowy przerost błony śluzowej macicy, nieobecny w grupie pacjentek stosujących placebo. U żadnej jednak z nich nie wykryto złośliwej przemiany w kierunku raka *endometrium*. Ilość izoflawonów zastosowana w badaniu była około 2-3 krotnie wyższa niż w większości podobnych badań, jednak nie można wykluczyć, iż w przypadku długotrwałego przyjmowania izoflawonów mogą doprowadzić one do rozwoju hiperplazji *endometrium* [16]. Pojawiają się również doniesienia sugerujące, że izoflawony pochodzenia roślinnego mogą oddziaływać proliferacyjnie na tkanki gruczołu piersiowego i wpływać na rozwój raka piersi [17, 18]. Do tej pory brak jest wyników randomizowanych badań potwierdzających i oceniających wpływ preparatów sojowych na tkankę gruczołu sutkowego. Dostępne w literaturze dane wykazują albo ich pozytywne działanie związane z obniżeniem ryzyka raka sutka [19], albo też nie wykazują takiego związku [20]. Brak jest natomiast doniesień sugerujących, iż długotrwałe stosowanie produktów sojowych predysponuje do rozwoju raka sutka. Wykazano, iż izoflawony sojowe mogą zaburzać prawidłowe funkcjonowanie tarczycy u niektórych osób [21]. Wstępne badania z zastosowaniem 30mg soi w codziennej diecie przez 3 miesiące, wykazały niewielkiego stopnia obniżenie stężenia hormonów tarczycy (trójiodotyronina oraz tyroksyna) oraz zwiększenie ilości tyrotropiny, mogące doprowadzić do rozwoju wola tarczycy (działanie wolotwórcze) [22]. Poziomy hormonów uległy normalizacji po zaprzestaniu stosowania produktów sojowych [23]. Mechanizm działania izoflawonów sojowych na powstanie wola pozostaje jednak nadal niejasny. W nielicznych pracach sugerowano wpływ preparatów zawierających estrogeny roślinne na wystąpienie zakrzepicy naczyń [24].

Uważa się, że fitoestrogeny mogą wywierać efekt genotoksyczny oraz bezpośredni wpływ na apoptozę komórek w organizmie ludzi i zwierząt. Efekty takie zostały zasugerowane w badaniach przeprowadzonych na zwierzętach, gdzie prawdopodobnie opisane efekty uzależnione były od dawki, czasu ekspozycji oraz koncentracji zastosowanych fitoestrogenów [25].

W naszym badaniu dotyczącym działania produktu leczniczego Soyfem®, które było badaniem typu obserwacyjnego, i jego założeniem była głównie obserwacja zmian symptomów zespołu klimakterycznego, odnotowywana wspólnie przez lekarza i pacjentkę, u żadnej z obserwowanych kobiet nie wystąpiły poważne powikłania w trakcie stosowania leku.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były dolegliwości ze strony układu pokarmowego takie jak: zgaga, bóle brzucha, nudności, zaparcia, biegunki, brak apetytu, czy wzdęcia. Na te objawy występujące z różnym nasileniem skarżyło się 4,3% z wszystkich kobiet, u których wystąpiły działania niepożądane. U około 2,3% kobiet wystąpiły alergię skórne, o charakterze przejściowej wysypki plamisto-grudkowej najczęściej na tułowiu i kończynach. W następnej kolejności skargi dotyczyły pojawiania się nieregularnych plamień, bólów głowy oraz obrzmienia i bólów piersi. Najrzadziej pacjentki podawały uczucie duszności (0,3%), kołatania serca (0,3%) oraz obecność bólów zamostkowych w klatce piersiowej (0,2%). Z pewnością należy tutaj uwzględnić stosunkowo krótki czas obserwacji grupy badanej (12 miesięcy) oraz małe dawki izoflawonów stosowane w terapii. Na uwagę zasługuje również fakt, że w przeprowadzonym przez nas badaniu u obserwowanych pacjentek nie odnotowano obecności objawów sugerujących zaburzenia czynności tarczycy.

Niesłuchanie istotnym zagadnieniem jest również porównanie rodzaju i częstości występowania działań niepożądanych pomiędzy izoflawonami sojowymi a konwencjonalnymi preparatami stosowanymi w ramach hormonalnej terapii zastępczej. Działania te można podzielić na działania niekorzystne krótko- i długoterminowe. Podkreślenia wymaga fakt, że poza oczywiście niewątpliwymi zaletami, stosowanie HT niesie ze sobą również skutki uboczne. Po włączeniu terapii estrogenno-progestagennej możemy spodziewać się m.in.: nieprawidłowych krwawień i plamień w środku cyklu [26]. Bardzo często pacjentki jako niekorzystny objaw terapii podają bóle piersi związane z hormonalną stymulacją gruczołu (20% kobiet stosujących HT) [27]. Do częstych działań niepożądanych należą również migrenowe bóle głowy, pogorszenie funkcji wątroby, bóle i wzdęcia brzucha, bóle, osłabienie i obrzęki kończyn dolnych, związane głównie z retencją wody w organizmie, jak również zmiany nastroju, nerwowość oraz stany depresyjne mogą również być efektem ubocznym terapii. Wyniki dużych randomizowanych badań jak WHI (*Women's Health Initiative*), HERS (*Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*), czy MWI (*Million Women Study*) [28] wykazują, iż stosowanie HT zwiększa ponad dwukrotnie ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych (ryzyko zawału mięśnia sercowego, udaru mózgu, zakrzepicy żył głębokich kończyn dolnych i miednicy oraz zatorowości płucnej) [29]. Szczególnie często tego typu efekty uboczne pojawiają się w pierwszym roku stosowania terapii oraz u kobiet starszych. Najwięcej kontrowersji w świetle dotychczasowych badań wywołuje kwestia wpływu HT na powstawanie nowotworów. Ogólne ryzyko raka sutka wzrasta wraz z czasem stosowania HT, szczególnie gdy terapia jest wdrażana po 50 roku życia. Niezrównoważona progestagenami estrogenowa terapia zastępcza prowadzi również do wzrostu ryzyka wystąpienia raka błony śluzowej trzonu macicy. Do takiego wzrostu nie dochodzi natomiast w przypadkach ciągłej złożonej HT, a związane jest to z protekcyjnym działaniem progesteronu na *endometrium*. Stosowanie hormonalnej terapii zastępczej może powodować również radsze efekty uboczne dotyczące zmian w obrębie skóry i tkanki podskórnej, tj.: rumień wielopostaciowy, ostuda, plamica naczyniowa oraz rumień guzowaty. U kobiet starszych, po 75 roku życia stosowanie HT może powodować również

Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów (Soyfem®) u kobiet po menopauzie.

zwiększone ryzyko demencji [1, 3, 29]. Podsumowując występowanie działań niepożądanych towarzyszących HT można stwierdzić, że u wielu pacjentek alternatywą może być stosowanie preparatów zawierających fitoestrogeny [1, 3].

Wymienione powyżej działania niepożądane preparatów fitoestrogenowych pojawiają się najczęściej po długotrwałej (najczęściej kilkuletniej) ekspozycji na izoflawony stosowane codziennie w wysokiej dawce. Przy zastosowaniu mniejszych dawek najczęściej obserwowane są ostre napady bólów głowy o charakterze migrenowym, zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego oraz pojawianie się alergii skórnych. Nie są to uciążliwe dolegliwości, ale występując w większym nasileniu mogą być przyczyną rezygnacji z dalszego przyjmowania preparatów sojowych.

Na podkreślenie zasługuje również sugestia, że bezpośredni wpływ estrogenów roślinnych powinien być rozważany w kontekście zwyczajów pokarmowych w danej populacji i może być odmienny w zależności od wpływu czynników genetycznych i środowiskowych w zależności od przynależności populacyjnej i rasowej [7]. Niekorzystnych efektów stosowania fitoestrogenów nie odnotowuje się w krajach azjatyckich, pomimo spożywania wysokich dawek tych związków w codziennej diecie. Prawdopodobnie jest to uwarunkowane częściowo również odmiennym profilem genetycznym w tych populacjach. Dlatego prawdopodobnie dla pełnej oceny występowania działań niepożądanych stosowanie izoflawonów powinno być skorelowane z możliwą odpowiedzią receptorów estrogenowych uwarunkowaną indywidualnym profilem genetycznym każdej pacjentki.

Przeprowadzone badanie kliniczne sponsorowane było przez firmę Biofarm Sp. z o.o., Poznań

Piśmiennictwo

- Drews K, Pieńkowski W, Seremak-Mrozikiewicz A. Rola fitoestrogenów w hormonalnej terapii zastępczej. *Ginek Dypl.* 2004, 6, 31-40.
- Knight D, Eden J. Phytoestrogens a short review. *Maturitas.* 1995, 22, 167-175.
- Drews K, Seremak-Mrozikiewicz A, Pieńkowski P. Fitoestrogeny. *Nowa Klin.* 2004, 11, 954-957.
- Tice J, Ettinger B, Ensrud K, [et al.]. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavones Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003, 290, 207-214.
- Wei H, Bowen R, Cai Q, [et al.]. Antioxidant antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1995, 208, 124-129.
- Leopold A, Erwin M, Oh J, [et al.]. Phytoestrogens: adverse effects on reproduction in California quail. *Science.* 1976, 191, 98-100.
- Macura B, Śliwa L. Fitoestrogeny: czy aby na pewno bezpieczne? *Folia Med Crac.* 2004, 45, 121-129.
- Wagner J, Cefalu W, Anthony M, [et al.]. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism.* 1997, 46, 698-705.
- Anderson J, Johnstone B, Cook-Newell M. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med.* 1995, 333, 276-282.
- Albert A, Altabre 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.
- Anderson J, Ambrose W, Garner S. Biphasic effects of genistein on bone tissue in the ovariectomized, lactating rat model. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998, 217, 345-350.
- Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, [et al.]. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci.* 1993, 90, 2690-2694.
- Sirtori C, Arnoldi A, Johnson S. Phytoestrogens: end of a tale? *Ann Med.* 2005, 37, 423-438.
- Evans B, Griffiths K, Morton M. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol.* 1995, 147, 295-302.
- Schmitt E, Metzler M, Jonas R, [et al.]. Genotoxic activity of four metabolites of the soy isoflavone daidzein. *Mutat Res.* 2003, 542, 43-48.
- Unfer V, Casini M, Costabile L, [et al.]. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril.* 2004, 82, 145-148.
- Gikas P, Mokbel K. Phytoestrogens and the risk of the breast cancer: a review of the literature. *Int J Fertil Womens Med.* 2005, 50, 250-258.
- Petrakis N, Barnes S, King E, [et al.]. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996, 5, 785-794.
- Lee H, Gourley L, Duffy S, [et al.]. Dietary effects on breast cancer risk in Singapore. *Lancet.* 1991, 337, 1197-1200.
- Yuan J, Wang Q, Ross R, [et al.]. Diet and breast cancer in Shanghai and Tianjin, China. *Br J Cancer.* 1995, 71, 1353-1358.
- Divi R, Chang H, Doerge D. Anti-thyroid isoflavones from soybean: characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol.* 1997, 54, 1087-1096.
- Jabbar M, Larrea J, Shaw R. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr.* 1997, 16, 280-282.
- Ishizuki Y, Hirooka Y, Murata Y, [et al.]. The effects on the thyroid gland of soybeans administered experimentally in healthy subjects. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1991, 67, 622-629.
- Guimaraes J, Azevedo E. Phytoestrogens as a risk factor for cerebral sinus thrombosis. *Cerebrovasc Dis.* 2005, 20, 137-138.
- Stopper H, Schmitt E, Kobras K. Genotoxicity of phytoestrogens. *Mutat Res.* 2005, 574, 139-155.
- Archer D, Pickar J, Bottiglioni F. Bleeding patterns in postmenopausal women taking continuous combined or sequential regimen of conjugated estrogens with medroxyprogesterone acetate. Menopause Study Group. *Obstet Gynecol.* 1994, 83, 686-692.
- McNicholas M, Heneghan J, Milner M, [et al.]. Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: a prospective study. *AJR AM J Roentgenol.* 1994, 163, 311-315.
- Rekomendacje Zarządu Głównego Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego w sprawie stosowania hormonalnej terapii zastępczej po badaniach WHI i MWS. *Ginekol Dypl.* 2005, 7, wydanie spec.: Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego, 17-18.
- Rackley C. Hormones and coronary atherosclerosis in women. *Endocrine.* 2004, 24, 245-250.