

**KOTUSIEWICZ, Wiktoria, SIEKIERKO, Nikola, ŻOLNIEREK, Maja, LEWANDOWSKI, Mateusz, GACON, Ewa, ZEMBALA, Julita, ZAPALA, Brygida, ZABER, Aldona, KUCHARSKI, Jakub & SWIĘTOCHOWSKI, Jakub. The influence of phytoestrogens on alleviating symptoms associated with menopause. Journal of Education, Health and Sport. 2023;38(1):11-22. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.38.01.001>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/43842>
<https://zenodo.org/record/8007873>**

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32343. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32343. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 04.05.2023. Revised: 05.06.2023. Accepted: 05.06.2023. Published: 13.06.2023.

The influence of phytoestrogens on alleviating symptoms associated with menopause

Wiktoria Kotusiewicz

Wojskowy Instytut Medyczny- Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-141
Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-4033-0648>, ww.kotusiewicz@gmail.com

Nikola Siekierko

Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-1113-7112>, n.siekierko@gmail.com

Maja Żolnierek

Samodzielny Publiczny Specjalistyczny Szpital Zachodni im. Św. Jana Pawła II, ul. Daleka
11, 05-825 Grodzisk Mazowiecki, Poland

<https://orcid.org/0000-0001-9030-7505>, maja.zolnierek@gmail.com

Mateusz Lewandowski

Centralny Szpital Kliniczny UCK WUM, ul. Banacha 1A, 02-097 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-4968-1770>, xm.lewandowski@gmail.com

Ewa Gacoń

Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0009-8080-2655>, ewagacon97@gmail.com

Julita Zembala

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Lindleya 4, 02-005 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0000-0002-5709-5691>, zembalajulita@gmail.com

Brygida Zapala

Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0002-1579-5697>, brygida.zapala@gmail.com

Aldona Ząber

Wojskowy Instytut Medyczny- Państwowy Instytut Badawczy, ul. Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0004-3577-3203>, aldonazaber@gmail.com

Jakub Kucharski

Szpital Praski p.w. Przemienienia Pańskiego, Aleja Solidarności 67, 03-401 Warsaw, Poland

<https://orcid.org/0009-0002-2517-7243>, kuba.kucharski.97@gmail.com

Jakub Świętochowski

Uniwersyteckie Centrum Kliniczne w Gdańsku, ul. Dębinki 7, 80-952 Gdansk, Poland

<https://orcid.org/0000-0003-3848-6520>, jakub.swiet@gmail.com

Słowa kluczowe

menopause; phytoestrogens; osteoporosis; hot flushes

Introduction and purpose. Menopause causes complaints such as hot flashes, night sweats, sleep problems and vaginal dryness. Hormone replacement therapy (HRT) is an effective treatment option for women with moderate to severe symptoms. In women who are unable to undergo HRT, plant-based preparations containing phytoestrogens can be used as an alternative. The purpose of this paper is to summarize the effectiveness of phytoestrogen supplementation.

State of knowledge. Phytoestrogens are natural compounds structurally similar to estrogens, such as estradiol. They are divided into different classes, including isoflavones and lignans. Isoflavones, including genistein, found in soy products, cause a significant reduction in the

severity of hot flashes, as well as improvements in vaginal dryness and sexual function. Lignans, found in flaxseed, sesame seeds and whole grains, have effects similar to endogenous estrogens, but studies to date have not shown significant efficacy of this group of substances in reducing menopausal symptoms. Resveratrol, a naturally occurring compound found in grapes and berries, has a weak estrogenic effect, whereby several clinical trials have demonstrated the effectiveness of resveratrol supplementation in alleviating menopausal symptoms.

Conclusions. Phytoestrogens have been shown to alleviate some symptoms of menopause, such as hot flashes and night sweats, and may also have positive effects on bone density and cognitive abilities. Effects may vary depending on the source, dose and duration of treatment. There are also potential risks associated with their use, for which reason more research is needed to fully understand their effectiveness and safety.

Wprowadzenie i cel pracy. Okres menopauzy wywołuje dolegliwości, takie jak uderzenia gorąca, nocne poty, problemy ze snem i suchość pochwy. Hormonalna terapia zastępcza (HTZ) jest skuteczną opcją leczenia dla kobiet z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami. U kobiet, które nie mogą poddać się HTZ, jako alternatywę można zastosować preparaty pochodzenia roślinnego, zawierające fitoestrogeny. Celem pracy jest podsumowanie skuteczności suplementacji fitoestrogenów.

Stan wiedzy. Fitoestrogeny to naturalne związki strukturalnie podobne do estrogenów, takich jak estradiol. Dzielą się na różne klasy, m.in. izoflawony i lignany. Izoflawony, w tym genisteina, występująca w produktach sojowych, powoduje znaczne zmniejszenie nasilenia uderzeń gorąca, a także poprawę w zakresie suchości pochwy oraz funkcji seksualnych. Lignany, występujące w siemieniu lnianym, nasionach sezamu i pełnych ziarnach, mają działanie podobne do endogennych estrogenów, jednak dotychczasowe badania nie wykazały znacznej skuteczności tej grupy substancji w redukowaniu objawów menopauzalnych. Resweratrol, naturalny związek występujący w winogronach i jagodach, wykazuje słabe działanie estrogenne, dzięki któremu w kilku badaniach klinicznych wykazano skuteczność suplementacji resweratrolu w łagodzeniu objawów menopauzy.

Wnioski. Wykazano, że fitoestrogeny łagodzą niektóre objawy menopauzy, takie jak uderzenia gorąca i nocne poty, mogą mieć także pozytywny wpływ na gęstość kości i zdolności poznawcze. Efekty mogą się różnić w zależności od źródła, dawki i czasu trwania

leczenia. Istnieją również potencjalne zagrożenia związane z ich stosowaniem, z tego powodu potrzeba więcej badań, aby w pełni zrozumieć ich skuteczność i bezpieczeństwo.

Wstęp

Menopauza jest okresem, w którym dochodzi do wielu zmian w organizmie dojrzałej kobiety. Spadek poziomu estrogenów wywołuje wiele dolegliwości, takich jak uderzenia gorąca, nocne poty, problemy ze snem czy suchość pochwy. Spośród wyżej wymienionych, kobiety wskazują uderzenia gorąca jako najczęstsze oraz najbardziej kłopotliwe (1). W konsekwencji, okres menopauzy może znacznie wpłynąć na obniżenie jakości życia (2).

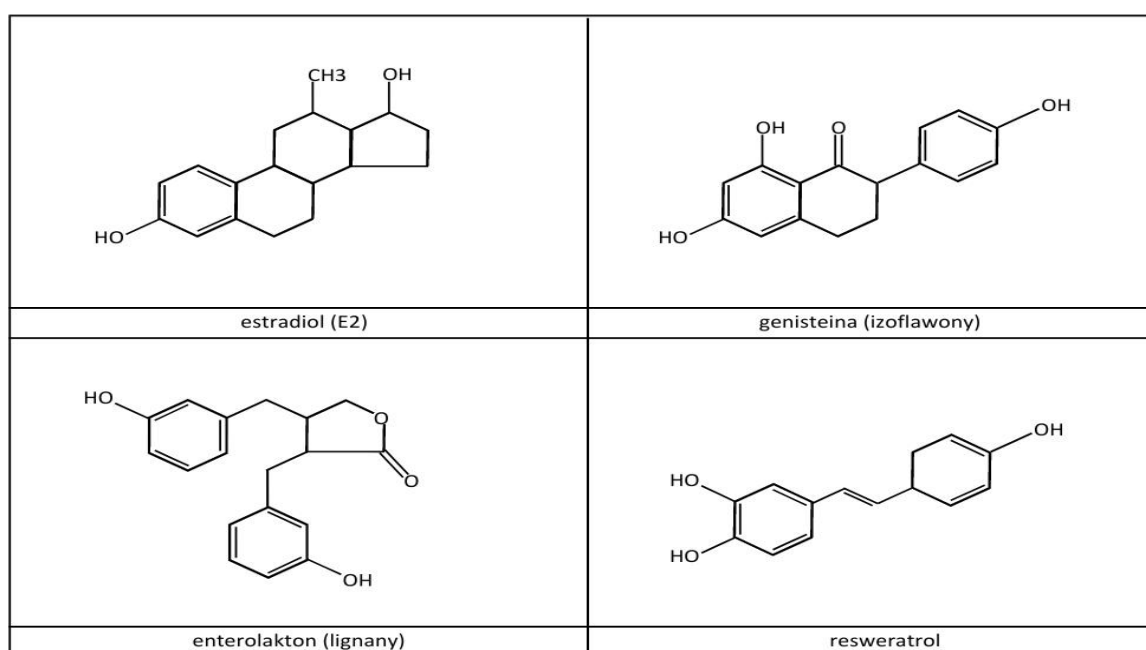
Z powodu dokuczliwych objawów, do leczenia można włączyć hormonoterapię zastępczą (HTZ), która jest skuteczną metodą, redukującą zarówno objawy naczynioruchowe, jak i te, związane bezpośrednio z układem moczowo-płciowym (3). Badania kliniczne wykazały również pozytywny wpływ HTZ na zwiększenie gęstości kości (3). Idealnymi kandydatkami do włączenia HTZ są kobiety z umiarkowanymi lub ciężkimi objawami, bez przeciwwskazań, takich jak: przebycie estrogenozależnego raka piersi lub endometrium, choroba niedokrwienna serca, udar mózgu lub dodatni wywiad w kierunku żylnej choroby zakrzepowo-zatorowej (3). Mimo wysokiej skuteczności HTZ, w literaturze coraz częściej podkreśla się kwestię licznych działań niepożądanych, szczególnie incydentów zakrzepowo-zatorowych (4). Z tego powodu, przed włączeniem HTZ, standardowym postępowaniem powinno być oszacowanie bilansu potencjalnych zysków i strat (4). Według stanowiska North American Menopause Society (NAMS) istotnym czynnikiem predykcijnym jest również wiek kobiety- pacjentki przed ukończeniem 60. roku życia, u których od menopauzy upłynęło nie więcej niż 10 lat mogą odczuć największą poprawę w zakresie odczuwanych dolegliwości, po zastosowaniu HTZ (5). U kobiet, które rozpoczęły HTZ więcej niż 10 lat po menopauzie albo po 60. roku życia, stosunek pozytywnych efektów terapii do ryzyka wydaje się mniej korzystny (5). W grupie kobiet, u których HTZ jest przeciwwskazana, alternatywą jest zastosowanie preparatów pochodzenia roślinnego, zawierających fitoestrogeny (6).

Fitoestrogeny

Fitoestrogeny to naturalne związki, zbliżone budową chemiczną do estrogenów, w szczególności estradiolu (E2) (2, 7). Na bazie struktury chemicznej fitoestrogeny podzielono

na wiele klas, m.in. izoflawonoidy (izoflawony, kumestany), lignany, diterpenoidy, triterpenoidy, kumaryny, acykliki [Ryc.1] (6). Spośród wyżej wymienionych, najlepiej poznane i poddane największej liczbie badań zostały izoflawony i lignany (6). Powszechnie występują w produktach sojowych, siemieniu lnianym, koniczynie czerwonej i innych roślinach (7).

Fitoestrogeny, podobnie jak estrogeny mają zdolność do wiązania się z jądrowym receptorem steroidowym, który reguluje transkrypcję genów poprzez bezpośrednie wiązanie się z DNA. Do połączenia receptora z nicią DNA dochodzi w określonych sekwencjach nukleotydowych, zwanych elementami odpowiedzi na estrogeny (ERE) (8). Po aktywacji przez ligand agonistyczny, receptor estrogenowy oddziałuje z koaktywatorami, np. SRC-1 i CBP, które acetylują reszty lizynowe w histonach, aby zmienić konformację chromatyny (9). Konsekwencją powyższych mechanizmów molekularnych będzie transkrypcja materiału genetycznego, umożliwiającą wywołanie plejotropowych efektów, w zależności od lokalizacji, typu i aktywności metabolicznej komórki (9). Istnieją 2 podtypy receptora estrogenowego- ER α oraz ER β (10). Podczas gdy obie izoformy receptora estrogenowego wiążą E2 z porównywalnym powinowactwem, niektóre fitoestrogeny wykazują większe powinowactwo do ER β niż ER α , co wpływa na ich profil działania (11).



Ryc. 1. Wzory strukturalne wybranych fitoestrogenów (12).

Izoflawony

Izoflawony występują przede wszystkim w roślinach strączkowych, zwłaszcza w soi, a także w ciecierzycy, soczewicy i innych fasolach (13). Inne źródła to czerwona koniczyna, orzeszki ziemne, kielki lucerny i nasiona lnu (13). Badania nad tą grupą związków rozpoczęły się, gdy po raz pierwszy zaobserwowano, że u kobiet pochodzenia azjatyckiego objawy naczynioruchowe związane z menopauzą, takie jak uderzenia gorąca i nocne poty, były mniej dokuczliwe niż u kobiet, żyjących w krajach zachodnich (14). Uwagę zwrócił również niższy odsetek złamań kości w populacji kobiet pochodzenia azjatyckiego w okresie pomenopauzalnym (15). Przypisuje się to tradycyjnej diecie azjatyckiej, która jest bogata w fitoestrogeny, znajdujące się w białku sojowym (15). W konsekwencji Azjatki spożywają 25-45 mg izoflawonów dziennie, w porównaniu z 5 mg/d przyjmowanymi przez kobiety w krajach zachodnich (15).

Jednym z najlepiej przebadanych izoflawonów jest genisteina, która wykazuje dwudziestokrotnie większą selektywność w stosunku do receptora estrogenowego ER β niż ER α (16). Jest to uważane za korzystną właściwość substancji, ponieważ większość działań niepożądanych związanych z estrogenami jest wywoływana poprzez wiązanie z ER α , podczas gdy korzystne efekty są indukowane poprzez wiązanie z ER β (16).

Genisteina wykazuje działania prozdrowotne, takie jak obniżenie częstości występowania chorób układu krążenia, zapobieganie osteoporozie oraz zmniejszenie objawów pomenopauzalnych, takich jak uderzenia gorąca i suchość pochwy (17). Wykazano również, że genisteina odgrywa istotną rolę w zapobieganiu i leczeniu otyłości (16). Wykazano działanie ograniczające apetyt, a tym samym zmniejszenie masy ciała i redukcję tkanki tłuszczowej (16). Ponadto genisteina zmienia ekspresję genów znanych z regulacji metabolizmu lipidów, modyfikując w ten sposób lipolizę, lipogenezę i syntezę ATP (16). Podobnie jak inne fitohormony, genisteina wykazuje również działanie przeciwnowotworowe (16).

W badaniu Evans i wsp. wzięła udział grupa 389 zdrowych kobiet po menopauzie w wieku 45-65 lat (18). Uczestniczki zostały losowo przydzielone do otrzymywania syntetycznej genisteiny (30 mg/dzień) lub placebo przez 12 tygodni (18). W badaniu mierzono nasilenie i

częstotliwość uderzeń gorąca, suchość pochwy, nocne poty i inne objawy menopauzy za pomocą standaryzowanych kwestionariuszy (18). Wyniki wykazały, że nasilenie i częstotliwość uderzeń gorąca oraz suchość pochwy zostały znacząco zmniejszone w grupie suplementującej syntetyczną genisteinę w porównaniu z grupą placebo (18). Zaobserwowano również znaczącą poprawę funkcji seksualnych w grupie badawczej (18). Nie było natomiast znaczących różnic między grupami w częstotliwości występowania nocnych potów i innych objawów menopauzalnych (18).

W badaniu Crisafulli i wsp. wzięła udział grupa 90 zdrowych kobiet po menopauzie w wieku od 47 do 57 lat (19). Pacjentki zostały losowo podzielone na 3 grupy- grupa włączona do HTZ (1mg 17- β -estradiolu w połączeniu z octanem noretysteronu), grupa suplementująca genisteinę w dawce 54 mg dziennie oraz grupa placebo (19). W badaniu oceniano wpływ zastosowanych terapii na uderzenia gorąca. W grupie pacjentek suplementujących genisteinę odnotowano spadek częstotliwości epizodów uderzeń gorąca o 22% w porównaniu z placebo, a w grupie pacjentek stosujących HTZ- o 53% (19). Dodatkowo u kobiet suplementujących genisteinę gęstość mineralna kości dla szyjki kości udowej i kręgosłupa lędźwiowego była wyższa niż u kobiet z grupy placebo (19).

Lignany

Lignany to fitoestrogeny występujące w dużym stężeniu w siemieniu lnianym, nasionach sezamu i pełnych ziarnach (20). Lignany i ich glikozydy są metabolizowane przez florę jelitową do enterodiolu i enterolaktonu, zwanych zbiorczo enterolignanami, które mogą działać poprzez wiązanie się z ER (21). Tak jak inne fitoestrogeny, mają one działanie podobne do endogennych estrogenów (21). W związku z tym lignany mogą zmniejszać objawy menopauzy, takie jak uderzenia gorąca i nocne poty, a także poprawić gęstość kości (21). Dodatkowo mają właściwości przeciwutleniające i przeciwzapalne, co może korzystnie wpływać na ogólny stan zdrowia i zmniejszać ryzyko chorób przewlekłych (21).

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (Simbalista i wsp.) wzięło udział 188 kobiet po menopauzie, które podzielono na dwie grupy: grupę z siemieniem lnianym i grupę placebo (22). Grupa z siemieniem lnianym spożywała 25g mielonego siemienia lnianego dziennie, natomiast grupa placebo spożywała mąkę pszenną przez 12 tygodni (22). Uczestnicy wypełnili kwestionariusz Menopause Rating Scale

(MRS) przed i po interwencji (22). Wyniki wykazały, że nie było znaczącej różnicy w całkowitej punktacji MRS pomiędzy grupą siemienia lnianego i placebo po interwencji (22). W związku z tym w badaniu stwierdzono, że spożywanie pokarmów bogatych w siemię lniane, a tym samym w lignany, nie jest bardziej skuteczne niż placebo w łagodzeniu objawów klimakterycznych u kobiet po menopauzie (22).

Resweratrol

Resweratrol jest naturalnym związkiem występującym w niektórych roślinach, takich jak winogrona i jagody (23). Wykazano, że ma potencjalne korzyści zdrowotne, wykazuje bowiem działanie przeciwzapalne i przeciwutleniające, niektóre publikacje podkreślają również właściwości przeciwnowotworowe (23). Może mieć również znaczenie w zapobieganiu i leczeniu chorób układu krążenia i zaburzeń metabolicznych (23). Jeśli chodzi o aktywność hormonalną, wykazano, że resweratrol ma słabe działanie estrogenne, działa agonistycznie względem receptorów estrogenowych ER α oraz ER β (24). W celu określenia skuteczności suplementacji resweratrolu w łagodzeniu objawów towarzyszących menopauzie, przeprowadzono wiele badań klinicznych.

Przykładowo w badaniu Davinelli'ego i wsp., grupa 60 kobiet po menopauzie, w wieku 50-55 lat, suplementowała resweratrol w dawce 75 mg dziennie, przez okres 12 tygodni (25). Nasilenie objawów badanych kobiet zostało oszacowane na podstawie Skali Oceny Menopauzy (MRS), a także skali depresji Hamiltona (HAM-D) i formularza Nottingham Health Profile (NHP), który umożliwił ocenę jakości snu (25). W grupie pacjentek suplementujących resweratrol zaobserwowano znaczną poprawę w zakresie odczuwanych objawów, takich jak suchość pochwy, dyspareunia, kołatania serca, w porównaniu z grupą placebo (25).

W badaniu Evans i wsp., badano wpływ resweratrolu na sprawność poznawczą, nastrój i funkcje naczyniowo-mózgowe u kobiet po menopauzie (26). Pacjentki otrzymywały 75mg resweratrolu dziennie, przez okres 14 tygodni (26). W badaniu nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami resweratrolu i placebo w zakresie sprawności poznawczej lub nastroju. Mimo to, grupa resweratrolu wykazała znaczącą poprawę w zakresie ukrwienia mózgu. Parametr zbadano za pomocą przezczaszkowego USG Doppler, w którym u pacjentek suplementujących resweratrol zaobserwowano wzrost prędkości mózgowego przepływu krwi

w tętnicy środkowej i tylnej mózgu (26). Wyniki tych badań stanowią ważny element strategii prewencyjnych, mających na celu opóźnienie spadku zdolności poznawczych w starzejącej się populacji (26).

Warto wspomnieć również o potencjalnym wpływie resweratrolu na zapobieganie i redukcję objawów osteoporozy. W badaniu Feng i wsp. badano wpływ resweratrolu na utratę gęstości kości, spowodowaną niedoborem estrogenów u szczurów (27). Wyniki wykazały, że suplementacja resweratrolem znacząco zwiększyła gęstość mineralną i mikroarchitekturę kości w porównaniu z grupą kontrolną (27). W badaniu stwierdzono, że resweratrol zwiększył aktywność czynnika transkrypcyjnego FoxO1, który hamuje różnicowanie osteoklastów, a pobudza proliferację i różnicowanie osteoblastów (27). Ponadto FoxO1 jest zaangażowany w regulację długości życia i aktywności osteoblastów, wpływając w ten sposób na utrzymanie optymalnej gęstości kości. Autorzy sugerują, że resweratrol może być potencjalnym środkiem terapeutycznym w zapobieganiu i leczeniu osteoporozy pomenopauzalnej.

Podsumowanie

Wyniki licznych badań świadczą o tym, że fitoestrogeny mogą łagodzić objawy menopauzy, w szczególności uderzenia gorąca, nocne poty, zaburzenia snu, mogą także pozytywnie wpływać na gęstość kości i zdolności poznawcze (2, 7). Działanie fitoestrogenów może się różnić w zależności od źródła fitoestrogenów, dawki i czasu trwania leczenia (7). Dostępne dane nie przemawiają za zaleceniem stosowania fitoestrogenów w celu złagodzenia wszystkich objawów menopauzalnych, niektóre pacjentki mogą odnieść korzyści z ich stosowania(2). Ponadto substancje te wydają się być również dobrze tolerowane (2).

Warto podkreślić również potencjalne ryzyko związane ze stosowaniem fitoestrogenów, w tym możliwość zwiększonego ryzyka raka piersi, chociaż niektóre badania nie wykazały związku (7). Inne potencjalne działania niepożądane obejmują zaburzenia żołądkowo-jelitowe i reakcje alergiczne (7).

Fitoestrogeny mogą być realną opcją w leczeniu objawów menopauzy, ale potrzebne są dalsze badania, aby w pełni poznać ich skuteczność, a także profil bezpieczeństwa (2). Szczególnie

istotnym jest zindywidualizowane podejście do leczenia objawów menopauzy, uwzględniające szczegółowy wywiad i preferencje pacjentki (28).

References

1. Avis NE, Stellato R, Crawford S, Bromberger J, Ganz P, Cain V, et al. Is there a menopausal syndrome? Menopausal status and symptoms across racial/ethnic groups. *Social Science & Medicine*. 2001;52(3):345-56.
2. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric*. 2015;18(2):260-9.
3. Flores VA, Pal L, Manson JE. Hormone Therapy in Menopause: Concepts, Controversies, and Approach to Treatment. *Endocr Rev*. 2021;42(6):720-52.
4. Mehta J, Kling JM, Manson JE. Risks, Benefits, and Treatment Modalities of Menopausal Hormone Therapy: Current Concepts. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:564781.
5. Pinkerton JV. Hormone therapy for postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(5):446-55.
6. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol*. 2014;741:230-6.
7. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas*. 2012;72(2):157-9.
8. Sun G, Porter W, Safe S. Estrogen-induced retinoic acid receptor alpha 1 gene expression: role of estrogen receptor-Sp1 complex. *Mol Endocrinol*. 1998;12(6):882-90.
9. McKenna NJ, Lanz RB, O'Malley BW. Nuclear receptor coregulators: cellular and molecular biology. *Endocr Rev*. 1999;20(3):321-44.
10. Juan ME, Lamuela-Raventós RM, de la Torre-Boronat MC, Planas JM. Determination of trans-resveratrol in plasma by HPLC. *Anal Chem*. 1999;71(3):747-50.
11. Goldberg DM, Tsang E, Karumanchiri A, Diamandis E, Soleas G, Ng E. Method to assay the concentrations of phenolic constituents of biological interest in wines. *Anal Chem*. 1996;68(10):1688-94.
12. Michel T, Halabalaki M, Skaltsounis AL. New concepts, experimental approaches, and dereplication strategies for the discovery of novel phytoestrogens from natural sources. *Planta Med*. 2013;79(7):514-32.
13. Messina M, Messina V. Soyfoods, soybean isoflavones, and bone health: a brief overview. *J Ren Nutr*. 2000;10(2):63-8.

14. Huang KE. Menopause perspectives and treatment of Asian women. *Semin Reprod Med.* 2010;28(5):396-403.
15. Barańska A, Kanadys W, Bogdan M, Stępień E, Barczyński B, Kłak A, et al. The Role of Soy Isoflavones in the Prevention of Bone Loss in Postmenopausal Women: A Systematic Review with Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Clinical Medicine.* 2022;11(16):4676.
16. Thangavel P, Puga-Olguín A, Rodríguez-Landa JF, Zepeda RC. Genistein as Potential Therapeutic Candidate for Menopausal Symptoms and Other Related Diseases. *Molecules.* 2019;24(21):3892.
17. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2007;146(12):839-47.
18. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: A multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2011;68(2):189-96.
19. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause.* 2004;11(4):400-4.
20. Coulman KD, Liu Z, Hum WQ, Michaelides J, Thompson LU. Whole Sesame Seed Is as Rich a Source of Mammalian Lignan Precursors as Whole Flaxseed. *Nutrition and Cancer.* 2005;52(2):156-65.
21. Kiyama R. Biological effects induced by estrogenic activity of lignans. *Trends in Food Science & Technology.* 2016;54:186-96.
22. Simbalista ReL, Sauerbronn AV, Aldrighi JM, Arêas JAG. Consumption of a Flaxseed-Rich Food Is Not More Effective Than a Placebo in Alleviating the Climacteric Symptoms of Postmenopausal Women. *The Journal of Nutrition.* 2009;140(2):293-7.
23. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Open Access Maced J Med Sci.* 2019;7(3):495-9.
24. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology.* 2000;141(10):3657-67.
25. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2017;96:77-83.

26. Evans HM, Howe PRC, Wong RHX. Effects of Resveratrol on Cognitive Performance, Mood and Cerebrovascular Function in Post-Menopausal Women; A 14-Week Randomised Placebo-Controlled Intervention Trial. *Nutrients*. 2017;9(1):27.
27. Feng YL, Jiang XT, Ma FF, Han J, Tang XL. Resveratrol prevents osteoporosis by upregulating FoxO1 transcriptional activity. *Int J Mol Med*. 2018;41(1):202-12.
28. Kagan R, Kellogg-Spadt S, Parish SJ. Practical Treatment Considerations in the Management of Genitourinary Syndrome of Menopause. *Drugs & Aging*. 2019;36(10):897-908.