



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ  
ΝΟΣΟ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Η μεσογειακή διατροφή στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες και δράση των φυτοιστρογόνων»**

**ΔΗΜΗΤΡΑ ΖΙΑΚΑ**

**ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΟΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΟΣ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Κωνσταντίνος Νταφόπουλος , Καθηγητής Μαιευτικής - Γυναικολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Επιβλέπων καθηγητής

Ευθυμία Πετεινάκη , Αναπληρώτρια καθηγήτρια μικροβιολογίας , Ιατρικό τμήμα πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Μέλος τριμελούς επιτροπής

Ουρανία Κούκουρα , Μαιευτήρας Γυναικολόγος Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας. Μέλος τριμελούς επιτροπής

**ΛΑΡΙΣΑ, 2019**





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



**<<The Mediterranean diet in menopausal women and the action  
of phytoestrogens >>**

## Περίληψη

---

Η μεσογειακή διατροφή έχει αναγνωριστεί ως ένα διατροφικό προφίλ υψηλής γαστρονομικής και θρεπτικής αξίας ενώ ταυτόχρονα, έχει εκτενώς συσχετιστεί με τη μείωση της συχνότητας εκδήλωσης παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν τις γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο και την υγεία σε προχωρημένες ηλικίες. Η μεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε ομάδες όπως φρούτα και λαχανικά, έχει προταθεί ότι μπορεί να επάγει πρόσληψη και απορρόφηση σημαντικής ποσότητας φυτοχημικών ουσιών που ονομάζονται φυτοοιστρογόνα, ενώσεις δομικά ανάλογες της κύριας θηλυκής ορμόνης, 17-β οιστραδιόλης. Κατά την εμμηνόπαυση, μία δυναμική περίοδο μετάβασης προς την αναπαραγωγική γήρανση, τα επίπεδα της ορμόνης αυτής μειώνονται αισθητά, με αποτέλεσμα την εκδήλωση ποικίλων εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων αλλά και χρόνιων ασθενειών. Έχει προταθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να αποτελέσουν μία ασφαλή εναλλακτική λύση ορμονικών θεραπειών καθώς φαίνεται ότι μπορούν να βελτιώσουν τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης αλλά και παθήσεις που φαίνεται να σχετίζονται με αυτήν. Στην παρούσα εργασία, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση μελετών που συσχετίζουν τη μεσογειακή διατροφή και τα φυτοοιστρογόνα με βελτίωση και μείωση της συχνότητας συμπτωμάτων αλλά και ασθενειών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση. Παρατέθηκαν οι ευεργετικές επιδράσεις διαφορετικών κατηγοριών φυτοοιστρογόνων σε αγγειοκινητικά, ψυχολογικά και γνωστικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης ενώ πραγματοποιήθηκε ανάλυση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής σε χρόνιες ασθένειες με μία προσπάθεια έμφασης στο φυτοοιστρογονικό περιεχόμενο παρά την έλλειψη επαρκούς βιβλιογραφίας. Τα συμπεράσματα από τις υπάρχουσες μελέτες, καταδεικνύουν την αξία τους στην πρόληψη και βελτίωση της υγείας ενώ περαιτέρω έρευνες αναμένεται να οδηγήσουν στην εξακρίβωση των δυνατοτήτων τους ως καινοτόμες κλινικές παρεμβάσεις και θεραπευτικές προσεγγίσεις που θα βελτιώσουν με ασφάλεια τη ποιότητα ζωής των γυναικών στην εμμηνόπαυση.

## Abstract

---

The Mediterranean diet has been recognized as a nutritional profile of high gastronomic and nutritional value, while it has been extensively associated with reduction of both pathological conditions that affect women globally and diseases of advanced age. The Mediterranean diet, enriched in fruits and vegetables, has been suggested to induce the intake and absorption of phytochemicals called phytoestrogens, structurally analogous to the main female hormone, 17- $\beta$  estradiol. During menopause, a dynamic period towards reproductive aging, levels of this hormone are noticeably reduced, resulting in a variety of menopausal symptoms and chronic diseases. Phytoestrogens have been proposed as a safe alternative to hormonal therapies as it is possible that they can improve both the symptoms of menopause and associated diseases. The present thesis demonstrates a literature review of studies which associate the Mediterranean diet and phytoestrogens with the improvement and reduction of symptoms and menopausal-related diseases. The beneficial impact of different categories of phytoestrogens on the vasomotor, psychological and cognitive impairments of menopause were presented, while the effect of the Mediterranean diet on chronic diseases was analyzed with an effort to evaluate specifically the effects of the phytoestrogenic content, despite the lack of sufficient literature. Conclusions from existing studies demonstrate their value in preventing diseases and improving health, while further research is expected to lead to the identification of their potential as an innovative clinical intervention and therapeutic approach that will safely benefit the life quality of menopausal women.

## Περιεχόμενα

<b>Περίληψη</b> .....	3
<b>Abstract</b> .....	4
<b>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup></b> .....	7
1. Η αξία της Μεσογειακής διατροφής.....	7
1.1. Ορισμός της μεσογειακής διατροφής, γενικά χαρακτηριστικά και ιστορική αναδρομή.....	7
1.2. Πυραμίδα και ειδικά χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής.....	10
1.3. Συμβολή της μεσογειακής διατροφής στη βελτίωση της υγείας.....	12
<b>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup></b> .....	14
2. Εμμηνόπαυση.....	14
2.1. Φυσιολογία και βιολογικά χαρακτηριστικά της εμμηνόπαυσης.....	14
2.2. Συμπτώματα και επίδραση στη ζωή των γυναικών.....	15
2.3. Σύνδεση της εμμηνόπαυσης με ασθένειες.....	21
2.4. Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, η επίδραση της διατροφής.....	22
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup></b> .....	26
3. Φυτοοιστρογόνα στη διατροφή και την υγεία.....	26
3.1. Ο ρόλος των οιστρογόνων στις γυναίκες και συνοπτικός μηχανισμός δράσης.....	26
3.2. Ορισμός των φυτοοιστρογόνων.....	30
3.2.1. Δομή, προέλευση και μεταβολισμός.....	31
3.3. Βασικές κατηγοριοποιήσεις των φυτοοιστρογόνων.....	32
3.3.1. Ισοφλαβόνες.....	34
3.3.2. Λιγνάνες.....	36
3.3.3. Κουμεστάνες.....	38
3.3.4. Στιλβένια.....	39
3.4. Βιοχημικοί και κυτταρικοί μηχανισμοί δράσης.....	41

3.5.	Κλινικές χρήσεις και επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων .....	42
3.5.1.	Θετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.....	43
3.5.2.	Πιθανές αρνητικές επιπτώσεις .....	47
<b>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup></b>	.....	<b>51</b>
4.	Μεσογειακή διατροφή και φυτοοιστρογόνα κατά την εμμηνόπαυση .....	51
4.1.	Φυτοοιστρογόνα στη μεσογειακή διατροφή.....	51
4.1.1.	Βιολογικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης .....	52
4.2.	Επιδράσεις στην πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση.....	53
4.2.1.	Καρκίνος του μαστού.....	54
4.2.2.	Καρδιαγγειακή νόσος.....	55
4.2.3.	Οστεοπόρωση και οστεοαρθρίτιδα .....	56
<b>Συμπεράσματα</b>	.....	<b>59</b>
<b>Βιβλιογραφία</b>	.....	<b>62</b>

### 1. Η αξία της Μεσογειακής διατροφής

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, σε διάφορες περιοχές της Μεσογείου ξεκίνησε να αναπτύσσεται η πλέον παγκοσμίως γνωστή “Μεσογειακή διατροφή”. Η μεσογειακή διατροφή αποτελεί ένα διατροφικό προφίλ το οποίο δεν ακολουθεί αυστηρά μια συγκεκριμένη δίαιτα, αλλά απαρτίζεται από ποικίλες διατροφικές συνήθειες. Αυτές οι συνήθειες μπορούν να χαρακτηριστούν ως φυτο-κεντρικές καθώς περιλαμβάνουν υψηλή κατανάλωση φυτικών προϊόντων (φρούτα, λαχανικά, δημητριακά ολικής άλεσης, εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο, κλπ.), μέτρια κατανάλωση πουλερικών και ψαριών, χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος, γαλακτοκομικών, γλυκών και τέλος, μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού (**Hernández-Angeles & Castelo-Branco, 2016**).

Η μεσογειακή διατροφή προσφέρει πολλαπλές ευεργετικές επιδράσεις καθώς έχει δειχθεί ότι βοηθά στην πρόληψη και προστασία από μορφές καρκίνου, παθήσεις που πλήττουν το καρδιαγγειακό σύστημα, καθώς και παθολογικές καταστάσεις που προκαλούνται από την παχυσαρκία και τον διαβήτη τύπου 2. Επιπρόσθετα, η μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει την συνολική χοληστερόλη, την LDL χοληστερόλη, αλλά και την αρτηριακή πίεση (**Mozaffarianetal., 2004**), ενώ προστατεύει και από την ανάπτυξη στεφανιαίας νόσου (**Panagiotakosetal., 2002**).

#### 1.1.1. Ορισμός της μεσογειακής διατροφής, γενικά χαρακτηριστικά και ιστορική αναδρομή

Η προέλευση της “Μεσογειακής Διατροφής” απαντάται στις αρχαίες διατροφικές συνήθειες των Ρωμαίων και ακόμη παλαιότερα, των αρχαίων Ελλήνων οι οποίοι είχαν αναπτύξει τη λεγόμενη “Μεσογειακή Τριάδα”. Αυτό το διατροφικό μοτίβο πλαισιώνεται από τρεις κύριες διατροφικές συνιστώσες: 1) προϊόντα με βάση την ελιά, 2) κρασί και 3) δημητριακά. Εκτός όμως από αυτές τις λεγόμενες πρωτογενείς τροφές, περιλαμβάνονται και συμπληρωματικές, δευτερογενείς τροφές οι οποίες είναι λαχανικά, πουλερικά, ψάρι, και ελάχιστες ποσότητες κρέατος (**Altomareetal., 2013**).

Η παραπάνω κατηγοριοποίηση των τροφών αφενός επηρεάστηκε από την δυνατότητα παραγωγής τους στις Μεσογειακές χώρες και αφετέρου, από την διαθεσιμότητά τους σε όλη την επικράτεια της Μεσογείου. Η Μεσόγειος περιβρέχει πολλές χώρες και συνεπώς το εμπόριο τροφών και η ανταλλαγή διατροφικών συνθηθειών ήταν σημαντικά στοιχεία στη



διαμόρφωση της πρωταρχικής ιδέας της μεσογειακής διατροφής. Περιοχές όπως η Συρία, η Παλαιστίνη και η Νότιος Τουρκία παρήγαγαν όσπρια και δημητριακά. Στις περισσότερες από τις περιοχές της μεσογείου μπορούσαν να καλλιεργηθούν ελιές και αμπέλια και συνεπώς να παραχθεί ελαιόλαδο και άλλα υποπροϊόντα της ελιάς, καθώς επίσης και κρασί. Άλλοι πολιτισμοί, όπως οι Καρχηδόνιοι, κατανάλωναν τα δημητριακά ως κύρια τροφή, ενώ οι Φοίνικες τα επεξεργάζονταν προκειμένου να παράγουν ψωμί, χυλό (*pullspanica*) ή μπισκότα (*panicum*). Επιπλέον, μπορούσαν να παρασκευάζουν ψωμί με τη χρήση ειδικών φούρνων (*taboons*) οι οποίοι εξακολουθούν να χρησιμοποιούνται ακόμη και σήμερα σε αρκετές χώρες, ιδίως στο Μαρόκο και την Τυνησία.

Αξίζει να σημειωθεί πως όλοι οι λαοί της μεσογείου είχαν υιοθετήσει φρούτα αλλά και ξηρούς καρπούς στη διατροφή τους, με κυριότερους το αμύγδαλο και το φιστίκι. Ωστόσο, εκτός από τη Ρωμαϊκή περίοδο όπου καταναλώνονταν συστηματικά, λίγα είναι τα ιστορικά στοιχεία για τις τροφές αυτές. Επιπρόσθετα, παρόλο που η εξημέρωση ζώων, όπως τα βοοειδή και τα χοιροειδή, ήταν εφικτή σε όλη τη Μεσόγειο από τις αρχές του 6000 έως και το 4000π.Χ. (**Grigg, 1999**), η εκτροφή τους δεν εστίαζε στην παραγωγή κρέατος αλλά στην παραγωγή γαλακτοκομικών προϊόντων. Τέλος, ιστορικά στοιχεία υποδεικνύουν την κατανάλωση ψαριών και άλλων θαλασσινών (καρκινοειδή και οστρακοειδή) από τους Καρχηδόνιους (**Essid, 2012**). Συμπερασματικά, ήδη από την αρχαιότητα είναι ορατή η παραγωγή και κατανάλωση προϊόντων τα οποία αργότερα αποτέλεσαν το βασικό πυλώνα γύρω από τον οποίο στήθηκε η μεσογειακή διατροφή, όπως ορίζεται σήμερα.

Μεταγενέστερα, κατά την περίοδο της Ρωμαϊκής Αυτοκρατορίας, όταν πλέον είχαν εκσυγχρονιστεί τα μέσα γεωργίας και άρδευσης σε πολλές αποικίες των Ρωμαίων (Τυνησία, Αλγερία, Λιβύη) εξαπλώθηκαν και οι διατροφικές τους συνήθειες. Έτσι, εκείνη την περίοδο άνθισε η παραγωγή πολλών λαχανικών (κρεμμύδια, μαρούλια, καρότα κλπ.) καθώς και φρούτων (μήλα, αχλάδια, ροδάκινα κλπ.), προϊόντα από τα οποία χαρακτηρίζεται σήμερα η μεσογειακή διατροφή (**Grigg, 1999**).

Κατά τη μ.Χ. εποχή, η μεσογειακή διατροφή εμπλουτίστηκε με νέα προϊόντα από μακρινές χώρες της Ασίας και της Αφρικής, λόγω της εξάπλωσης αραβικών πληθυσμών σε περιοχές της Βόρειας Αφρικής και στην Ισπανία. Τρόφιμα που παλαιότερα ήταν άγνωστα για τους λαούς της Μεσογείου, όπως οι μπάμιες και η μελιτζάνα, μετανάστευσαν στη Μεσόγειο από την Αιθιοπία και την Ινδία, αντίστοιχα (**Essid, 2012**). Το ρύζι, τα γλυκά πορτοκάλια και το ζαχαροκάλαμο εξ ορισμού αποτελούσαν τροφές της Ινδίας και της Κίνας που όμως τελικώς εξαπλώθηκαν στην Ιταλία, την Ισπανία και άλλες μεσογειακές χώρες (**Altomare et al., 2013**). Αργότερα, με την ανακάλυψη της Αμερικής, νέες τροφές εισήχθησαν στη μεσογειακή

διατροφή, όπως οι τομάτες, οι πιπεριές (αρχικά στην Ιταλία) και οι πατάτες (αρχικά στην Πορτογαλία) (Essid, 2012).

Μετά από αρκετό καιρό, εδραιώθηκε στην περιοχή της Μεσογείου μια διατροφική δομή αποτελούμενη κυρίως από φρούτα, λαχανικά, όσπρια και ξηρούς καρπούς. Το κόκκινο κρέας και γενικότερα οι τροφές ζωικής προέλευσης, αποτελούσαν δευτερογενείς και όχι πρωτογενείς τροφές (Πίνακας 1). Το εν λόγω γεγονός προκάλεσε ιδιαίτερο ενδιαφέρον στους ερευνητές καθώς οι λαοί που ακολουθούσαν το συγκεκριμένο διαιτητικό προφίλ εμφάνιζαν χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο, αλλά και παθήσεις του καρδιαγγειακού και γενικότερα, χαμηλότερα ποσοστά χρόνιων παθήσεων συγκριτικά με τον υπόλοιπο κόσμο (Nestle, 1995). Βέβαια, εκτός από διατροφική συνήθεια, η μεσογειακή διατροφή αποτελεί και αναπόσπαστο στοιχείο της μεσογειακής κουλτούρας (Requant-Aleix, 2012). Έως και σήμερα, η καινοτομία στους τρόπους παραγωγής και οι διαφορικοί τρόποι κατανάλωσης ενισχύουν τη συνεχή εξέλιξη του μεσογειακού τρόπου διατροφής, ο οποίος μένει πάντα πιστός στις αρχές του αναδεικνύοντας ταυτόχρονα όλες τις χώρες της Μεσογείου που τον ανέπτυξαν (Dernini & Berry, 2015).

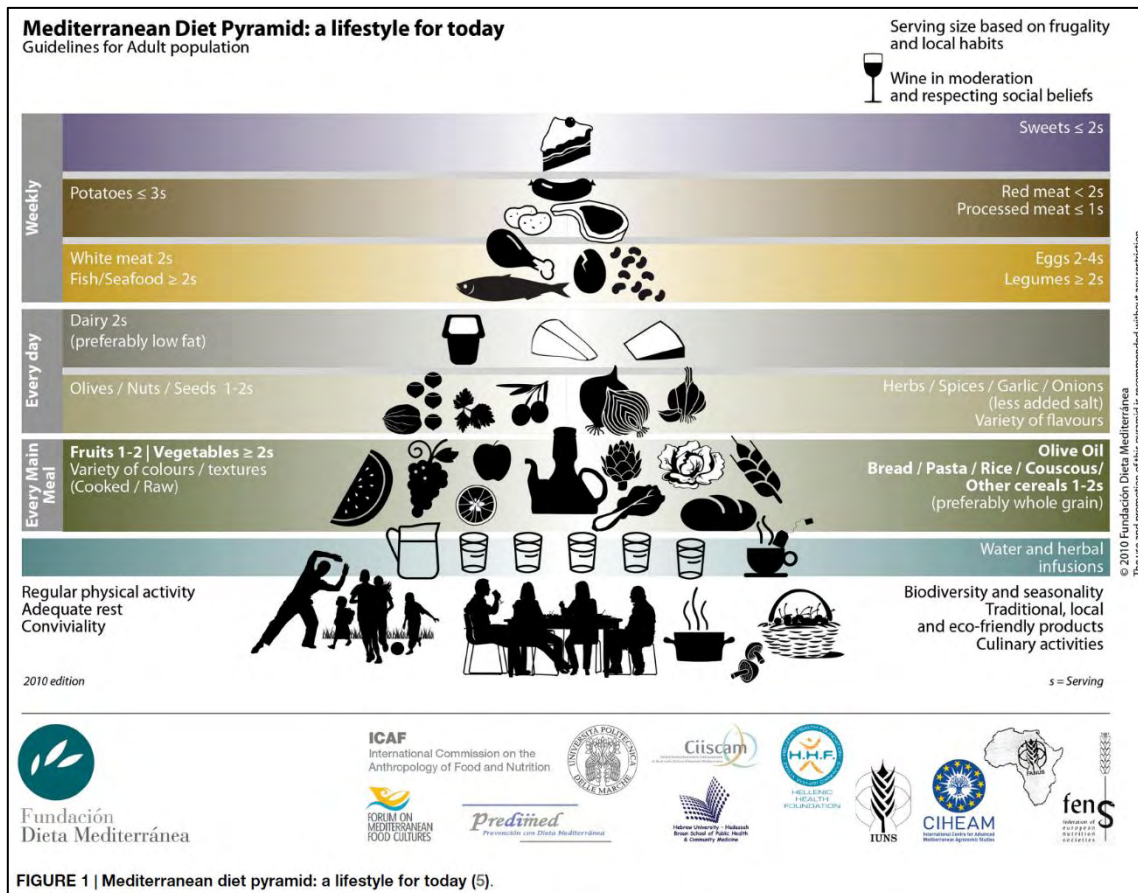
Παρόλο που μέχρι σήμερα συγκεκριμένος ορισμός δεν υπάρχει, η UNESCO περιέγραψε τη μεσογειακή Διατροφή ως: “προερχόμενη από την ελληνική λέξη "diaita" - τρόπος ζωής, είναι μια κοινωνική πρακτική που βασίζεται σε όλες τις "savoir faire" -τεχνογνωσίες, γνώσεις και παραδόσεις, που κυμαίνονται από το πεδίο μέχρι το τραπέζι των λαών της λεκάνης της Μεσογείου και περιλαμβάνουν τις καλλιέργειες, τη συγκομιδή, την αλιεία, τη διατήρηση, την επεξεργασία, την προετοιμασία, το μαγείρεμα και κυριότερα, τον τρόπο κατανάλωσης, δηλαδή με ευθυμία” (La Diète Méditerranéenne, 2010).

### Πίνακας 1: Γενικά Χαρακτηριστικά της Μεσογειακής Διατροφής

Χαμηλή πρόσληψη κόκκινου κρέατος
Χαμηλή πρόσληψη ζάχαρης
Χαμηλή πρόσληψη υδατανθράκων
Μέτρια πρόσληψη ψαριών
Μέτρια πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά
Υψηλή πρόσληψη εξαιρετικού παρθένου ελαιόλαδου (πλούσιο σε πολυφαινόλες)
Υψηλή πρόσληψη λαχανικών και φρούτων
Υψηλή πρόσληψη σε φακές, ρεβίθια και άλλα όσπρια
Μέτρια πρόσληψη κρασιού με το γεύμα

## 1.2. Πυραμίδα και ειδικά χαρακτηριστικά της μεσογειακής διατροφής

Η πρώτη επιστημονική καταγραφή των πλεονεκτημάτων της μεσογειακής διατροφής αποδίδεται στον Ancel Keys του Πανεπιστημίου της Μινεσότα που συσχέτισε τις διατροφικές συνήθειες με τα καρδιαγγειακά νοσήματα (Keys&Keys, 1975). Επιπλέον, διατύπωσε μια συγκεκριμένη περιγραφή για την μεσογειακή διατροφή «... σπιτική μινεστρόνε (μεγάλη σούπα), ζυμαρικά όλων των ποικιλιών, με σάλτσα ντομάτας και πασπαλισμένα με παρμεζάνα, εμπλουτισμένη μόνο με λίγα κομμάτια κρέατος ή σερβιρισμένη με ένα μικρό ψάρι. Φασόλια και μακαρόνια ... ψωμιά που δεν έχουν αφαιρεθεί ποτέ από το φούρνο περισσότερο από λίγες ώρες πριν φαγωθούν και χωρίς καμία επικάλυψη, πολλά φρέσκα λαχανικά πασπαλισμένα με ελαιόλαδο, μία μικρή μερίδα κρέας ή ψάρι λίγες φορές την εβδομάδα και πάντα φρέσκα φρούτα για επιδόρπιο» (Keys&Keys, 1975).



Εικόνα 1: Η διατροφική πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής. Ογδοο διεθνές συνέδριο για τη Μεσογειακή Διατροφή, Βαρκελώνη, 2010.

Η μεσογειακή διατροφή πλαισιώνεται από τροφές με υψηλά ποσοστά αντιοξειδωτικών, φυτικών ινών και ακόρεστων λιπαρών. Το κρέας και γενικότερα το ζωικό λίπος και η χοληστερόλη δεν αποτελούν βασικό κομμάτι της συγκεκριμένης διατροφής. Η πρόσληψη

ενέργειας γίνεται κατά ποσοστό περίπου 60% υπό τη μορφή υδατανθράκων, εκ των οποίων το 80% είναι πολύπλοκοι υδατάνθρακες (ρύζι, ζυμαρικά, ψωμί), κατά 15% από λευκό κρέας (κοτόπουλο, ψάρι) και τέλος κατά 30% από κάποια μορφή λιπαρής ουσίας, με κυριότερη όλων το ελαιόλαδο (Altomareetal., 2013).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, αλλά και λαμβάνοντας υπόψιν το μεσογειακό μοντέλο του AncelKeys, η αμερικανική υπηρεσία γεωργίας σχεδίασε το 1992 την «Πυραμίδα Τροφίμων» που αντιπροσωπεύει έναν ισορροπημένο τρόπο διατροφής, με σωστές αναλογίες μεταξύ των διάφορων τροφών αλλά και ενδείξεις για τη σωστή συχνότητα κατανάλωσής τους(Εικόνα 1). Η πυραμίδα έχει ως στόχο την ενημέρωση των καταναλωτών ώστε να αποκτήσουν σωστές διατροφικές συνήθειες.

Εκτός από το είδος των τροφών που απαρτίζουν τη μεσογειακή διατροφή, η πυραμίδα τροφίμων εισάγει ορισμένες σημαντικές έννοιες για τη μεσογειακή διατροφή. Αυτές είναι η "αναλογικότητα", δηλαδή η επιλογή της σωστής ποσότητας τροφίμων από κάθε ομάδα, η τυπική ποσότητα τροφής "portion" σε γραμμάρια, δηλαδή η ποσότητα τροφής που πρέπει να καταναλωθεί στα πλαίσια μίας ισορροπημένης διατροφής, η "ποικιλία", δηλαδή η ετερογένεια των τροφών μέσα σε μια ομάδα τροφίμων και η "μετριοπάθεια" όσο αναφορά την κατανάλωση συγκεκριμένων τροφίμων, όπως τα γλυκά και το λίπος. Στη βάση της πυραμίδας υπάρχουν ορισμένα τρόφιμα τα οποία πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά, όπως τα λαχανικά, τα φρούτα, τα όσπρια, το ελαιόλαδο, το γιαούρτι και γαλακτοκομικά χαμηλά σε λιπαρά. Το κρέας αποτελεί συμπληρωματική τροφή, ενώ ειδικά το κόκκινο κρέας δε θα πρέπει να καταναλώνεται περισσότερο από μερικές φορές το μήνα. Επιπρόσθετα, υπάρχει μια προτίμηση, η οποία οφείλεται στο υψηλό πρωτεϊνικό περιεχόμενο, προς το λευκό κρέας (ψάρι, κοτόπουλο, γαλοπούλα), το οποίο μαζί με τα αυγά μπορεί να καταναλωθεί εβδομαδιαία (Altomareetal., 2013). Όσο αναφορά τα θρεπτικά συστατικά, η κάθε διατροφική ομάδα είναι σχεδιασμένη ώστε να προσφέρει τον ίδιο τύπο θρεπτικών ουσιών. Το παραπάνω είναι λογικό να οδηγήσει σε ομοιογένεια στον τύπο της τροφής ωστόσο, αυτό δεν είναι αρκετό ώστε να επηρεάσει την ποικιλία των τροφίμων προς κατανάλωση. Έτσι, προκύπτει μία υψηλής αξίας διατροφή, πλούσια τόσο σε θρεπτικά συστατικά, όσο και σε ποικιλία τροφών.

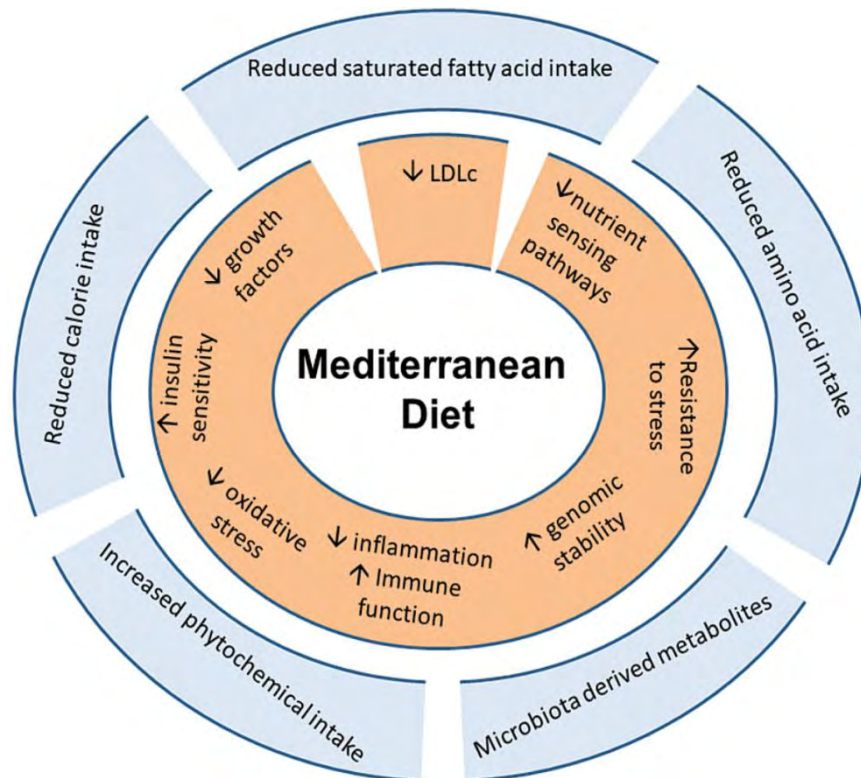
Συνοψίζοντας, είναι φανερό ότι η μεσογειακή διατροφή καθιερώθηκε ως ένα από τα πιο δημοφιλή διατροφικά μοντέλα λόγω της μοναδικής της σύνθεσης. Η ετερογένειά της, που κυμαίνεται από λαχανικά και φρούτα έως δημητριακά, ελαιόλαδο και κρασί, συμπληρωμένα από μικρότερες ποσότητες κρέατος και θαλασσινών, την χαρακτηρίζει ως ένα υψηλής διατροφικής και γαστρονομικής αξίας διατροφικό προφίλ, με πλούσια ιστορία και παράδοση.

### 1.3. Συμβολή της μεσογειακής διατροφής στη βελτίωση της υγείας

Αρκετές είναι οι μελέτες που συσχετίζουν την μεσογειακή διατροφή με θετικές επιδράσεις όσο αναφορά καρδιαγγειακές παθήσεις, νόσους που σχετίζονται με την παχυσαρκία αλλά και στη μείωση των επιπέδων θνησιμότητας γενικότερα (**Fungetal., 2009**). Πολλές μελέτες και μετα-αναλύσεις σε περίπου 50.000 ασθενείς δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ικανή να προστατεύσει από αρνητικές καταστάσεις όπως πόνοι στο μυοσκελετικό σύστημα ή από το μεταβολικό στρες αλλά και να θωρακίσει τον οργανισμό από βλαβερούς παράγοντες (**Kastorinietal., 2011**). Παράλληλα, μία σημαντική μετα-ανάλυση, που περιλάμβανε στοιχεία από περισσότερους από 2000 ασθενείς, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει αποτελεσματικά τον κίνδυνο εμφάνισης παθήσεων του καρδιαγγειακού συστήματος, καθώς και να καταστείλει διάφορους δείκτες φλεγμονής (**Nordmannetal., 2011**).

Αξίζει να σημειωθεί ότι ορισμένες μελέτες έχουν παρομοιάσει τις επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής με φαρμακευτικά σκευάσματα όπως ασπιρίνη, αντιυπερτασικά και στατίνες, λόγω των θετικών της επιδράσεων σε παθολογικές καταστάσεις. Ωστόσο, είναι καλό να επισημανθεί ότι παρά τα ευεργετικά της αποτελέσματα, δεν μπορεί να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα ότι η μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να υποκαταστήσει τις εν λόγω φαρμακευτικές ουσίες, καθώς οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί παρουσιάζουν ανομοιογένεια τόσο στο μέγεθος του δείγματος, όσο και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων τους (**Widmeretal., 2015**). Αναντίρρητα, η μεσογειακή διατροφή έχει ευεργετικές επιρροές για την υγεία όσων ανθρώπων την ακολουθούν συστηματικά. Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός δράσης και ο ακριβής τρόπος με τον οποίο επιφέρει θετικά αποτελέσματα δεν έχει ακόμη διερευνηθεί επαρκώς. Μέχρι πρόσφατα, έχει προταθεί ότι παράγοντες με συνεργειακή δράση είναι υπεύθυνοι για τις ευεργετικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής (Εικόνα 2). Από τους εν λόγω παράγοντες, πέντε έχουν λάβει ιδιαίτερη προσοχή:

**i)** προστασία από φλεγμονή, οξειδωτικό στρες και συσσώρευση αιμοπεταλίων, **ii)** μείωση των λιπιδικών επιπέδων, **iii)** αντιδράσεις περιορισμού αμινοξέων με αποτέλεσμα την αναστολή μονοπατιών ανίχνευσης θρεπτικών συστατικών, **iv)** μεταβολή αυξητικών παραγόντων και ορμονών που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου, **v)** παραγωγή δραστικών μεταβολιτών από το φυσικό εντερικό μικροβίωμα που μπορούν να βελτιώσουν το μεταβολισμό (**Tostiatal., 2018**). Οι θετικές επιδράσεις στην εμφάνιση ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση και την εμμηνόπαυση θα συζητηθούν αναλυτικά στο τελευταίο κεφάλαιο αυτής της εργασίας.



**Εικόνα 2: Οι κύριοι παράγοντες της μεσογειακής διατροφής με θετικές επιδράσεις στην υγεία.** Η σύνθεση της μεσογειακής διατροφής επάγει μείωση της κατανάλωσης θερμίδων, αμινοξέων και κορεσμένων λιπαρών ενώ αντίθετα, επάγει αύξηση στην πρόσληψη φυτοχημικών όπως φοιτοιστρογόνα αλλά και μεταβολιτών της φυσικής μικροχλωρίδας.

### 2. Εμμηνόπαυση

Ως εμμηνόπαυση ορίζεται η αναστολή της εμμηνόρροιας για 12 μήνες ενώ οι περισσότερες γυναίκες παγκοσμίως εισέρχονται σε αυτήν μεταξύ 49 και 52 ετών (**Takahashi et al., 2015**). Είναι μία φυσική διαδικασία της ζωής των γυναικών που συμβαίνει μόνο μία φορά, όταν πλέον σταματάει η παραγωγή ωοκυττάρων. Ωστόσο, προγενέστερα της εμμηνόπαυσης, οι γυναίκες βιώνουν μία κατάσταση που ονομάζεται μεταβατική εμμηνόπαυση και ορίζεται ως μία δυναμική περίοδος που μπορεί να πραγματοποιείται επί αρκετά συναπτά έτη, κατά τα οποία συμβαίνουν πολλές μεταβολές στον έμμηνο κύκλο (**Harlow et al., 2012**).

#### 2.1. Φυσιολογία και βιολογικά χαρακτηριστικά της εμμηνόπαυσης

Στην αναπαραγωγική ζωή των γυναικών, η εμμηνόπαυση ολοκληρώνεται όταν συμβαίνει πλήρης εξάντληση των ωοθυλακίων από τις ωοθήκες. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε σημαντική μείωση των επιπέδων της κύριας θηλυκής ορμόνης, 17-β οιστραδιόλης στον ορό, με ταυτόχρονη αύξηση της ωοθυλακιότροπου ορμόνης (FSH) που ορίζεται ως η ορμόνη διέγερσης των ωοθυλακίων (**Bacon et al., 2017**).

Ενώ κατά την πρώιμη μεταβατική περίοδο της εμμηνόπαυσης, τα επίπεδα της οιστραδιόλης διατηρούνται υψηλά, η αυξημένη FSH οδηγεί σε επιτάχυνση της πρόσληψης και εξάντλησης των ωοθυλακίων με συνέπεια αλλαγές στην απόκριση των ωοθηκών στην FSH, διακυμάνσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων και στο τελικό στάδιο, απώλεια του φυσιολογικού αναπαραγωγικού κύκλου. Αυτό συμβαίνει καθώς όταν όλα τα ωοθυλάκια έχουν εξαντληθεί, οι ωοθήκες δεν είναι σε θέση να ανταποκρίνονται πλέον στην FSH, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της. Το γεγονός αυτό οδηγεί τελικά στη μείωση της συγκέντρωσης των οιστρογόνων στην κυκλοφορία επιφέροντας ποικίλα συμπτώματα (**Hall, 2007**).

Τα πιο κοινά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης μπορεί να κυμαίνονται από ελάχιστα έως πολύ σοβαρά, και με μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των γυναικών, ενώ συνήθως κάνουν την πρώτη τους εμφάνιση κατά τη διάρκεια της περιεμμηνοπαυσιακής περιόδου, δηλαδή συνήθως 4-6 έτη πριν την έναρξη της εμμηνόπαυσης. Τα συμπτώματα αυτά παρουσιάζονται συνοπτικά στον πίνακα 2.

## Πίνακας 2: Κοινά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης

Εξάψεις

Μη φυσιολογική εμμηνορροϊκή αιμορραγία

Αϋπνία

Αλλαγές στη διάθεση (κατάθλιψη, άγχος)

Κεφαλαλγία

Μαστοδυνία

Συγκεκριμένα, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα είναι πιο πιθανό να εμφανιστούν τα πρώτα δύο χρόνια μετά την τελική φάση της εμμηνόπαυσης. Μαζί με τα συμπτώματα αυτά, παρατηρούνται ορμονικές μεταβολές στον άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-ωοθήκης που περιλαμβάνουν υψηλά επίπεδα FSH, ενώ δύο άλλες σημαντικές ορμόνες, οι AMH και ινχμπίνη-B, ανιχνεύονται σε πολύ μικρή συγκέντρωση. Αναλογικά, τα επίπεδα οιστραδιόλης μειώνονται όσο η FSH συνεχίζει να αυξάνεται κατά τη διάρκεια αυτών των δύο ετών. Οι παραπάνω ορμόνες σταθεροποιούνται 3-6 έτη μετά την τελική εμμηνορροια όπου πλέον ανιχνεύονται σε πολύ χαμηλά επίπεδα (Bacon et al., 2017).

Εκτός όμως από τις παραπάνω ορμονικές διακυμάνσεις, η περίοδος της μετάβασης στην εμμηνόπαυση χαρακτηρίζεται από ένα κύμα μεταβολών στα επινεφρίδια που πιθανά ρυθμίζεται από τα επίπεδα της κορτιζόλης στον ορό του αίματος. Η αύξηση της κορτιζόλης επάγει αντίστοιχες αυξήσεις επινεφριδιακών ορμονών με κυριότερα τα ανδρογόνα ανδροστενεδιόνη και θειική δεϋδροεπιανδροστερόνη. Πράγματι, μετά την εμμηνόπαυση, η πλέον κύρια πηγή οιστρογόνων προκύπτει από την αντίδραση αρωματοποίησης των ανδρογόνων που βρίσκονται στο ωοθηκικό στρώμα, προς οιστρογόνα. Ωστόσο, μπορούν να συντεθούν και εξωγοναδικά σε ορισμένους ιστούς όπως ο οστικός και ο λιπώδης ιστός, ο μυελός των οστών και οι ινοβλάστες (Smith et al., 1994). Οι διαδικασίες αυτές θα σχολιαστούν αναλυτικότερα στο επόμενο κεφάλαιο.

### 2.2. Συμπτώματα και επίδραση στη ζωή των γυναικών

Έχει παρατηρηθεί μεγάλη ποικιλία συμπτωμάτων που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση (εικόνα 3). Μεταξύ των πιο γνωστών και καλά μελετημένων συμπτωμάτων ανήκουν οι ξαφνικές εξάψεις, ένα κοινό αγγειοκινητικό σύμπτωμα που παρατηρείται περίπου στο 80% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να ξεκινήσει σε ήπια επίπεδα κατά τα τελευταία γόνιμα έτη, με την έντασή τους να αυξάνεται σημαντικά μετά τον



τελευταίο έμμηνο κύκλο(Randolphetal., 2005). Παρά τη συχνότητά τους, τα αίτια πίσω από την εμφάνισή τους παραμένουν αδιευκρίνιστα ωστόσο, έχει προταθεί ως πιθανή εξήγηση η διακύμανση στα επίπεδα των οιστρογόνων με ταυτόχρονη στένωση του θερμορυθμιστικού συστήματος των γυναικών. Παλαιότερα, οι ερευνητές πίστευαν ότι το φαινόμενο οφείλεται αποκλειστικά στην απώλεια των οιστρογόνων της κυκλοφορίας ωστόσο πλέον, η πεποίθηση αυτήν έχει εγκαταλειφθεί καθώς κατά τη διάρκεια του συμβάντος των εξάψεων δεν ανιχνεύεται καμία απότομη μεταβολή στα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό των γυναικών. Από την άλλη, έχει προταθεί ότι το φαινόμενο μπορεί να οφείλεται στην οξεία αύξηση της ορμόνης FSHσε συνδυασμό με τις διακυμάνσεις των οιστρογόνων στον ορό(Freemanetal., 2007).

Ένα άλλο, σημαντικό σύμπτωμα της εμμηνόπαυσης, κοινό σε πλήθος γυναικών, είναι οι νυχτερινές εφιδρώσεις. Το φαινόμενο αυτό περιγράφεται ως ξαφνική αίσθηση έντονης θερμότητας στο πρόσωπο ή στο άνω μέρος του μαστού, που μπορεί να εξαπλωθεί σε όλη την έκταση του σώματος με ταυτόχρονη πρόκληση έντονης εφίδρωσης κατά τη διάρκεια της νύχτας (Randolphetal., 2005). Άλλα κοινά εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα διαφορικής έντασης και συχνότητας μεταξύ των γυναικών περιλαμβάνουν πρόκληση έντονου στρες και ταχυπαλμία που μπορεί να συνοδεύονται από εξάψεις τόσο στο πρόσωπο όσο και στον αυχένα. Έχει περιγραφεί, ότι τα συμπτώματα αυτά συχνά ακολουθούνται από τρέμουλο και ρίγος με αποτέλεσμα την έντονη διαταραχή του ύπνου που οδηγεί σε περαιτέρω κούραση, εξάντληση και κακή διάθεση(Thurstonetal., 2015).

Πράγματι, έχει προταθεί ότι η απώλεια οιστρογόνων επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα της ορμόνης σεροτονίνη γεγονός το οποίο ίσως παρέχει εξήγηση και στην πρόκληση των εξάψεων. Η μείωση των επιπέδων της σεροτονίνης μπορεί να επάγει την αύξηση του υποδοχέα της σεροτονίνης στον υποθάλαμο και την επακόλουθη ενεργοποίησή του, εξαιτίας ενός νέου κύματος παραγωγής σεροτονίνης. Ακόλουθα, η ενεργοποίηση του υποδοχέα επάγει αλλαγές στην ομοιόσταση της θερμοκρασίας του σώματος, επιφέροντας τελικά ένα απότομο κύμα ζέστης που γίνεται αντιληπτό ως μία δυσάρεστη αίσθηση ξαφνικής έξαψης, ενώ ταυτόχρονα ίσως μπορεί να εξηγήσει και τις ψυχολογικές διακυμάνσεις (Kligmanetal., 2010).

Είναι ενδιαφέρον ότι τα αγγειοκινητικά συμπτώματα παρουσιάζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε γυναίκες με παχυσαρκία. Εδώ, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι παρόλο που έχει επικρατήσει κοινώς η πεποίθηση ότι η εμμηνόπαυση επάγει μία έντονη τάση προς παχυσαρκία, έχει αποδειχθεί ότι δεν υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα δύο φαινόμενα, ενώ φαίνεται ότι η αύξηση του βάρους οφείλεται κυρίως στον ανθυγιεινό τρόπο ζωής (κακή

διατροφή και καθιστική καθημερινότητα). Ταυτόχρονα, η ίδια η παχυσαρκία επάγει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης να εκδηλώνονται εντονότερα και με μεγαλύτερη συχνότητα (**Baconetal., 2017**).

Όπως αναφέρθηκε ήδη, τα αγγειοκινητικά συμπτώματα επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα του ύπνου των εμμηνόπαυσιακών γυναικών. Το γεγονός αυτό, αν δεν αντιμετωπιστεί, εγκυμονεί τον κίνδυνο χρόνιας αϋπνίας, έλλειψης παραγωγικότητας και ευεξίας και τελικά, μίας ευρύτερης επίπτωσης στην υγεία(**Dennersteinetal., 2000**). Στα σοβαρά συμπτώματα που διαταράσσουν τον ύπνο περιλαμβάνονται άλγος στα πόδια και η άπνοια, ενώ η έντασή τους φαίνεται να είναι αυξημένη κατά το στάδιο μετάβασης στην εμμηνόπαυση (menopausal transition)και ιδιαίτερα κατά τους τελευταίους έμμηνοους κύκλους των γυναικών. Πράγματι, έρευνες υποστηρίζουν απώλεια έως και 25 λεπτών βραδινού ύπνου κατά τη διάρκεια της προεμμηνόρροϊκής περιόδου (**Zhengetal., 2015**).

Οι αλλαγές της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη και το άγχος, αποτελούν επίσης κοινό σύμπτωμα της εμμηνόπαυσιακής περιόδου ενώ συνήθως είναι συνυφασμένες με τις διαταραχές του ύπνου(**Freedmanetal., 2007**). Πράγματι, έρευνες υποδεικνύουν ότι υπεύθυνες για την αλλαγή της διάθεσης, όπως η κατάθλιψη, μπορεί να είναι οι ορμονικές διακυμάνσεις, συμπεριλαμβανομένης της FSHκαι της οιστραδιόλης, οι οποίες βρέθηκε να παρουσιάζονται ταυτόχρονα τόσο με κοινά συμπτώματα όπως οι εξάψεις, όσο και με παθήσεις όπως το προεμμηνόρροϊκό σύνδρομο (**Santoroetal., 2015**). Επιπλέον, διάφορες έρευνες υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κατάθλιψης στο στάδιο μετάβασης στην εμμηνόπαυση και συγκεκριμένα με περίπου τριπλάσια συχνότητα κατά την περιεμμηνόπαυσιακή περίοδο(**Cohenetal., 2006; Schmidtetal., 2004**).

Συμπτώματα δυσφορίας έχουν επίσης παρατηρηθεί και στους ουρογεννητικούς ιστούς. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγηθεί αφενός από τις έντονες διακυμάνσεις στα επίπεδα των οιστρογόνων της κυκλοφορίας και αφετέρου από την ελάχιστη συγκέντρωσή τους που χαρακτηρίζει την περίοδο μετά την εμμηνόπαυση καθώς, οι ιστοί αυτοί περιέχουν οιστρογονικούς υποδοχείς, τόσο στην ουροδόχο κύστη, όσο και στην ουρήθρα που τους καθιστά εξαιρετικά ευαίσθητους στις μεταβολές των οιστρογόνων. Αξίζει να σημειωθεί ότι σε εμμηνόπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από τέτοιου τύπου ενοχλήσεις, απαιτείται θεραπεία καθώς τα συμπτώματα δεν βελτιώνονται με την πάροδο του χρόνου όπως συμβαίνει συνήθως με τα αγγειοκινητικά (**Santoroetal., 2009, Santoroetal., 2015**). Σε πληθυσμιακές μελέτες έχει αναφερθεί ότι έως και το 60% των γυναικών στην εμμηνόπαυση παρουσιάζει προβλήματα του ουρογεννητικού, όπως δυσπαρευνία και αιδοιοκολπική ατροφία (**Santoroetal., 2009**).

Ένα επιπλέον σύμπτωμα που βιώνουν οι γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση, είναι ημικρανία και κεφαλαλγίες. Παρόλο που οι αιτίες μπορεί να είναι πολλές, όταν αυξάνονται κατά την εμμηνόπαυση, έχει προταθεί ότι οφείλονται στις διακυμάνσεις των ορμονών που χαρακτηρίζουν αυτή την περίοδο. Παρόλο που έχει παρατηρηθεί ότι η συχνότητα των κεφαλαλγιών μειώνεται μετά την εμμηνόπαυση, οι ημικρανίες προδιαθέτουν έναν πιθανό κίνδυνο για εγκεφαλικά επεισόδια με ομάδα υψηλότερου κινδύνου εκείνη των καπνίζόντων γυναικών (**Baconetal., 2017**).

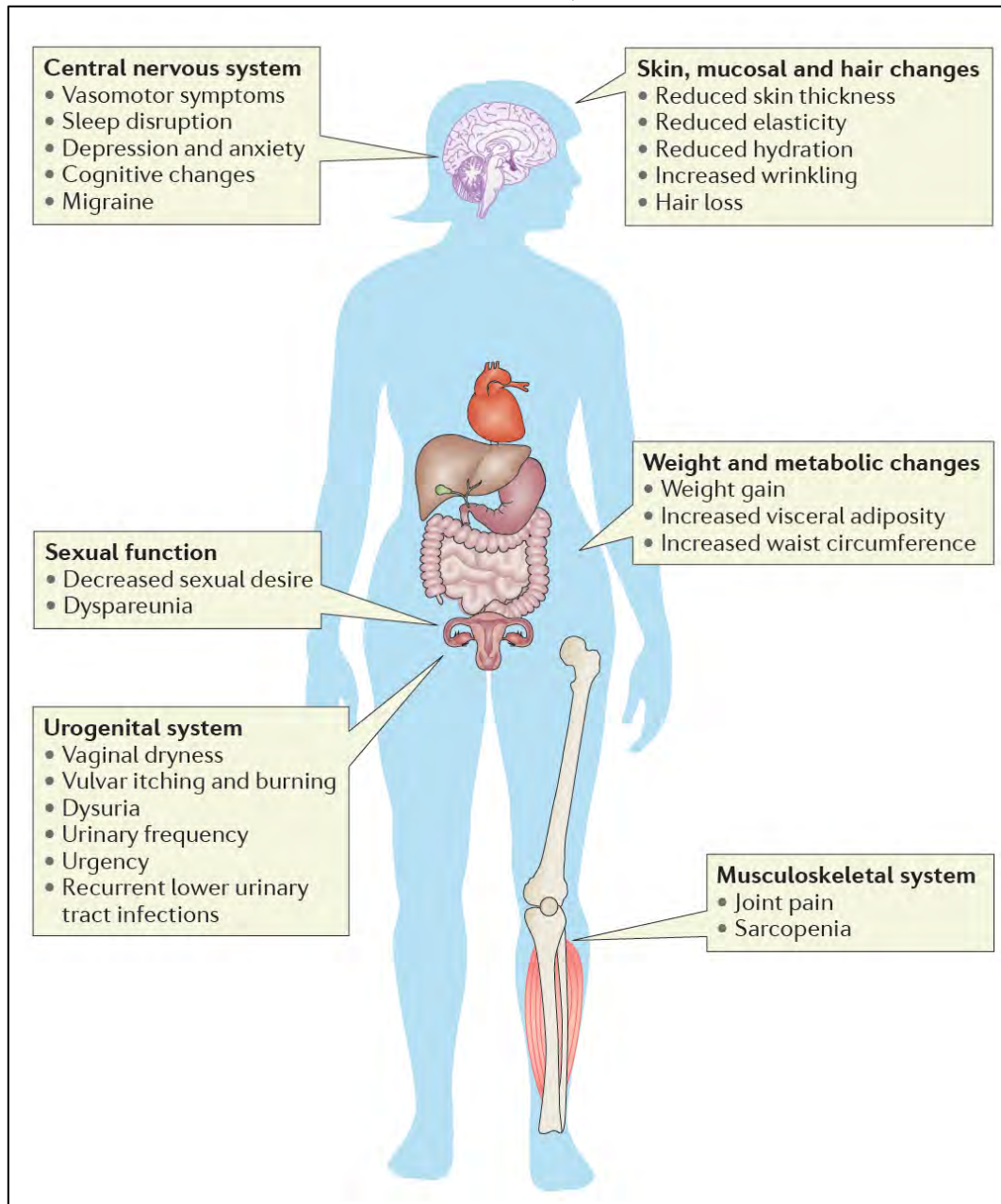
Αν και λιγότερο συχνό σύμπτωμα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις γυναικών όπου κατά το στάδιο μετάβασης στην εμμηνόπαυση ή κατά την προεμμηνόπαυση, αντιμετωπίζουν γνωστικά προβλήματα με κυριότερο την εξασθένηση της μνήμης, η οποία ωστόσο, επιστρέφει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά το πέρας της εμμηνοπαυσιακής περιόδου, με εξαίρεση περιπτώσεις γυναικών που τελικά πλήττονται από σοβαρότερες νοητικές διαταραχές, όπως άνια. Στα νοητικά αυτά συμπτώματα μπορεί επίσης να περιλαμβάνονται επιβράδυνση στην επεξεργασία νέας πληροφορίας αλλά και προβλήματα συγκέντρωσης(**Santoroetal., 2015**).

Η δυνατότητα απομνημόνευσης και ανάκλησης πληροφοριών, όπως ονόματα ή λεπτομέρειες από μία συζήτηση, επίσης φαίνεται να επιδεινώνεται ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι συνήθως οι γυναίκες υπερτερούν σε αυτήν την ικανότητα σε σχέση με τους άνδρες. Παράλληλα, υποβαθμίζονται οι ικανότητες προγραμματισμού και οργανωμένου σχεδιασμού που συνήθως ακολουθούνται από έλλειψη της δυνατότητας συγκέντρωσης. Τα συμπτώματα αυτά επιβεβαιώθηκαν σε μία έρευνα κατά την οποία περίπου το 70% των εμμηνοπαυσιακών γυναικών δήλωσε εξασθένηση της μνήμης που πιθανά συνδέεται με ψυχολογικά συμπτώματα όπως κατάθλιψη και αύξηση του καθημερινού στρες, με μία έξαρση των συμπτωμάτων κυρίως κατά την πρώιμη μετάβαση στην εμμηνόπαυση(**Woodsetal., 2005**).

Είναι ενδιαφέρον ότι οι πληροφορίες αυτές μπορεί να υποδεικνύουν εμπλοκή των οιστρογόνων στις γνωστικές λειτουργίες και ικανότητες. Πράγματι, μία έρευνα που αφορούσε την ικανότητα καθημερινής μνήμης και ανάκλησης πληροφοριών σε γυναίκες κατά το στάδιο της προεμμηνόπαυσης, συμπέρανε ότι οι γυναίκες που βρίσκονταν στις φάσεις του έμμηνου κύκλου όπου εκκρίνεται μεγαλύτερη συγκέντρωση οιστρογόνων, παρουσίασαν και υψηλότερες επιδόσεις μνήμης(**Phillipsetal., 1992**). Ωστόσο, οι γνωστικές λειτουργίες μπορούν να επηρεαστούν σημαντικά και από την ψυχική κατάσταση, την ποιότητα του ύπνου, το καθημερινό στρες αλλά και τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής(**Baconetal., 2017**).

Πολύ συχνές είναι οι μαρτυρίες γυναικών που κατά τη μετάβαση στην εμμηνόπαυση βιώνουν μειωμένη διάθεση ή απότομες μεταβολές στην ψυχολογική τους κατάσταση, με τα συμπτώματα να ελαττώνονται μετά την εμμηνόπαυση. Ωστόσο, είναι δύσκολο να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα αν τα συμπτώματα οφείλονται αποκλειστικά στην εμμηνόπαυση ή αν συνδέονται και με άλλες παθολογικές καταστάσεις που εγείρονται λόγω ηλικίας(Freemanetal., 2006).

Παρόλο που μέχρι σήμερα τα αίτια που οδηγούν στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης παραμένουν σε μεγάλο βαθμό αδιευκρίνιστα, έχει προταθεί ότι μία ολιστική βελτίωση του τρόπου ζωής μπορεί να προσφέρει θετικά αποτελέσματα σε συμπτώματα που κυμαίνονται τόσο από σωματικά έως ψυχολογικά ή αυτά που αφορούν τη γνωστική εξασθένηση. Συνεπώς, οι ιατροί θα πρέπει να ενθαρρύνουν τις εμμηνόπαυσιες γυναίκες να υιοθετήσουν έναν πιο υγιεινό τρόπο διαβίωσης με κυριότερο χαρακτηριστικό μία διατροφή πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και ψάρια και χαμηλή σε λιπαρά. Επιπρόσθετα, η σωματική άσκηση αλλά και οι γνωστικές ασκήσεις μπορούν να αποβούν ιδιαίτερα σημαντικές τόσο για τη σωματική όσο και για την ψυχική ευεξία, ενώ ο περιορισμός ανθυγιεινών συνηθειών όπως η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα, μπορεί να βελτιώσει παθολογικά συμπτώματα που κυμαίνονται από την καρδιαγγειακή υγεία, έως το διαβήτη τύπου II και την υπέρταση (Santoroetal., 2015).



**Εικόνα 3: Τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης.** Τα κύρια συμπτώματα της εμμηνόπαυσης κυμαίνονται από μυοσκελετικές αλλοιώσεις, καρδιαγγειακά προβλήματα και διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος έως ατροφία του δέρματος και των ουρογεννητικών ιστών αλλά και σεξουαλική δυσλειτουργία. Οι μεταβολές στα συστήματα αυτά επάγουν σημαντικά σωματικά και ψυχολογικά προβλήματα όπως αγγειοκινητικά, κατάθλιψη, διαταραχές του ύπνου, απότομες αλλαγές διάθεσης ενώ δεν εκλείπει η σύνδεση με σοβαρές ασθένειες όπως οστεοπόρωση, αθηροσκλήρωση, γήρανση του δέρματος και παχυσαρκία.

### 2.3. Σύνδεση της εμμηνόπαυσης με ασθένειες

Στις ανεπτυγμένες χώρες που χαρακτηρίζονται γενικά από υψηλότερο βιοτικό επίπεδο, μέση ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης είναι τα 50 με 52 έτη(Dratvaetal., 2009), ενώ αντίθετα, στις λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες οι γυναίκες εισέρχονται στην εμμηνόπαυση κατά μέσο όρο 4 χρόνια νωρίτερα(Kriplanietal., 2005). Αυτό συμβαίνει καθώς η επιταχυνόμενη γήρανση προκαλεί ταχύτερη εξάντληση των οιστρογόνων, ενώ η επακόλουθη γήρανση των γονάδων έχει προταθεί ότι αυξάνει την πιθανότητα εκδήλωσης παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό και το νευρικό, που ρυθμίζονται από ή χρειάζονται τα οιστρογόνα για την ομαλή λειτουργία τους. Οι ιστοί αυτών των συστημάτων φέρουν οιστρογονικούς υποδοχείς οι οποίοι ενεργοποιούνται ως απόκριση στα οιστρογόνα και επάγουν σημαντικές λειτουργίες για τη φυσιολογία τους. Για το λόγο αυτό, σε γυναίκες με πρόωμη εμμηνόπαυση έχει παρατηρηθεί αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης συμπτωμάτων οστεοπόρωσης και καρδιαγγειακών προβλημάτων, ενώ σε γυναίκες με αργή εμμηνόπαυση παρατηρείται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου με κυριότερους της μήτρας και του ενδομητρίου. Επιπλέον, σε γυναίκες που βρίσκονται στην μεταεμμηνοπαυσιακή περίοδο της ζωής τους έχει παρατηρηθεί αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης χρόνιων παθολογικών καταστάσεων όπως το μεταβολικό σύνδρομο, η παχυσαρκία, η οστεοπόρωση η οστεοαρθρίτιδα και οι καρδιαγγειακές παθήσεις, ενώ δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις με καίρια προβλήματα στη μνήμη και τη γνωστική λειτουργία(Loboetal., 2014).

Ειδικά η παχυσαρκία, αποτελεί μία παθολογική κατάσταση που αυξάνεται εκθετικά κάθε έτος και όπως αναφέρθηκε παραπάνω, σχετίζεται με σοβαρή επιδείνωση τόσο των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης όσο και χρόνων παθήσεων. Για παράδειγμα, η παχυσαρκία κατά την εμμηνόπαυση εγκυμονεί τον κίνδυνο αυξανόμενης αντίστασης στην ινσουλίνη γεγονός το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε σακχαρώδη διαβήτη. Αυτήν η παθολογική κατάσταση συνήθως οδηγεί σε σοβαρά καρδιαγγειακά προβλήματα και τελικά αύξηση της θνησιμότητας κατά την εμμηνοπαυσιακή περίοδο με το ποσοστό των γυναικών που χάνουν τη ζωή τους από καρδιακή ανεπάρκεια να είναι μεγαλύτερο από το αντίστοιχο των ανδρών σε παγκόσμιο επίπεδο(Loboetal., 2014).

Πράγματι, η πιο κοινή αιτία θανάτου σε γυναίκες άνω των 50 ετών είναι οι καρδιαγγειακές παθήσεις. Για το λόγο αυτό, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2012, διερευνήθηκε αν υπάρχει σύνδεση μεταξύ της καρδιαγγειακής νόσου και της εμμηνόπαυσης ωστόσο, δεν ήταν δυνατό να εξαχθεί ένα βέβαιο συμπέρασμα καθώς τα αποτελέσματα της έρευνας δεν ήταν ξεκάθαρα και απαιτούνται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να εξακριβωθεί η ύπαρξη σύνδεσης (**Wellonsetal., 2012**). Ωστόσο, έχειδειχθεί ότι οι γυναίκες που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση σε προχωρημένη ηλικία παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων (**Ebongetal., 2014**), ενώ αντίθετα η έναρξη της εμμηνόπαυσης σε νεαρή ηλικία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρδιακής ανεπάρκειας (**Tometal., 2012**).

Μία άλλη σοβαρή νόσος που εκδηλώνεται σε προχωρημένη ηλικία, κυρίως στο γυναικείο πληθυσμό, είναι η οστεοπόρωση. Πρόκειται για μια σοβαρή πάθηση που εξασθενεί την οστική πυκνότητα αυξάνοντας τον κίνδυνο κάκωσης των οστών και πρόκλησης καταγμάτων (**Compstonetal., 2005**). Μέχρι την ηλικία των 80 ετών, περισσότερο από το 50% του γυναικείου πληθυσμού θα εκδηλώσει οστεοπόρωση με συχνότερα σημεία κινδύνου την οσφυϊκή μοίρα, τη σπονδυλική στήλη, το ισχίο, το αντιβράχιο κ.α. (**Johnnelletal., 2005**).

Όπως η οστεοπόρωση, έτσι και η οστεοαρθρίτιδα είναι μία πολύ συχνή νόσος της προχωρημένης ηλικίας που έχειδειχθεί ότι επιδεινώνεται κυρίως με την παχυσαρκία και με τη γήρανση (**Loboetal., 2014**). Εκτενέστερες πληροφορίες για την οστεοπόρωση και την οστεοαρθρίτιδα τη σύνδεσή τους με την εμμηνόπαυση και τρόπους αντιμετώπισης μέσω της διατροφής, θα ειπωθούν στο τελευταίο κεφάλαιο της παρούσας εργασίας.

Σήμερα, είναι γνωστό ότι η συχνότητα εμφάνισης και θνησιμότητας από τον καρκίνο, αυξάνεται με τη γήρανση (**Hosseinietal., 2015**). Για το λόγο αυτό, είναι βασικό να τονιστεί ότι η υιοθέτηση ενός υγιούς τρόπου ζωής, η πρόληψη και ο συχνός κλινικός έλεγχος είναι απαραίτητες ενέργειες για τις γυναίκες που εισέρχονται στην εμμηνόπαυση. Αξίζει να αναφερθεί ότι παρόλο που η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, ο καρκίνος του μαστού αποτελείτο κυριότερο αίτιο πριν από την εμμηνόπαυση (**Zhangetal., 2013**). Το γεγονός αυτό αποτελεί δίκωπο μαχαίρι για το γυναικείο πληθυσμό, καθώς η ίδια η αντικαρκινική θεραπεία μπορεί να αποτελέσει παράγοντα πρόωρης εισόδου στην εμμηνόπαυση, με συχνή συνέπεια την εκδήλωση χρόνιων παθήσεων, την πρόωρη απώλεια της αναπαραγωγικής ικανότητας, ψυχολογικά προβλήματα και γενικότερα αρνητική επίδραση στην ποιότητα της ζωής (**Loboetal., 2014**).

#### **2.4. Αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, η επίδραση της διατροφής**

Μέχρι σήμερα, η θεραπεία που αποδείχθηκε περισσότερο επιτυχής για την βελτίωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης είναι η Θεραπεία Ορμονικής Αποκατάστασης (HRT) κατά την οποία χορηγούνται οιστρογόνα σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο, η συγκεκριμένη θεραπεία έχει εγείρει πολλές ανησυχίες γύρω από το ζήτημα της ασφάλειάς της για την υγεία (Scambiaetal., 2000) καθώς έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη μορφών καρκίνου του μαστού, της μήτρας κι άλλων μορφών που σχετίζονται με τα επίπεδα και τις λειτουργίες των οιστρογόνων (Geolaetal., 1980). Επιπλέον, η HRT μπορεί να επιφέρει σοβαρές παρενέργειες στις γυναίκες που υποβάλλονται σε αυτήν όπως μη φυσιολογική κοιλιακή αιμορραγία και πάχυνση του ενδομητρίου που εγείρει σοβαρές ανησυχίες για ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου. Οι λόγοι αυτοί οδήγησαν σε πολλές περιπτώσεις στον τερματισμό της θεραπείας αυτής ενώ σήμερα πολλοί είναι οι ερευνητές και ιατροί που προσπαθούν να αναπτύξουν πιο ασφαλείς θεραπευτικές προσεγγίσεις για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης όπως μέσω διατροφικών παρεμβάσεων και με την πρόσληψη φυτικών συστατικών (Groeneveldetal., 1995).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει σοβαρά τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης ή ασθένειες που σχετίζονται με τη γήρανση. Επομένως, είναι σημαντικό να τονιστεί πως οι κλινικοί ιατροί θα πρέπει να ελέγχουν συχνά το σωματικό βάρος των γυναικών τόσο κατά, όσο και μετά το στάδιο της εμμηνόπαυσης και να παρέχουν κατάλληλη ενημέρωση και επαρκή συμβουλευτική σχετικά με την απώλεια ή τη διατήρηση του βάρους σε φυσιολογικά επίπεδα(Kapooretal., 2017). Γίνεται κατανοητό ότι ένα σωστό διατροφικό προφίλ για τη βελτίωση της σωματικής υγείας σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι απαραίτητο για τη μείωση των συμπτωμάτων(Kozakowskietal., 2017). Για παράδειγμα, η απώλεια βάρους μπορεί να επιτευχθεί ακολουθώντας διατροφή χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά ή/και υδατάνθρακες ή υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνη(Thometal., 2017).

Αυτά τα διατροφικά μοτίβα μπορούν να αποδειχθούν ωφέλιμα για διακριτούς λόγους. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι μία διατροφή με λίγα λιπαρά οδηγεί σε μειωμένα επίπεδα λιποπρωτεΐνης χαμηλής πυκνότητας (LDL) (‘‘κακή’’ χοληστερόλη), ενώ μία διατροφή χαμηλή σε υδατάνθρακες επιφέρει αύξηση της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (HDL) (‘‘καλή’’ χοληστερόλη) και μείωση των τριγλυκεριδίων. Παρόλα αυτά, δεν έχει καταστεί απόλυτα σαφές εάν οι θετικές επιδράσεις στην υγεία οφείλονται στη θρεπτική αξία της διατροφής ή στην απώλεια βάρους αυτήν καθ’ αυτήν (Thometal., 2017).

Γίνεται αντιληπτό ότι το βέλτιστο διατροφικό μοτίβο για γυναίκες στην εμμηνόπαυση, δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως ενώ οι ακριβείς αναλογίες και σύνθεση σε θρεπτικά συστατικά χρήζει περαιτέρω μελέτης(Alamuddinetal., 2016). Ωστόσο, αποτελεί κοινή παραδοχή ότι



τόσο η σωματική άσκηση όσο και ο θερμιδικός περιορισμός μπορούν να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, διαβήτη τύπου II, υπέρτασης κ.α. (**Douketisetal., 2005**).

Οι πιο κοινές επιλογές διατροφής που συνιστώνται σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με παχυσαρκία έχουν ως κοινή συνιστώσα την ημερήσια πρόσληψη πάνω από 800 θερμίδες, αλλά κάτω από τις ενεργειακές απαιτήσεις της εκάστοτε γυναίκας(**Freedmanetal., 2001**)ωστόσο, μπορεί να ποικίλουν από ισορροπημένες δίαιτες χαμηλής ή μέτριας περιεκτικότητας σε λιπαρά έως δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, ενώ ιδιαίτερα συχνή είναι η σύσταση της μεσογειακής διατροφής. Παρόλα αυτά, είναι σημαντικό να τονιστεί ότι ανεξαρτήτως του επιλεγόμενου τύπου διατροφής, καθοριστικός παράγοντας για την εμφάνιση θετικών αποτελεσμάτων είναι η επιμονή και η μακρόχρονη προσήλωση. Το παραπάνω μπορεί να επιτευχθεί με μία διατροφή σχεδιασμένη κατάλληλα ώστε να ακολουθεί τις προτιμήσεις του εκάστοτε ατόμου(**Mancinietal., 2016**).

Βέβαια, το διατροφικό μοτίβο που θα επιλεγεί θα πρέπει πάντα να αποσκοπεί στην περιορισμένη κατανάλωση λίπους και τη χαμηλότερη απώλεια πρωτεΐνης. Πράγματι, έρευνες έχουν διαπιστώσει ότι περισσότερο ευεργετική είναι η κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε πρωτεΐνη όπως όσπρια, πουλερικά, καρποί και ψάρια, αλλά και σε υδατάνθρακες όπως δημητριακά, φρούτα και λαχανικά. Η μεσογειακή διατροφή εξ ορισμού, προσφέρει έναν πλήρως ισορροπημένο τρόπο πρόσληψης των παραπάνω διατροφικών συστατικών, ενώ έχειδειχθεί ότι είναι απόλυτα συμβατή με την απώλεια βάρους και μπορεί να μειώσει ουσιαστικά τη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων που πλήττουν ιδιαίτερα συχνά τις γυναίκες στην εμμηνόπαυση(**Mancinietal., 2016**).

Επιπλέον, η απώλεια βάρους μέσω της μεσογειακής διατροφής, μειώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη σε υπέρβαρες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, βελτιώνοντας παθολογικές καταστάσεις όπως η υπέρταση και η δυσλιπιδαιμία. Πράγματι, έχει αποδειχθεί ότι μία μέτρια απώλεια βάρους έως 10% μπορεί να είναι κλινικά επικερδής για την υγεία και τελικά να μειώσει τη συνολική θνησιμότητα(**Schellenbergetal., 2013; Lauetal., 2007**).

Οι παραπάνω παρεμβάσεις κρίνονται απαραίτητες ιδιαίτερα σε γυναίκες κατά τη μετάβαση προς την εμμηνόπαυση, καθώς τόσο η φυσική γήρανση όσο και οι διακυμάνσεις και τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων, έχει προταθεί ότι επάγουν μείωση της μυϊκής μάζας και συσσώρευση κοιλιακού λίπους (**Missoetal., 2005**), με αποτέλεσμα η αύξηση του βάρους να οδηγεί σε πιο βαριά συμπτώματα εμμηνόπαυσης και στην εκδήλωσή τους με αυξανόμενη συχνότητα (**Thurstonetal., 2009;Thurstonetal., 2017**).

Συμπερασματικά, παρόλο που μέχρι σήμερα ως πιο αποτελεσματική παρέμβαση για τη θεραπεία από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης παραμένει η HRT(Mintziorietal., 2015), οι παρενέργειες που μπορεί να επάγει η χορήγηση ορμονών, με κυριότερη την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, ωθούν ολοένα και περισσότερες εμμηνοπαυσιακές γυναίκες να στρέφονται σε διατροφικές παρεμβάσεις, με έμφαση τα φυτικά συμπληρώματα, ως εναλλακτική για την αντιμετώπιση αφενός των συμπτωμάτων και αφετέρου, των ασθενειών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως σοβαρές καρδιαγγειακές παθήσεις (Francoetal., 2016).Η εναλλακτική αυτή θα συζητηθεί αναλυτικότερα στη συνέχεια της παρούσας εργασίας.

### 3. Φυτοοιστρογόνα στη διατροφή και την υγεία

Ως φυτοοιστρογόνα ορίζονται φυτικές χημικές ουσίες οι οποίες είναι λειτουργικά ή δομικά ανάλογες με την ορμόνη οιστραδιόλη (E2) (Eden, 2012). Τα πιο ευρέως χρησιμοποιούμενα φυτοοιστρογόνα σε κλινικές εφαρμογές είναι οι ισοφλαβόνες, με κυριότερα παραδείγματα τις γενιστεΐνη και δαϊδζεΐνη, οι οποίες περιέχονται κυρίως στη σόγια, και οι λιγνάνες που συναντώνται κυρίως σε λαχανικά, φρούτα, όσπρια και στο λιναρόσπορο (Canoetal., 2010).

#### 3.1. Ο ρόλος των οιστρογόνων στις γυναίκες και συνοπτικός μηχανισμός δράσης

Ως οιστρογόνα ορίζονται οι φυλετικές ορμόνες των ωοθηκών που ρυθμίζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ιστική ανάπτυξη που είναι απαραίτητα για τη διαδικασία της αναπαραγωγής (Vrtačniketal., 2014). Επιτελούν θεμελιώδεις λειτουργίες, απαραίτητες για τη φυσιολογία πολλών συστημάτων συμπεριλαμβανομένου του αναπαραγωγικού, του σκελετικού, του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος (Mauvais-Jarvisetal., 2013). Η κύρια πηγή οιστρογόνων της κυκλοφορίας στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση είναι οι ωοθήκες, ενώ είναι σημαντικό να σημειωθεί πως κατά την εγκυμοσύνη, ο πλακούντας επίσης εκκρίνει σημαντικές ποσότητες οιστρογόνων. Παρόλο που ως κύρια δράση τους θεωρείται η ρύθμιση του θηλυκού αναπαραγωγικού συστήματος, τα οιστρογόνα είναι απαραίτητα και σε άλλες σημαντικές διεργασίες όπως η διατήρηση της σκελετικής ομοιόστασης και της ισορροπίας των ηλεκτρολυτών, η φυσιολογία του δέρματος, του καρδιαγγειακού και του κεντρικού νευρικού συστήματος, ενώ κατέχουν καίριους ρόλους ακόμα και στο μεταβολισμό υδατανθράκων και λιπιδίων(Vrtačniketal.,2014).

Οι ενδοκυτταρικές λειτουργίες των οιστρογόνων διενεργούνται μέσω συγκεκριμένων κυτταρικών υποδοχέων που ονομάζονται υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs).Ο μηχανισμός της δράσης τους περιλαμβάνει τη δέσμευσή τους σε ειδικές αλληλουχίες-στόχους τουDNA που ονομάζονται στοιχεία απόκρισης σε οιστρογόνα (ERE),επάγοντας έτσι τη μεταγραφή συγκεκριμένων γονιδίων-στόχων (Welborenetal., 2007),ενώ εμπλέκονται τόσο σε γονιδιωματικές όσο και μη γονιδιωματικές ρυθμιστικές λειτουργίες(Moggsetal., 2001).

Δύο ξεχωριστοί υπότυποι, οι υποδοχείςER-α και ER-β, επάγουν ιστοειδικές δράσεις διαφορετικών εντάσεων, συνεργατικά με μία πληθώρα συν-ρυθμιστικών πρωτεϊνών. Οι συν-ρυθμιστές αυτοί, αποτελούν ένα εκτεταμένο δίκτυο πρωτεϊνών που αλληλεπιδρούν με τους ERsμε αποτέλεσμα να ενεργοποιούν ή να καταστέλλουν τη μεταγραφή, ενδοκυτταρικά

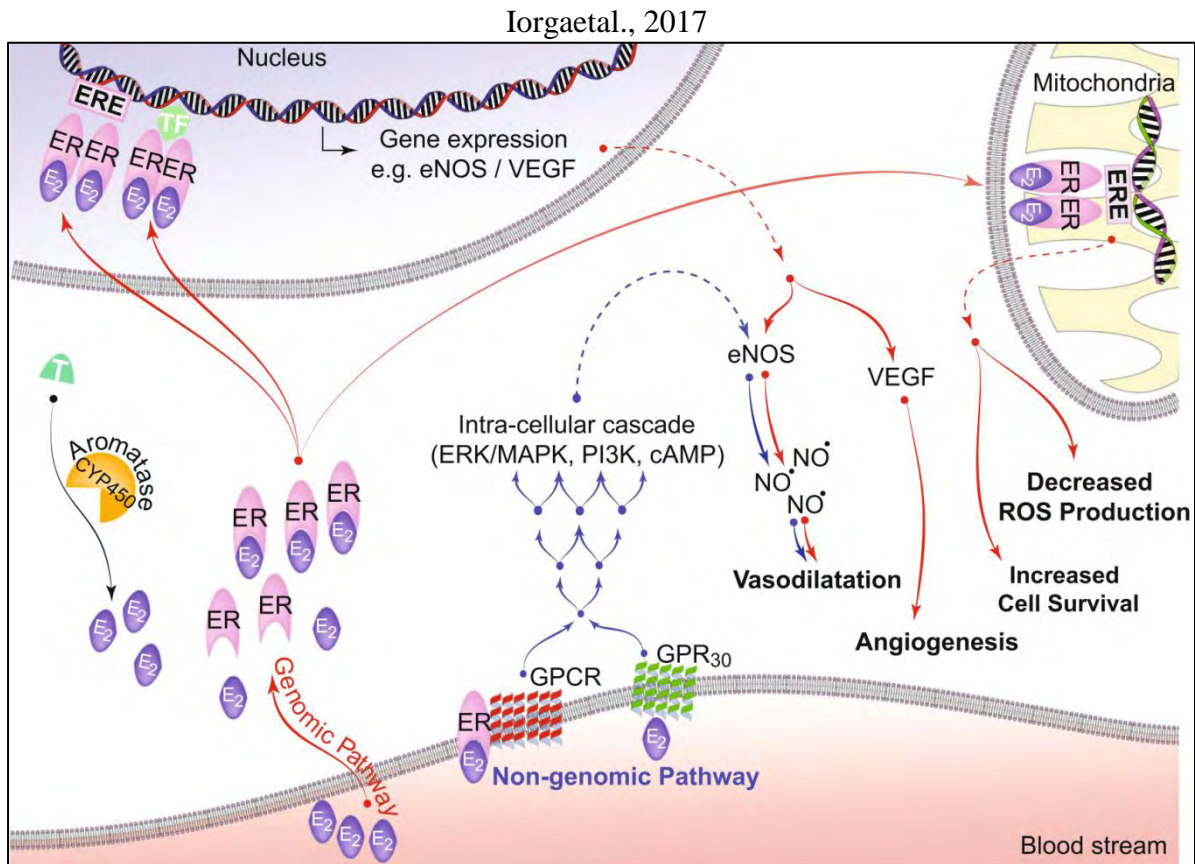
σηματοδοτικά μονοπάτια και τα διαφορετικά στάδια του κυτταρικού κύκλου (Moggsetal., 2001). Οι εν λόγω υπότυποι των ERs απαντώνται τόσο στο θηλυκό όσο και στο αρσενικό φύλο. Ωστόσο, ο υποδοχέας ER-α εκφράζεται κυρίως στο μαστικό αδένιο και τη μήτρα, ενώ ο ER-β φαίνεται να κατέχει δράση κυρίως στο νευρικό, το ανοσοποιητικό, το ουρογεννητικό σύστημα, στα οστά, την καρδιά και τους πνεύμονες. Υποκυτταρικά, συναντώνται στον πυρήνα και το κυτταρόπλασμα, ενώ ένα μικρό μόνο ποσοστό μπορεί να εντοπιστεί και συνδεδεμένο με την κυτταρική μεμβράνη (Gustafssonetal., 2000). Συγκεκριμένα, η δράση της ορμόνης οιστραδιόλης (E2) περιλαμβάνει τη μεταγραφή των ER υποδοχέων της και την ακόλουθη επαγωγή των υποδοχέων της προγεστερόνης, μέσω των οποίων η τελευταία ασκεί τις δράσεις της. Συμπληρωματικά, η δέσμευση της προγεστερόνης στους υποδοχείς της, αναστέλλει τη μεταγραφή των ERs επιφέροντας τελικά αναστολή της δράσης των οιστρογόνων (Zhengetal., 2008).

Οι γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση παρουσιάζουν μειωμένη ωοθηκική λειτουργία με αποτέλεσμα η παραγωγή των οιστρογόνων τους να βασίζεται κυρίως σε τοπικούς μηχανισμούς σύνθεσης, εκτός των γονάδων, καθιστώντας τη δράση τους τόσο ενδοκρινική, όσο και παρακρινική ή αυτοκρινική (Labrieetal., 2003). Στην πολυπλοκότητα της σύνθεσης και δράσης τους προστίθενται μηχανισμοί σηματοδότησης των οιστρογόνων που περιλαμβάνουν τόσο άμεσες όσο και έμμεσες γονιδιωματικές σηματοδοτήσεις αλλά και δράσεις διαφόρων στεροειδών ορμονών (Venkenetal., 2008). Ένα σημαντικό πεδίο έρευνας τα τελευταία χρόνια που καταδεικνύει την πολυπλοκότητά τους, αποτελούν επιγενετικοί μηχανισμοί συμπεριλαμβανομένων των μετα-μεταφραστικών τροποποιήσεων των ιστονών, μικρών μη-κωδικών RNAs (miRNAs) αλλά και DNA μεθυλιώσεις που δρουν τόσο ενεργοποιητικά όσο και κατασταλτικά για τους υποδοχείς των οιστρογόνων (Εικόνα 4).

Ως κύρια ορμόνη του θηλυκού φύλου αναγνωρίζεται η οιστραδιόλη ή 17β-οιστραδιόλη ή οιστρογόνο E2, κατέχοντας κυρίαρχη παρουσία στην κυκλοφορία από οποιοδήποτε άλλη μορφή οιστρογόνου. Σε μικρότερη συγκέντρωση εμφανίζονται δύο επιπλέον μορφές που ονομάζονται οιστρόνη (E1) και οιστριόλη (E3). Αξίζει να σημειωθεί και η ύπαρξη μίας επιπλέον μορφής, της οιστρετρόλης (E4) που όμως συντίθεται και εκκρίνεται μόνο κατά την εγκυμοσύνη (Iorgaetal., 2017).

Σε γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση, η μορφή E2 συντίθεται κυρίως από τις ωοθήκες και εκκρίνεται στην κυκλοφορία, δρώντας κυρίως ως ενδοκρινικός παράγοντας για τους περιφερικούς ιστούς ωστόσο, μπορεί να συντεθεί και εξωγοναδικά, από άλλους ιστούς, όπως ο λιπώδης και ο οστικός, ή ακόμα και στον εγκέφαλο ή στο αγγειακό ενδοθήλιο, δρώντας ιστοειδικά ως παρακρινικός ή ενδοκρινικός παράγοντας (Simpsonetal., 2003). Η τελευταία

αυτή περίπτωση παραγωγής της E2 είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, καθώς αποτελεί τη μοναδική πηγή ενδογενούς σύνθεσης της (Simpsonetal., 2003).

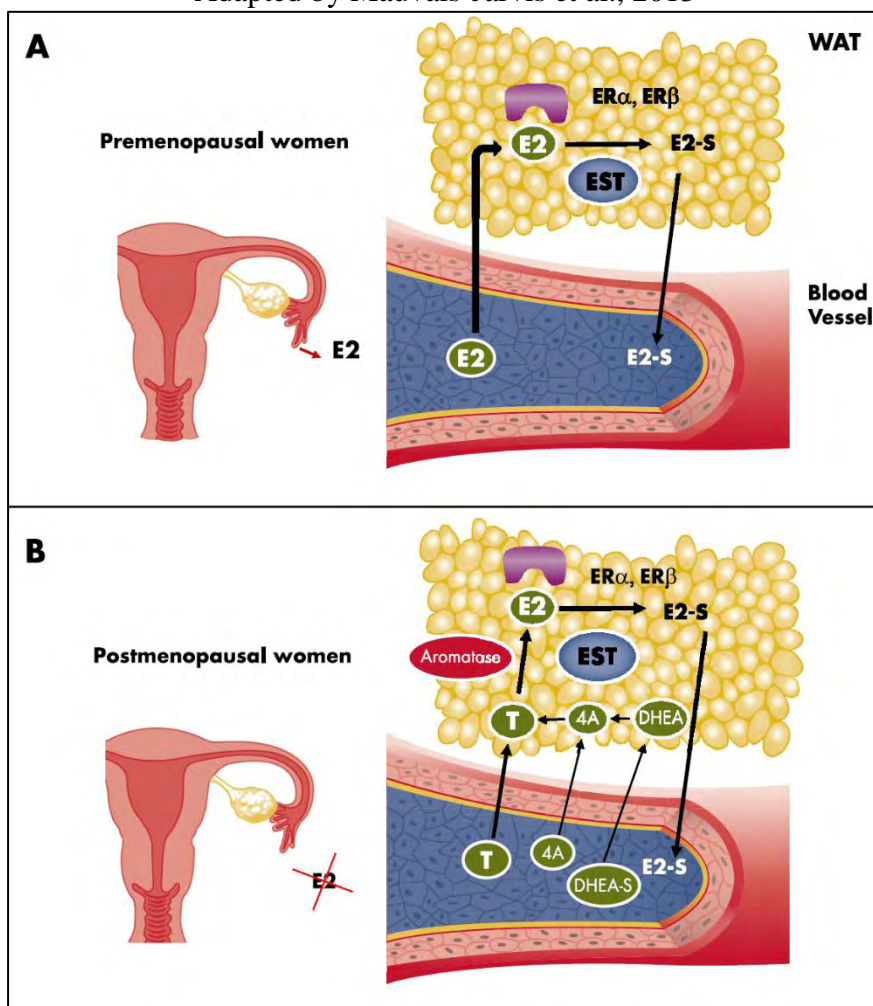


**Εικόνα 4. Μοριακά μονοπάτια δράσης της ορμόνης οιστραδιόλης (E2).** Το οιστρογόνο E2 επάγει γονιδιακή έκφραση και πολλαπλά μονοπάτια σηματοδότησης μέσω της δέσμευσής του στους υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs). Όταν η E2 αλληλεπιδρά με τον εκάστοτε ER προκαλεί τον ομοή ετερο-διμερισμό του, τη μετατόπισή του στον πυρήνα και την πρόσδεση στα στοιχεία απόκρισης σε οιστρογόνα (ERE), ή την αλληλεπίδραση με ρυθμιστικούς παράγοντες που επάγουν τη μεταγραφή γονιδίων-στόχων. Ταυτόχρονα, ενεργοποιούνται σηματοδοτικά μονοπάτια όπως το MAPK-ERK-PI3K και κυκλική-AMP, που τελικά οδηγεί στην έκφραση γονιδίων που ρυθμίζουν την αγγειοδιαστολή, τη λειτουργία των μιτοχονδρίων κ.α.

Ειδικότερα, πριν την εμμηνόπαυση, η E2 παράγεται στις ωθήκες σε δύο διαδοχικά στάδια τα οποία περιλαμβάνουν την αρωματοποίηση της ορμόνης ανδροστενεδιόνης σε E1οιστρόνη και τελικά τη μετατροπή της E1 σε E2. Η παραγόμενη E2 θα δράσει σε ποικίλους ιστούς-στόχους στους οποίους θα φτάσει μέσω της κυκλοφορίας. Ωστόσο, σε γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση, όπου η E2 δεν μπορεί να συντεθεί μέσω των ωθηκών αλλά μόνο εξωγοναδικά, από διάφορους ιστούς, φαίνεται ότι καθοριστικό ρόλο για την επαγωγή των δράσεων της E2 κατέχει η βιοσύνθεση οιστρογόνων από ανδρογόνα που

υπάρχουν στην κυκλοφορία(Εικόνα 5), με τρόπο ανάλογο των ανδρών που από τη φύση τους χαρακτηρίζονται από πολύ χαμηλά επίπεδα E2. Οι επιδράσεις της στους ιστούς καθορίζονται από ποικίλους παράγοντες όπως α)ο εκάστοτε ERυποδοχέας και η σηματοδότηση που επάγει αναλόγως της ευαισθησίας του, β) την αποτελεσματικότητα της βιοσύνθεσης της E2 από ανδρογόνα η οποία εξαρτάται από τη δραστηριότητα των απαραίτητων ενζύμων, όπως η αρωματάση, γ) άλλες βιοχημικές μεταβολές όπως η παραγωγή θειικής E2 μέσω του ενζύμου σουλφοτρανσφεράση των οιστρογόνων (Mauvais-Jarvisetal., 2013).

Adapted by Mauvais-Jarvis et al., 2013



**Εικόνα5.Μηχανισμοί σύνθεσης των οιστρογόνων στις γυναίκες πριν και μετά την εμμηνόπαυση.**Α)Πριν την εμμηνόπαυση, η E2 παράγεται στις ωοθήκες, εκκρίνεται στην κυκλοφορία και ασκεί τις δράσεις της σε ιστούς-στόχους όπως ο εικονιζόμενος λευκός λιπώδης ιστός(WAT). Β) Μετά την εμμηνόπαυση, η E2 σταματάει να παράγεται από τις ωοθήκες και να αποτελεί ορμόνη της κυκλοφορίας ωστόσο, συντίθεται σε εξωγοναδικές θέσεις μέσω της μετατροπής ανδρογόνων όπως η T, η δεϋδροεπιανδροστερόνη (DHEA) και η ανδροστενεδιόνη (4A) σε E2. Η επιδράσεις στους ιστούς εξαρτώνται από ποικίλους παράγοντες όπως οι

υποδοχείς ER και απαραίτητα ένζυμα όπως η σουλφοτρανσφεράση των οιστρογόνων (EST) και η αρωματάση.

Το 1995 στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής, μεγάλο ποσοστό γυναικών προκειμένου να θεραπευτεί από τα αρνητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, (βλέπε κεφάλαιο 2) υποβλήθηκε σε μία καινοτόμα θεραπεία, που ονομάζεται Θεραπεία Ορμονικής Αποκατάστασης (HRT) και περιλάμβανε τη χορήγηση οιστρογόνων με ή χωρίς προγεστερόνη. Η HRT υποσχόταν όχι μόνο ανακούφιση από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, αλλά και πρόληψη από σοβαρές νόσους όπως, οστεοπόρωση, ασθένεια του Alzheimer ή και καρδιαγγειακές παθήσεις (**Keating et al., 1999**). Εύλογα, η θεραπεία απέκτησε πολλούς υποστηρικτές ωστόσο, έγειρε αρκετές ανησυχίες από πολύ νωρίς καθώς φάνηκε να συσχετίζεται με την ανάπτυξη καρκίνου της μήτρας. Πράγματι, το 2002, τα οφέλη της HRT αμφισβητήθηκαν σοβαρά, οδηγώντας στον τερματισμό της πρωτοβουλίας Υγεία των Γυναικών (WHI), καθώς πλέον είχε διαπιστωθεί από πολλές επιστημονικές μελέτες ότι η HRT μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης πολυάριθμων παθήσεων όπως εγκεφαλικό επεισόδιο, καρκίνος του μαστού και στεφανιαία καρδιακή νόσος (**Vrtačnik et al., 2014**). Ωστόσο, τα αρνητικά συμπτώματα στα οποία οδηγεί η έλλειψη οιστρογόνων συμπεριλαμβανομένων του καρδιαγγειακού, σκελετικού και νευρικού συστήματος, η μεταβολική δυσλειτουργία, ο διαβήτης τύπου 2 και ο καρκίνος του μαστού **Carret al., 2003** εγείρουν όλο και περισσότερο την ανάγκη για την εύρεση μίας αποτελεσματικής και ασφαλούς λύσης για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών, καθιστώντας την αποκατάσταση της δράσης των οιστρογόνων μία από τις μεγαλύτερες θεραπευτικές προκλήσεις του 21<sup>ου</sup> αιώνα.

Η καλύτερη κατανόηση του μοριακού μηχανισμού παραγωγής και δράσης των οιστρογόνων αλλά και της επιρροής τους στη φυσιολογία του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένου του ενεργειακού ισοζυγίου ή της ομοιόστασης, αναμένεται να προσφέρει εναλλακτικές θεραπευτικές προσεγγίσεις μεγαλύτερης ασφάλειας και αποτελεσματικότητας για τον γυναικείο πληθυσμό. Μία από αυτές τις προσεγγίσεις θα εξετασθεί αναλυτικά στο συγκεκριμένο κεφάλαιο.

### **3.2. Ορισμός των φυτοοιστρογόνων**

Ως φυτοοιστρογόνα ορίζονται χημικές ενώσεις που συναντώνται σε φυτικούς οργανισμούς και παρουσιάζουν ιδιότητες ανάλογες με εκείνες των ανθρώπινων οιστρογόνων (**Bedel et al., 2014**). Οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες θεωρούνται οι πλέον βασικές κατηγορίες των

φυτοοιστρογόνων και απαντώνται άφθονες στη σόγια ή σε φρούτα, λαχανικά και λιναρόσπορο, αντίστοιχα(Chenetal., 2015). Κατέχοντας χημικές δομές που προσομοιάζουν σημαντικά την οιστραδιόλη, είναι εύλογο ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να ασκούν ανάλογες δράσεις που όμως μπορούν να κυμαίνονται από ανασταλτικές (αντι-οιστρογονικές) έως πλήρως ενεργοποιητικές (οιστρογονικές). Το γεγονός αυτό εξαρτάται σημαντικά από τη συγκέντρωση των οιστρογόνων στην κυκλοφορία, ασκώντας τελικά ανασταλτικές δράσεις όταν η συγκέντρωση είναι υψηλή και αντίστοιχα ενεργοποιητικές δράσεις όταν η συγκέντρωση είναι χαμηλή, όπως κατά την εμμηνόπαυση (Bedelletal., 2014). Για το λόγο αυτό, η χρήση των φυτοοιστρογόνων ως εναλλακτική θεραπεία από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης αρχίζει να αποκτά ολοένα και μεγαλύτερο ενδιαφέρον, ενώ πολυάριθμες μελέτες ήδη καταδεικνύουν τη βελτίωση της ζωής των γυναικών που ακολουθούν διατροφή πλούσια σε φυτοοιστρογόνα κατά την εμμηνόπαυση (Barnesetal., 2010; Messinaetal., 2006).

### 3.2.1. Δομή, προέλευση και μεταβολισμός

Ο γενικός όρος φυτοοιστρογόνο περιγράφει μία κατηγορία μη-στεροειδών ενώσεων που έχουν φυτική προέλευση. Οι ενώσεις αυτές, είτε απαντώνται αυτούσιες σε φυτικούς οργανισμούς είτε συντίθενται *in vivo* στους ανθρώπους μετά την κατανάλωση φυτών που περιέχουν πρόδρομες ενώσεις οι οποίες τελικά μεταβολίζονται σε λειτουργικά φυτοοιστρογόνα. Έτσι, θεωρούνται δευτερογενείς μεταβολίτες που ασκούν τις δράσεις τους μέσω αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς ER, επάγοντας τελικά ανάλογα βιολογικά αποτελέσματα με εκείνα των ενδογενών οιστρογόνων(Poluzzietal., 2014). Το γεγονός αυτό έχει ήδη εγείρει ιδιαίτερο ερευνητικό ενδιαφέρον ως προς τη χρήση των φυτοοιστρογόνων για τη βελτίωση της ανθρώπινης υγείας κατά την εμμηνόπαυση.

Η χορήγηση των φυτοοιστρογόνων στον άνθρωπο είναι ιδιαίτερα απλή καθώς επιτυγχάνεται εύκολα μέσω της διατροφής. Συγκεκριμένα, απαντώνται σε μία αφθονία τροφίμων όπως βότανα, σκόρδο, μαϊντανός, ρύζι, σιτάρι, στον καφέ, σε λαχανικά όπως σόγια, καρότα, φασόλια, πατάτες αλλά και σε φρούτα όπως ρόδια, μήλα και κεράσια. Πράγματι, έρευνες σε πληθυσμούς που καταναλώνουν υψηλές ποσότητες σόγιας, όπως οι ασιατικοί, υποδεικνύουν μικρότερη συχνότητα ανάπτυξης ορμονο-εξαρτώμενων καρκίνων του ενδομητρίου και του μαστού σε σχέση με πληθυσμούς που δεν καταναλώνουν(Horn-Rossetal., 2001).

Στην καθημερινή ανθρώπινη διατροφή υπάγονται τρεις βασικές κατηγορίες φυτοοιστρογόνων : α) **Οι ισοφλαβόνες** απαντώνται άφθονες στη σόγια και στα προϊόντα της,



όπως επίσης και σε ορισμένα όσπρια, β) οι **λιγνάρες** απαντώνται σε δημητριακά ολικής αλέσεως, μούρα, σπόρους, ξηρούς καρπούς, λαχανικά και φρούτα, γ) οι **κουμεστάνες** περιέχονται κυρίως σε λάχανα και μπρόκολα. Μία τέταρτη κατηγορία, δ) τα **στιλβένια** δεν είναι τόσο συνήθη στην ανθρώπινη διατροφή ωστόσο, έχειδειχθεί ότι επίσης παρουσιάζουν ευεργετικές ιδιότητες. Ιδιαίτερα οι λιγνάρες, φαίνεται να κατέχουν την πιο κυρίαρχη παρουσία σε διατροφές της Ευρώπης και της Αμερικής ωστόσο, η ιατρική και θεραπευτική τους αξία δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως, με τις ισοφλαβόνες να αποτελούν την κατηγορία που έχει λάβει την εκτενέστερη μελέτη (**Poluzzi et al., 2014**).

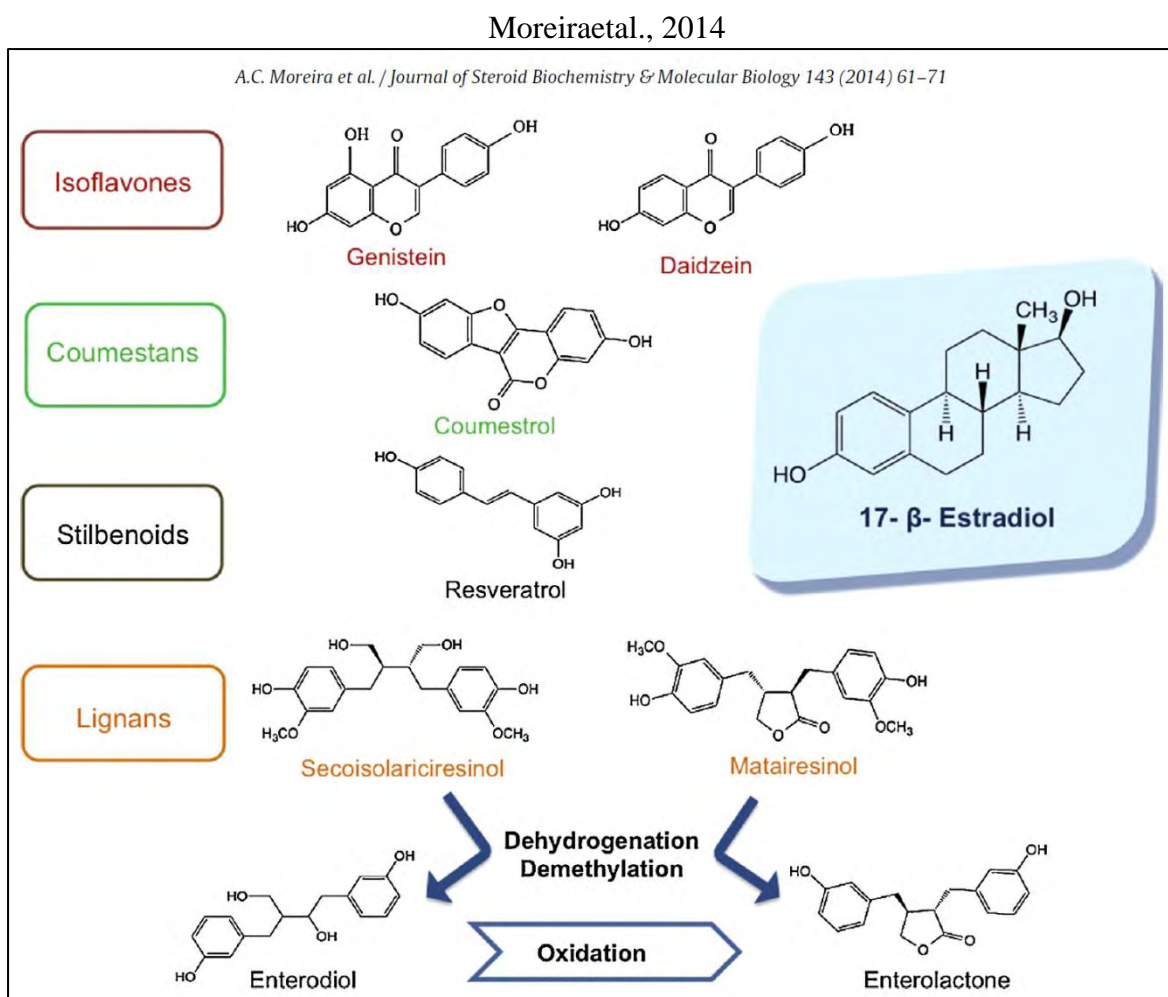
Ο μεταβολισμός από τον ανθρώπινο οργανισμό περιλαμβάνει τρεις διακριτές φάσεις. Πρόκειται για τις I) τροποποίηση, II) σύζευξη και III) απέκκριση. Πιο ειδικά, κατά τη φάση I, πολυάριθμα ένζυμα τροποποιούν τα εν λόγω υποστρώματα μέσω της εισαγωγής πολικών και ενεργών ομάδων με αντιδράσεις οξειδωσης και υδρόλυσης. Τα ένζυμα αυτά, ένα από τα οποία είναι η οικογένεια του κυτοχρώματος P450, απαντώνται σε διάφορα όργανα και ιστούς όπως στα νεφρά, τους πνεύμονες, το ήπαρ κ.α. (**Guengerich et al., 2003**). Εν συνεχεία, κατά τη φάση II, οι ενεργοποιημένοι μεταβολίτες θα συζευχθούν με φορτισμένες ενώσεις όπωςθειικό, γλουταθειόνη, γλυκουρονικό οξύ ή γλυκίνη (**Nie et al., 2017**). Πιο συγκεκριμένα, ο μεταβολισμός των επιμέρους κατηγοριών φυτοοιστρογόνων θα αναλυθεί στην επόμενη παράγραφο.

### **3.3. Βασικές κατηγοριοποιήσεις των φυτοοιστρογόνων**

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα φυτοοιστρογόνα ταξινομούνται γενικά σε τέσσερις διακεκριμένες κατηγορίες που έχει βρεθεί να ασκούν θετικές επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία: Πρόκειται για τις ισοφλαβόνες, λιγνάρες, κουμεστάνες και στιλβένια (Εικόνα 6). Η πιο καλά μελετημένη κατηγορία είναι οι ισοφλαβόνες, που περιέχονται άφθονα στη σόγια και τα προϊόντα της, ενώ ιδιαίτερη ερευνητική προσοχή έχει δοθεί σε δύο συγκεκριμένες ισοφλαβόνες, τη δαϊδζεΐνη και τη γενιστεΐνη (**Dixon et al., 2004**).

Οι λιγνάρες απαντώνται σε μεγάλη ποικιλία στους φυτικούς οργανισμούς και αποτελούν τις πιο συνηθισμένες πολυαιθυλενικές ενώσεις στην φύση, ενώ συναντώνται πολύ συχνά στην ανθρώπινη διατροφή, με έμφαση τη σίκαλη, τη βρώμη, ελαιούχους σπόρους, λιναρόσπορους, το σιτάρι και τα μούρα. Η αποθήκευσή τους στους φυτικούς οργανισμούς γίνεται κυρίως με τη μορφή κενοτοπίων και γλυκοσιδών (**Adlercreutz et al., 2007**), ενώ ο μεταβολισμός τους μέσω εντερικών βακτηρίων, παράγει ενώσεις όπως εντεροδιόλη και εντερολακτόνη που μπορούν να μιμηθούν τις δράσεις των οιστρογόνων (**Aehle et al., 2011**).

Οι κουμεστάνες και τα στυλβένια περιέχονται πολύ λιγότερο στην ανθρώπινη διατροφή και ως εκ τούτου έχουν διερευνηθεί πολύ λιγότερο (Dixonetal., 2004). Ένα σημαντικό παράδειγμα κουμεστάνης είναι η κουμεστρόλη που περιέχεται κυρίως σε φύλλα τριφυλλιού και στο φυτό αλφάλφα αλλά και σε ηλιόσπορους, μεταξύ άλλων πηγών (Jacobetal., 2001). Ένα σημαντικό παράδειγμα στυλβενίων αποτελεί η ρεσβερατρόλη, ένα καλά μελετημένο αντιοξειδωτικό που περιέχεται στα σταφύλια, το κρασί και τα φιστίκια. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και το έντερο από τα ένζυμα σουλφατάση και β-γλυκουρονιδάση ωστόσο, φαίνεται να είναι δραστική ακόμα και πριν το μεταβολισμό της (Moreiraetal., 2014).



**Εικόνα6:** Οι τέσσερις κύριες κατηγορίες φυτοιστρογόνων. Με χημική δομή ανάλογη με εκείνη της 17-β-οιστραδιόλης, οι ισοφλαβόνες, λιγνάνες, κουμεστάνες και τα στυλβένια είναι μεταβολικά δραστικά φυτοιστρογόνα, με εξαίρεση τις λιγνάνες σε κοζολαρσιριζεζινόλη και τη ματαμυρεϊνόλη που πρώτα πρέπει να μετατραπούν σε εντεροδιόλη και εντερολακτόνη.

### 3.3.1. Ισοφλαβόνες

Οι ισοφλαβόνες αποτελούν την πιο διαδεδομένη μορφή φυτοιστρογόνων. Είναι άφθονες κυρίως στη σόγια (επίσημη ονομασία *Glycinemax*) αλλά και σε πολυάριθμους φυτικούς οργανισμούς, όπως φρούτα, λαχανικά και όσπρια (Poluzzi *et al.*, 2014). Ανήκουν στα φυσικά φλαβονοειδή πολυφαινόλης ενώ στην ανθρώπινη διατροφή συναντώνται σε όσπρια, ρεβίθια, κόκκινο τριφύλλι αλλά και στο τριφύλλι αλφάλφα (Knight *et al.*, 1996).

Οι πιο κοινές και μελετημένες ισοφλαβόνες είναι η γενιστεΐνη και η δαϊδζεΐνη. Η γενιστεΐνη προκύπτει από την ένωση βιοχανίνη Α, ενώ η δαϊδζεΐνη προκύπτει αρχικά από την ένωση φορμονονεΐνη και στη συνέχεια μεταβολίζεται στο έντερο προς ισοόλη και 0-δεσμεθυλοαγκολινεσΐνη (0-DMA). Αξίζει να σημειωθεί ότι μελέτες έχουν εντοπίσει τις εν λόγω ισοφλαβόνες στο ανθρώπινο αίμα (Vacek *et al.*, 2008; Eden, 2012).

Η κύρια οδός μέσω της οποίας συντίθενται οι ισοφλαβόνες είναι εκείνη του φαινυλοπροπανοειδούς και παράγονται από το αμινοξύ L-φαινυλαλανίνη. Στη συνέχεια, μπορούν να αποθηκευτούν στα κενοτόπια του φυτού και να χρησιμοποιηθούν από τον εκάστοτε ιστό ώστε να διεκπεραιώσουν βιολογικές λειτουργίες του φυτού όπως απάντηση σε μία λοίμωξη ή έναρξη της διαδικασίας της βλάστησης (Poluzzi *et al.*, 2014).

Τα φαινυλοπροπανοειδή διαθέτουν ως δομική μονάδα την C6-C3, έναν αρωματικό δακτύλιο βενζολίου-C6 και ένα προπάνιο, δηλαδή τρία άτομα άνθρακα που σχηματίζουν μία γραμμική πλευρική αλυσίδα. Κοινό πρόδρομο μόριο των φαινυλοπροπανοειδών αποτελείτο αρωματικό αμινοξύ L-φαινυλαλανίνη ενώ η σύνθεσή τους επάγεται αρχικά από το ένζυμο φαινυλαλανίνη αμμωνία-λυάση (PAL) μέσω των ακόλουθων αντιδράσεων (Εικόνα 7):

**α)** μετατροπή της L-φαινυλαλανίνης σε κινναμωμικό οξύ από το ένζυμο PAL,

**β)** το ένζυμο 4-υδροξυλάση του κινναμωμικού οξέος της οικογένειας του κυτοχρώματος P450, προσθέτει μία ομάδα υδροξυλίου (-OH) στο κινναμωμικό, πάνω στο δακτύλιο φαινυλίου που διαθέτει, με αποτέλεσμα να συντεθεί η ένωση 4-κουμαρικό,

**γ)** το ένζυμο CoA-λιγάση του 4-κουμαρικού καταλύει το τελικό στάδιο της οδού των φαινυλοπροπανοειδών, συνθέτοντας την ένωση p-κουμαρυλικό-CoA.

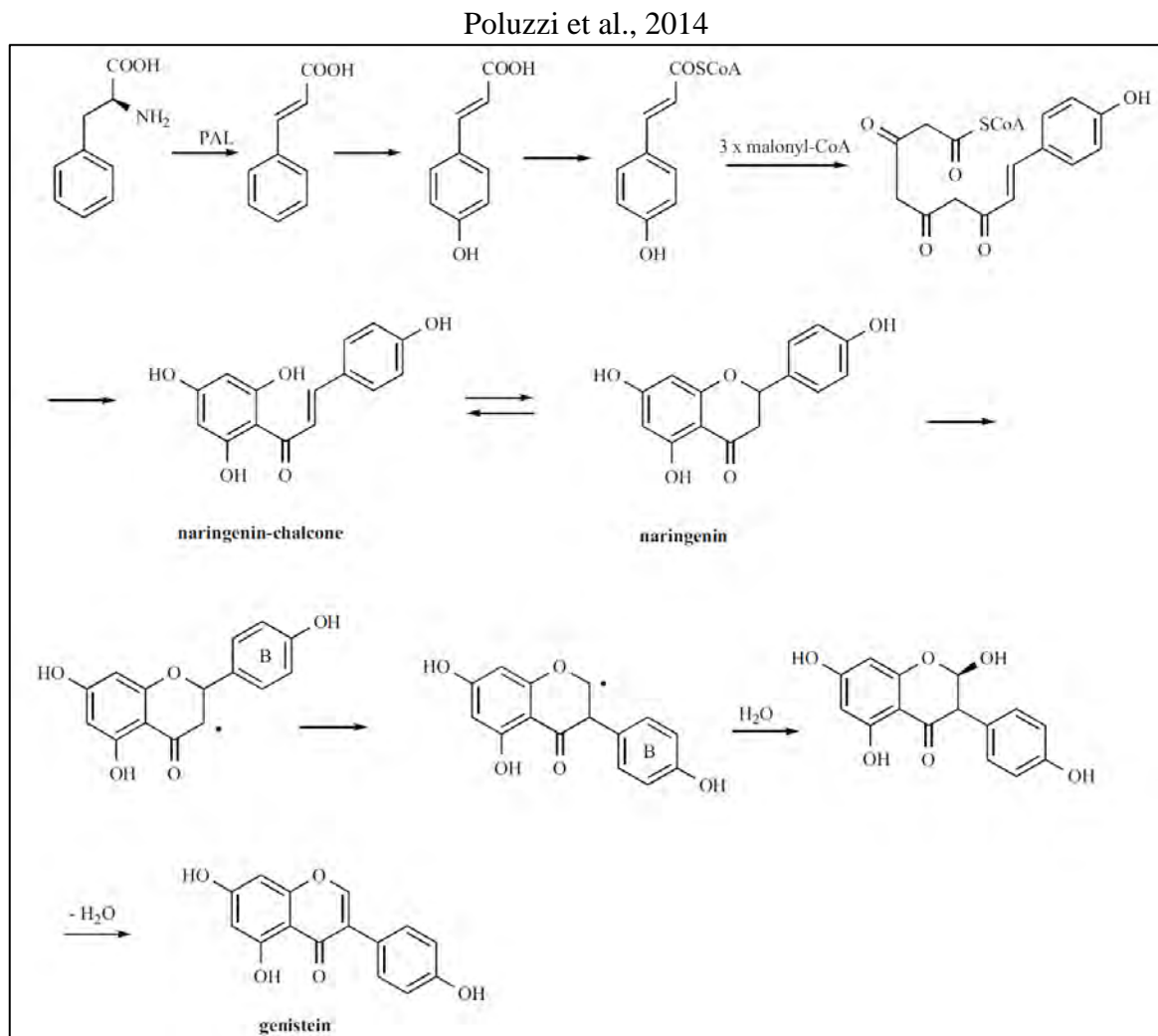
Έπειτα από το στάδιο αυτό, ξεκινάει η οδός των φλαβονοειδών:

**δ)** Το πρώτο στάδιο αυτής της οδού διεξάγεται από το άφθονο στα φυτά ένζυμο, συνθετάση της χαλκόνης και περιλαμβάνει μία αντίδραση συμπύκνωσης ενός μορίου p-κουμαρυλικό-CoA και τριών μορίων μηλονυλο-CoA που οδηγούν στην παραγωγή ενός "ικριώματος" χαλκόνης.

**ε)** Το ένζυμο ισομεράση της χαλκόνης καταλύει την αντίδραση κυκλοποίησης της χαλκόνης ώστε τελικά να συντεθεί μία σημαντική φλαβανόνη που ονομάζεται ναρινγενίνη.

στ) Το ένζυμο συνθάση της ισοφλαβόνης μεταφέρει έναν αρωματικό β-δακτύλιο από τον C2 στον C3 της ισοφλαβανόνης καταλύοντας έτσι τη μετατροπή της στην ένωση ισοφλαβάνη.

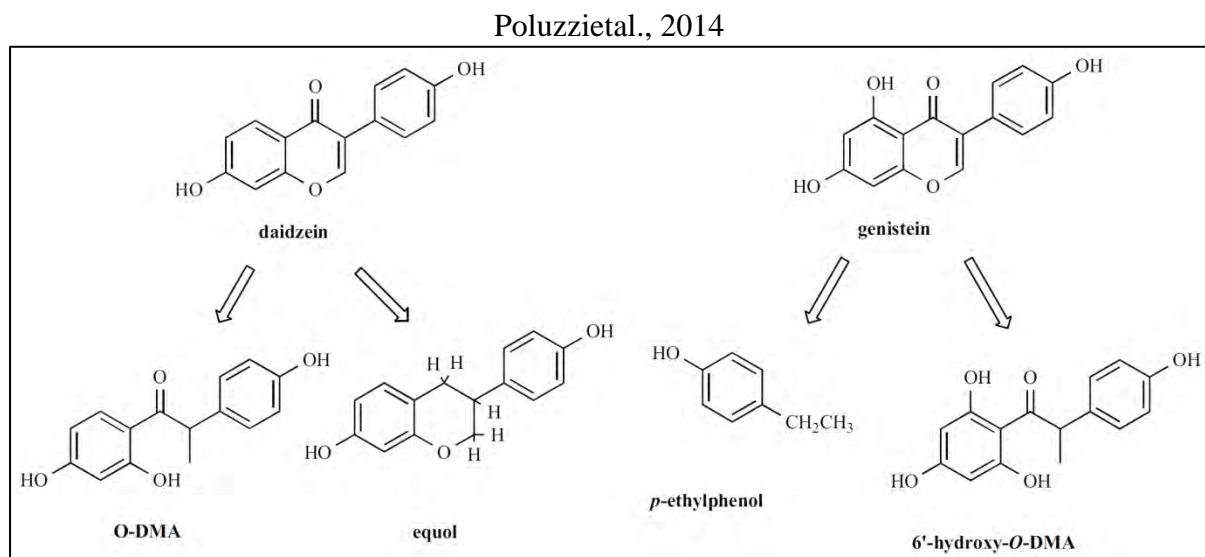
ζ) Τέλος, πραγματοποιείται αντίδραση υδροξυλίωσης στον C2 της ισοφλαβάνης που τη μετατρέπει σε 2-υδροξυϊσοφλαβόνη η οποία υφίσταται μία τελική αντίδραση αφυδάτωσης που τη μετατρέπει σε ισοφλαβόνη (Wangetal., 2011, Poluzzi et al., 2014).



**Εικόνα 7: Η διαδικασία βιοσύνθεσης των ισοφλαβόνων.**

Όπως ειπώθηκε παραπάνω, οι κυριότερες ισοφλαβόνες είναι οι γενιστεΐνη και δαϊδζεΐνη. Όταν οι ισοφλαβόνες αυτές καταναλώνονται από θηλαστικά, υφίστανται μετασχηματισμό από βακτήρια του εντέρου προς ενεργούς μεταβολίτες που επάγουν ή αναστέλλουν διαφορετικές βιολογικές δράσεις. Συγκεκριμένα, η δαϊδζεΐνη μετατρέπεται σε ισοόλη και Ο-δεσμεθυλανγκολενσίνη (ODma) ενώ η γενιστεΐνη μετατρέπεται σε 6'-υδροξυ-Ο-DMA και p-αιθυλοφαινόλη που όμως δεν έχει ορμονική δράση (Εικόνα 8) (Kurzer et al., 1997). Αυτές οι τέσσερις ενεργές ισοφλαβόνες αποτελούν τα φυτοοιστρογόνα που έχουν εντοπιστεί

περισσότερο στα ούρα και το αίμα τόσο ανθρώπων όσο και ζώων, ενώ έχει βρεθεί ότι μπορούν να διαδραματίσουν διαφορετικούς βιολογικούς ρόλους από τις πρόδρομες μορφές τους (Poluzzi *et al.*, 2014).



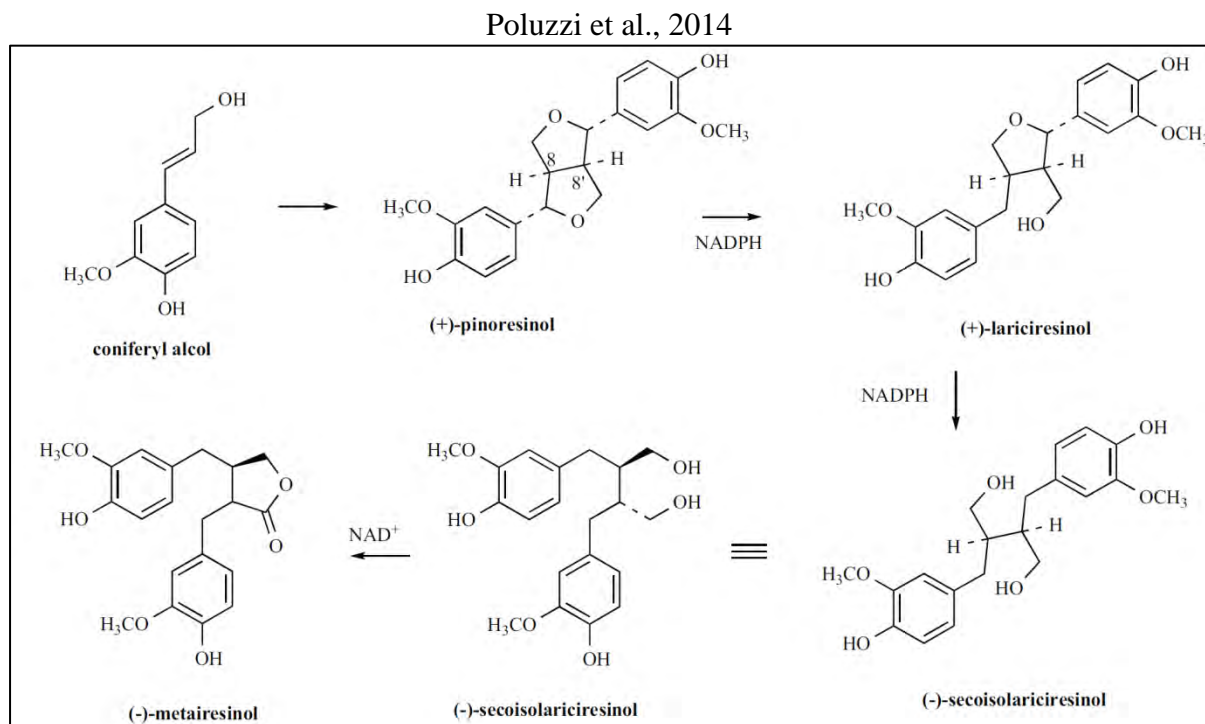
Εικόνα 8: Οι διαφορετικές χημικές δομές των ισοφλαβόνων.

### 3.3.2. Λιγνάνες

Οι λιγνάνες αποτελούν ενώσεις που κατέχουν καίριους ρόλους στην ανάπτυξη των φυτών και ως εκ τούτου, απαντώνται άφθονες στους φυτικούς οργανισμούς. Πρόκειται για ουσίες με ιδιαίτερη σημασία για τη δυτική διατροφή καθώς έχει δειχθεί ότι επηρεάζουν θετικά τον ανθρώπινο μεταβολισμό ασκώντας σημαντικές αντιοξειδωτικές δράσεις. Συναντώνται σε πολλές τροφές, διαδεδομένες στο δυτικό πολιτισμό, όπως λιναρόσπορος, σουσάμι, κολοκύθα, δημητριακά ολικής αλέσεως όπως σίκαλη, κριθάρι και βρώμη και λαχανικά όπως το λάχανο και το μπρόκολο (Meagher *et al.*, 2000). Μία επιπλέον πηγή λιγνάνων με ευρεία κατανάλωση είναι ο καφές και το τσάι. Ωστόσο, η μακράν σημαντικότερη πηγή είναι ο λιναρόσπορος (επιστημονική ονομασία: *Linum usitatissimum*) ενώ σχετικά μικρότερες συγκεντρώσεις έχουν ανιχνευτεί στο σουσάμι που κατέχει τη δεύτερη μεγαλύτερη ποσότητα σε λιγνάνες (Kuijsten *et al.*, 2005).

Οι λιγνάνες προκύπτουν από το αμινοξύ φαιnyλαλανίνη μέσω αντιδράσεων διμερισμού που συμβαίνουν σε ομάδες κινναμωμικής αλκοόλης και ως εκ τούτου, πρόκειται για πολυφαινολικές ουσίες (Εικόνα 9). Η εν λόγω αντίδραση καταλύεται από οξειδωτικά ένζυμα τα οποία παράγουν συνδεδεμένα οξειδωτικά προϊόντα φαινόλης που αποτελούνται από

μονάδες φαινυλοπροπανίου συνδεόμενες μεταξύ τους μέσω του κεντρικού C8 άνθρακα των πλευρικών τους αλυσίδων (Davinetal., 2000).

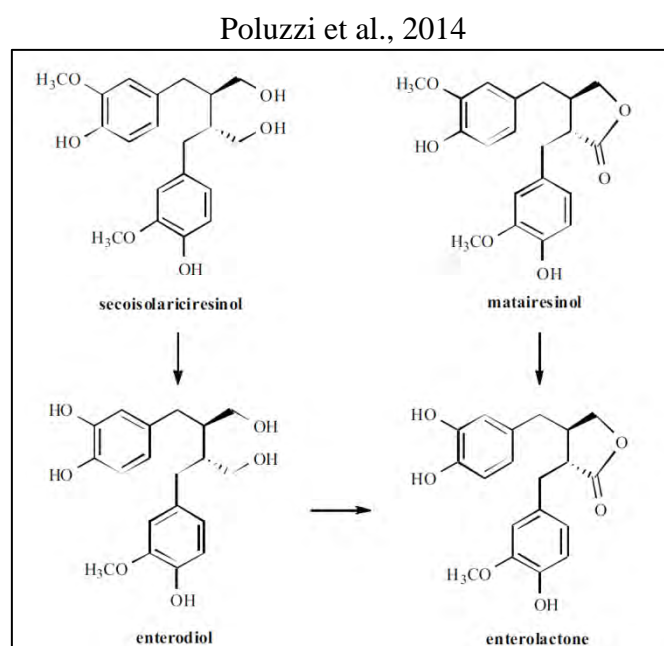


Εικόνα 9: Η διαδικασία βιοσύνθεσης των λιγνάνων.

Σημαντικά παραδείγματα λιγνάνων που απαντώνται στο φυτικό βασίλειο, αποτελούν οι λαρισιρεσινόλη και σε κοΐσολαρισιρεσινόλη, οι ματαΐρεσινόλη, πινορεζολόλη, υδροξυματαΐρεσινόλη, συριγγαρεσινόλη και η σησαμίνη. Οι φυτικές αυτές λιγνάνες όταν καταναλωθούν από θηλαστικά υφίστανται επεξεργασία και μετατροπή σε λιγνάνες των θηλαστικών από την εντερική μικροχλωρίδα. Κυριότερα παραδείγματα λιγνάνων μετά την εν λόγω μετατροπή αποτελούν οι εντερολακτόνη και εντεροδιόλη (Εικόνα 10)(Claveletal., 2006). Η φυτική πηγή που οδηγεί στην υψηλότερη πρόσληψη και σύνθεση αυτών των λιγνάνων είναι ο λιναρόσπορος με συγκέντρωση υψηλότερη κατά 75-800 φορές από όλα τα άλλα φυτά(Poluzzi et al., 2014).

Όπως ειπώθηκε παραπάνω, η βιολογική δραστηριότητα που παρουσιάζουν οι λιγνάνες εξαρτάται σημαντικά από τη μικροχλωρίδα του εντέρου, με αποτέλεσμα ορισμένοι άνθρωποι να αδυνατούν να μεταβολίσουν τις φυτικές λιγνάνες σε δραστικές μορφές όπως εντερολακτόνη ή εντεροδιόλη καθώς είτε δεν επαρκεί ο αριθμός των βακτηρίων στο έντερο είτε διότι δε διαθέτουν το σωστό είδος βακτηρίων. Για παράδειγμα, άνθρωποι υπό την επήρεια αντιβιοτικών μπορεί να χάσουν για αρκετές εβδομάδες την ικανότητα των βακτηρίων του εντέρου να σχηματίσουν δραστικές μορφές λιγνάνων (Raffaellietal., 2002).

Εξίσου σημαντική επίδραση στο σχηματισμό εντερολακτόνης φαίνεται να κατέχουν το κάπνισμα και η παχυσαρκία, ενώ αντίθετα η κατανάλωση τσαγιού, καφέ και φυτικών ινών φαίνεται να ενισχύει τη σύνθεσή της από φυτικές λιγνάνες (**Poluzzi et al., 2014**).

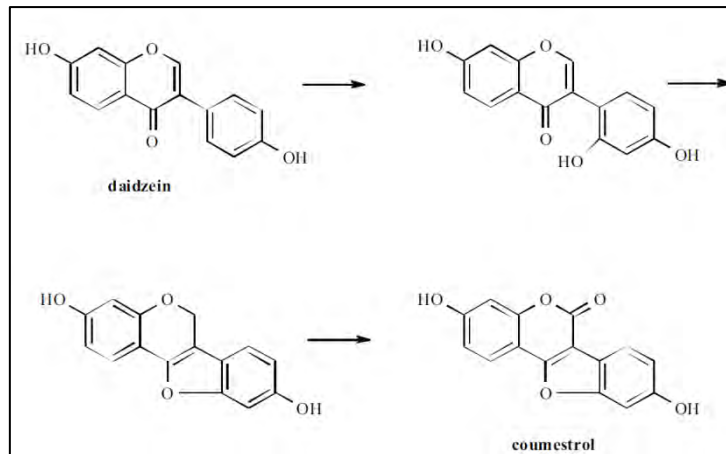


**Εικόνα 10:** Οι διαφορετικές χημικές δομές των λιγνάνων μετά το μεταβολισμό τους.

### 3.3.3. Κουμεστάνες

Οι κουμεστάνες, η τρίτη κατηγορία φυτικών φαινολών με οιστρογονική δραστηριότητα, χαρακτηρίζονται από δομή κουμαρίνης ενώ σχετίζονται βιοσυνθετικά με τις ισοφλαβόνες (Εικόνα 11). Συντίθενται κυρίως σε όσπρια κατά τη βλάστηση των σπόρων αλλά έχουν εντοπιστεί και σε κτηνοτροφικές καλλιέργειες. Παρόλο που οι κουμεστάνες που έχουν απομονωθεί μέχρι σήμερα από φυτικά είδη είναι ποικίλων κατηγοριών, ελάχιστες βρέθηκε ότι μπορούν να ασκήσουν οιστρογόνο δράση, με κυριότερα παραδείγματα τις τριφολιόλη (4'-μεθοξικουμαστρόλη) και κουμεστρόλη (7,12-διϋδροξικουμεστάνη) (**Poluzzi et al., 2014**).

Poluzzi et al., 2014



**Εικόνα 11: Η διαδικασία βιοσύνθεσης των Κουμεστανών.**

Αξίζει να σημειωθεί πως η κουμεστρόλη ανακαλύφθηκε από τον Bickoff και τους συνεργάτες του το 1957 σε ορισμένα είδη τριφυλλιού συμπεριλαμβανομένου του τριφυλλιού αλφάλφα (επιστημονική ονομασία: *Medicago sativa* L., Fabaceae), ladino (επιστημονική ονομασία: *Trifolium repens* L., Fabaceae) και φράουλας (επιστημονική ονομασία: *Trifolium fragiferum* L., Fabaceae) και το περιέγραψαν στην εργασία τους ως ένα καινούριο φυτοοιστρογόνο (**Bickoff et al., 1957**).

Οι κουμεστάνες απαντώνται πολύ λιγότερο στην ανθρώπινη διατροφή από τις λιγνάνες και τις ισοφλαβόνες ενώ ως κύριες πηγές τους έχουν εντοπιστεί οι βλαστοί των οσπρίων, τα τριφύλλια όπως το αλφάλφα, ενώ σε χαμηλότερα επίπεδα εντοπίζονται στο σπανάκι, τα μπιζέλια και ορισμένα φασόλια με κυριότερο παράδειγμα την κουμεστρόλη. Ενδιαφέρον αποτελεί το γεγονός ότι οι συγκέντρωσή της στα όσπρια φαίνεται να αυξάνεται ως απόκριση σε επιθέσεις από μύκητες ή έντομα (**Poluzzi et al., 2014**).

### 3.3.4. Στιλβένια

Από την οικογένεια των στιλβενίων, εκείνο που έχει λάβει τη μεγαλύτερη προσοχή των ερευνητών είναι η ρεσβερατρόλη (Εικόνα 12). Το στιλβένιο αυτό απαντάται σε μια ποικιλία φυτών τα οποία προστατεύει ενάντια σε λοιμώξεις από μύκητες ασκώντας δράσεις φυτοαλεξίνης, που αποτελούν κοινές αντιμικροβιακές ή αντιοξειδωτικές ουσίες. Οι πηγές που είναι περισσότερο άφθονες σε ρεσβερατρόλη είναι το κόκκινο κρασί, το περίβλημα των σταφυλιών, αλλά και χυμοί ορισμένων φρούτων έντονου χρώματος. Τα φιστίκια επίσης περιέχουν ποσότητες ρεσβερατρόλης με ιδιαίτερη έμφαση στο περίβλημα του καρπού. Η ρεσβερατρόλη είναι ιδιαίτερα γνωστή κυρίως για τις δράσεις που ασκεί στο αγγειακό σύστημα, ωστόσο, η χρήση της αποκτά αυξανόμενο ενδιαφέρον καθώς έχει βρεθεί ότι τα transισομερή της μπορούν να δράσουν ως φυτοοιστρογόνα (**Bagchi et al., 2001**).

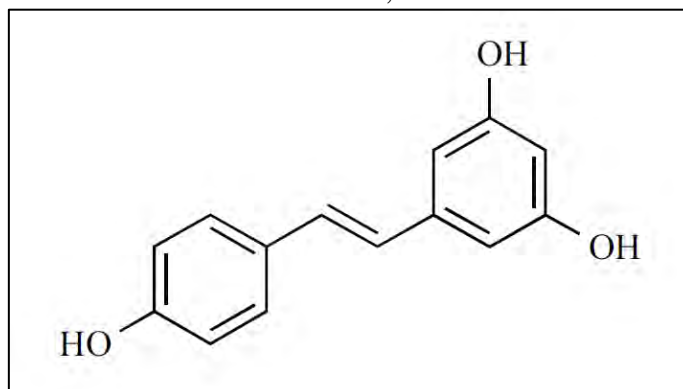


Γενικά, από τις παραπάνω κατηγορίες τόσο τα στιλβένια όσο και οι κουμεστάνες είναι τα λιγότερο μελετημένα φυτοοιστρογόνα καθώς η παρουσία τους στη διατροφή του ανθρώπου είναι πολύ πιο περιορισμένη(Dixonetal., 2004).

Ωστόσο, παρά την περιορισμένη μελέτη γύρω από τα στιλβένια, η ρεσβερατρόλη εξετάζεται ως ουσία με θεραπευτικές ή προστατευτικές δράσεις έναντι σε ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία της εμμηνόπαυσης όπως ο καρκίνος του μαστού. Πράγματι, έχει διαπιστωθεί ότι σε συνθήκες έλλειψης 17β-οιστραδιόλης (E2), η ρεσβερατρόλη δρα τόσο ως αγωνιστής όσο και ως ανταγωνιστής της E2 στο μαστό, ενώ αντίθετα σε συνθήκες παρουσίας της E2, δρα μόνο ως ανταγωνιστής. Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2001, ο Bhat και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να αναστείλει την ανάπτυξη όγκων στο μαστό και άλλων προ-νεοπλασματικών βλαβών που προκλήθηκαν σε ζωικά μοντέλα με τη χρήση διαφόρων καρκινογόνων ουσιών. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να δράσει ως χημειοπροστατευτικός παράγοντας έναντι στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού(Bhatetal., 2001).

Μηχανιστικά, η ρεσβερατρόλη φαίνεται να μπορεί να αλληλεπιδρά με τους υποδοχείς ER αλλά και να συμμετέχει στο σηματοδοτικό μονοπάτι κινάσης-τυροσίνης μέσω των οποίων είναι πιθανό ότι ασκεί τις θεραπευτικές και προστατευτικές τις ιδιότητες(Aiyeretal., 2012). Παρόλο που η ρεσβερατρόλη έχει αποκτήσει μεγάλο ερευνητικό ενδιαφέρον για την προοπτική της να προστατεύει από τον καρκίνο του μαστού, δεν έχουν διαπιστωθεί μέχρι σήμερα ευεργετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, ενώ απαιτούνται κλινικές μελέτες, ποικίλου τύπου προκειμένου να εξακριβωθεί η επιρροή της στην υγεία του ανθρώπου.

Poluzzi et al., 2014



Εικόνα 12: Η χημική δομή της ρεσβερατρόλης, το πιο μελετημένο στιλβένιο.

### 3.4. Βιοχημικοί και κυτταρικοί μηχανισμοί δράσης

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν την ικανότητα αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs) μέσω του φαινολικού τους δακτυλίου. Το μοριακό τους βάρος είναι αντίστοιχο της 17-β οιστραδιόλης (E2) ενώ ανάλογα με τις εκάστοτε συνθήκες δρουν είτε ως αγωνιστές είτε ως ανταγωνιστές των υποδοχέων αυτών. Οι συνθήκες από τις οποίες εξαρτάται η ενεργοποιητική ή κατασταλτική τους δράση ποικίλουν από τον εκάστοτε ιστό-στόχο έως τη συγκέντρωση του φυτοοιστρογόνου, την κατάσταση των ERs και την ύπαρξη ή μη ενδογενών οιστρογόνων (**Setchell et al., 1998**). Αυτός ο διττός τους ρόλος επηρεάζει άμεσα τη φυσιολογία των κυττάρων επιφέροντας τόσο οιστρογονικά όσο και αντι-οιστρογονικά αποτελέσματα. Ένα σημαντικό παράδειγμα αποτελεί η ισοφλαβόνη γενιστεΐνη, καθώς σε μικρές συγκεντρώσεις δρα ως αγωνιστής των ER υποδοχέων ενώ αντίθετα σε μεγάλες συγκεντρώσεις έχειδειχθεί ότι δρα ανασταλτικά για τους υποδοχείς (**Sun et al., 2012**). Οι στόχοι τους περιλαμβάνουν τόσο τον ER-α όσο και τον ER-β υποδοχέα ωστόσο, έχειδειχθεί ότι για τον ER-β παρουσιάζουν μεγαλύτερη συγγένεια ενώ η ένταση της δράσης τους εξαρτάται τόσο από τον υποδοχέα όσο και από τον ιστό-στόχο (**Barone et al., 2008; Oseni et al., 2008**). Επιπλέον, η δομή τους είναι ομοιόμορφη με της E2 τόσο εξαιτίας της ύπαρξης του φαινολικού τους δακτυλίου όσο και λόγω της απόστασης των φαινολικών αντιδιαμετρικών ατόμων οξυγόνου που επιτρέπει στα φυτοοιστρογόνα να αλληλεπιδρούν με τους ERs. Με αυτόν τον τρόπο ασκούν σε πολλές περιπτώσεις ανταγωνιστική δράση για την E2 (**An et al., 2001**).

Αυτήν η ανταγωνιστική δράση έχει προταθεί ότι μπορεί να παρέχει μία λογική εξήγηση της προστατευτικής επίδρασης ορισμένων φυτοοιστρογόνων έναντι στον καρκίνο του μαστού ωστόσο, από βιοχημική σκοπιά δεν έχει προσδιοριστεί επαρκώς αν τα φυτοοιστρογόνα προσδένονται στη θέση πρόσδεσης της E2 εμποδίζοντας τελικά τη σύνδεσή της με τον υποδοχέα ή αν προσδένονται σε μία άλλη θέση που αποτρέπει έμμεσα την πρόσδεση της E2 μέσω μεταβολών στη στερεοδιάταξη του υποδοχέα (**An et al., 2001**).

Πολλά φυτοοιστρογόνα έχει αποδειχθεί ότι δρουν σε σηματοδοτικά μονοπάτια που βρίσκονται καθοδικά των ER υποδοχέων. Για παράδειγμα, έχειδειχθεί ότι σε κυτταρικές σειρές, θετικές για τον ER-α, η ρεσβερατρόλη μπορεί να αναστείλει την φωσφορυλίωση (ενεργοποίηση) της Aktκινάσης (p-Akt), ένα σημαντικό μονοπάτι κυτταρικής επιβίωσης και πολλαπλασιασμού που συναντάται καθοδικά του υποδοχέα, ενώ αντίθετα, οι ισοφλαβόνες γενιστεΐνη και δαϊδζεΐνη φαίνεται ότι επάγουν τη φωσφορυλίωση της Akt (**Vergara et al.,**

2012). Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά και η ερμηνεία τους είναι περίπλοκη και δύσκολη καθώς μελέτες που χρησιμοποιούν κυτταρικές σειρές στις οποίες οι ERυπολείπονται, απέδειξαν την ικανότητα της γενιστεΐνης να αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της Akt ενώ αντίθετα τόσο η δαϊδζεΐνη όσο και η ρεσβερατρόλη δείχθηκε ότι μπορούν να την ενεργοποιήσουν (Brownson et al., 2002). Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι βιοχημικοί μηχανισμοί και οι δράσεις των φυτοοιστρογόνων απαιτούν περισσότερη, εκτεταμένη έρευνα και μελέτη ιδιαίτερα λαμβάνοντας υπόψη ότι οι δράσεις τους εξαρτώνται από τον ιστό-στόχο, τη συγκέντρωσή τους και την έκφραση των υποδοχέων. Επιπλέον, τα φυτοοιστρογόνα έχουν γενικά χαμηλότερη συγγένεια για τους ER από την E2 γεγονός το οποίο ίσως παρέχει μία εξήγηση των πολύπλοκων και διαφορετικών τους δράσεων.

### 3.5. Κλινικές χρήσεις και επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν προταθεί ως μία σημαντική εναλλακτική λύση της HRT καθώς δείχθηκε ότι είναι ικανά να βελτιώσουν τόσο συμπτώματα της εμμηνόπαυσης έως και παθήσεις που φαίνεται ότι σχετίζονται με αυτήν (Gence et al., 2012). Πράγματι, επιδημιολογικές μελέτες σε ασιατικούς πληθυσμούς που είναι γνωστό ότι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες σόγιας, έχουν δείξει χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του προστάτη σε σύγκριση με δυτικούς πληθυσμούς (Adjakly et al., 2013). Επιπλέον, η συχνότερη πρόσληψη λιγνάνης έχει συσχετιστεί με μικρότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (McCann et al., 2012). Τέλος, μελέτες έχουν δείξει ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να βελτιώσουν συμπτώματα της εμμηνόπαυσης σε ικανοποιητικά επίπεδα, όπως να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης νυχτερινής εφίδρωσης και εξάψεων (Chen et al., 2007).

Παρόλο που έχει προταθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα ασκούν ευεργετικές δράσεις σε συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, ο μηχανισμός με τον οποίο ασκούν τη δράση τους δεν έχει εξακριβωθεί ενώ οι επιδράσεις τους αποτελούν ακόμα πεδίο διαφωνίας. Ωστόσο, έρευνες με αντικείμενο μελέτης τις ισοφλαβόνες, έχουν δείξει ότι γυναίκες που καταναλώνουν μεγαλύτερες ποσότητες, παρουσιάζουν λιγότερο συχνά τόσο εξάψεις όσο και νυχτερινές εφιδρώσεις (Jacobson et al., 2009). Περισσότερες μελέτες απαιτούνται προκειμένου να διαπιστωθεί αν πράγματι μπορούν καθολικά να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα.

### 3.5.1. Θετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης

Μέχρι σήμερα, παραμένει δύσκολο να αξιολογηθεί ορθά η υπάρχουσα βιβλιογραφία που αφορά τις θετικές επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων στην υγεία, καθώς υπολείπεται σε συγκριτικές έρευνες και αναλύσεις μεταξύ της HRT, που ήταν η πιο αποτελεσματική θεραπεία μέχρι σήμερα, και της χορήγησης φυτοοιστρογόνων. Η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας καθίσταται περισσότερο πολύπλοκη καθώς οι θετικές επιδράσεις μπορεί να διαφέρουν ανάλογα με την ικανότητα του εκάστοτε ατόμου να μεταβολίζει τα φυτοοιστρογόνα σε δραστικές μορφές (**Bedelletal., 2014**).

Μελέτες που εστιάζουν στις επιδράσεις των ισοφλαβονών σε αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, παρέχουν πολλά υποσχόμενα θετικά αποτελέσματα ωστόσο, οφείλουν να διευκρινιστούν περαιτέρω. Για παράδειγμα, μία σημαντική μετα-ανάλυση που συνόψιζε τα αποτελέσματα δεκαεννέα διαφορετικών δημοσιεύσεων που αφορούσαν ισοφλαβόνες της σόγιας, κατέληξε ότι παρόλο που οι επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης ήταν θετικές, δεν μπορεί ακόμη να εξαχθεί ένα ασφαλές συμπέρασμα γύρω από τις δράσεις τους εξαιτίας της ανομοιογένειας μεταξύ των ερευνών (**Bolanosetal., 2010**). Επιπλέον, σε μια σημαντική βιβλιογραφική ανασκόπηση αξιολογήθηκαν τα αποτελέσματα 30 ερευνών που περιλάμβαναν κατανάλωση εκχυλισμάτων σόγιας από γυναίκες κατά και μετά την εμμηνόπαυση, ως θεραπεία των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων, και κατέληξε σε μεικτά αποτελέσματα και συμπεράσματα. Παρόλα αυτά, 3 ελεγχόμενες μελέτες από το 2002 μέχρι και το 2008 απέδειξαν σημαντική μείωση της συχνότητας των εξάψεων σε γυναίκες που κατανάλωναν φυτοοιστρογόνα σε σύγκριση με γυναίκες στις οποίες χορηγήθηκε placebo θεραπεία (**Villaseca, etal., 2012**).

Σχετικά πιο πρόσφατα, σε μία τυχαίοποιημένη, διπλά-τυφλή έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2010, αποδείχτηκε βελτίωση στη συχνότητα των εξάψεων έπειτα από τη χορήγηση φυτοοιστρογόνων, σε επίπεδα αντίστοιχα με τα αποτελέσματα της HRT. Η μελέτη περιλάμβανε 60 γυναίκες στην εμμηνόπαυση, ηλικίας 40-60 ετών, χωρισμένες σε 3 ομάδες, στις οποίες χορηγήθηκαν συμπληρώματα διατροφής πλούσια σε σόγια, χαμηλή συγκέντρωση ορμονών E2 και placeboθεραπεία αντίστοιχα, για μία διάρκεια 16 εβδομάδων. Η ομάδα που κατανάλωνε καθημερινά σόγια παρουσίασε ανάλογη μείωση των εξάψεων, σε ποσοστό περίπου 49.8%, με την ομάδα που υποβλήθηκε σε HRT. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι η σόγια μπορεί να αποτελέσει μία εξίσου αποτελεσματική αλλά και ασφαλή θεραπεία κατά των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (**Carmignanietal., 2010**).

Παρά τα παραπάνω θετικά αποτελέσματα, υπάρχουν έρευνες που υποδεικνύουν ότι η χορήγηση ισοφλαβονών είναι αναποτελεσματική στην εξυγίανση αγγειοκινητικών

συμπτωμάτων. Το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας σε μία προσπάθεια να ξεπεραστούν προβλήματα πολλών μελετών όπως το μικρό πληθυσμιακό μέγεθος των δειγμάτων και η σύντομη χρονική διάρκεια των ερευνών, πραγματοποίησε μία μεγάλη, ελεγχόμενη, διπλά-τυφλή έρευνα σε δείγμα 248 γυναικών στην έναρξη της εμμηνόπαυσης, που ονομάστηκε Φυτοοιστρογόνα Σόγιας Ως Εναλλακτική των Οιστρογόνων (SPARE). Οι γυναίκες αυτές, λάμβαναν καθημερινά 200mg ισοφλαβόνης σε σόγια ή placeboθεραπεία σε διάρκεια δύο ετών. Τα αποτελέσματα της έρευνας δεν έδειξαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις εξάψεις μεταξύ των δύο ομάδων γυναικών, με ένα μεγάλο ποσοστό και στις δύο περιπτώσεις να παρουσιάζει ακόμη εξάψεις μετά το πέρας της μελέτης(Chalupkaetal., 2011).

Συμπερασματικά, υπάρχουν τόσο θετικές όσο όμως και αντικρουόμενες μελέτες για το αν η χορήγηση ισοφλαβονών είναι πράγματι ευεργετική για τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Ωστόσο, μία σχετικά πρόσφατη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη, δοκιμή απέδειξε ότι οι ισοφλαβόνες μπορεί να έχουν θετικά αποτελέσματα και σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με αϋπνία .Πράγματι, η ομάδα των γυναικών που κατανάλωνε ισοφλαβόνες σε καθημερινό πρόγραμμα για 120 μέρες επιβεβαίωσε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ποιότητα του ύπνου σε σχέση με την ομάδα στην οποία χορηγήθηκε placeboφάρμακο (Hachuletal., 2011).

Πολυάριθμες μελέτες έχουν διερευνήσει τη δράση των λιγνανών σε συμπτώματα της εμμηνόπαυσης όπως οι εξάψεις και έδωσαν επίσης μεικτά αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2012, 188 γυναίκες μετά την έναρξη της εμμηνόπαυσης, κατανάλωναν καθημερινά λιναρόσπορο (πλούσιος σε λιγνάνες) ή placeboσκεύασμα (χωρίς περιεκτικότητα σε λιγνάνες) για διάρκεια 42 ημερών. Στο τέλος της μελέτης δεν αποδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στη μείωση εξάψεων μεταξύ των δύο ομάδων με το ένα τρίτο των γυναικών να δηλώνει ελάττωση της συχνότητας των εξάψεων κατά το ήμισυ, τόσο στην κανονική όσο και στην placeboομάδα(Pruthietal., 2012).

Ωστόσο, οι λιγνάνες φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάσουν θετικά τη γνωστική λειτουργία, η οποία έχει δείχθει να ελαττώνεται μεταξύ εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2007, διερευνήθηκε αν οι ισοφλαβόνες ή οι λιγνάνες μπορούν να βελτιώσουν την ικανότητα επεξεργασίας πληροφοριών, διεκπεραίωσης λειτουργιών αλλά και μνήμης σε 301 γυναίκες ηλικίας 60 έως 75 ετών. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική βελτίωση των νοητικών αυτών λειτουργιών έπειτα από την κατανάλωση ισοφλαβόνης ωστόσο, η πρόσληψη λιγνάνης σχετίστηκε θετικά και στατιστικά σημαντικά με τη βελτίωση των εν λόγω λειτουργιών (Kreijkamp-Kasperetal., 2007).

Συνδυαστικά, οι εν λόγω μελέτες προσφέρουν ενθαρρυντικά δεδομένα σχετικά με τη θετική επίδραση των λιγνανών τόσο στην ποιότητα του ύπνου όσο και στη γνωστική ικανότητα. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεν έχει ακόμη διερευνηθεί το κατά πόσο οι κουμεστάνες μπορούν να διαδραματίσουν ρόλους στη βελτίωση των παραπάνω συμπτωμάτων. Επιπλέον, παρά την αναντίρρητη αξία των μέχρι τώρα δημοσιευμένων μελετών, απαιτούνται περισσότερες, τόσο μακροπρόθεσμες όσο και συγκριτικές έρευνες που να εξετάζουν το βαθμό θετικής επίδρασης των φυτοοιστρογόνων σε σχέση με την επίδραση της πιο κλασσικής HRT.

Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, ένα σοβαρό σύμπτωμα που αντιμετωπίζουν οι γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση είναι η σοβαρή απώλεια οστικής μάζας που σε πολλές περιπτώσεις οδηγεί στη νόσο οστεοπόρωση. Πράγματι, έχειδειχθεί ότι από την έναρξη της εμμηνόπαυσης, οι γυναίκες χάνουν ετησίως περίπου το 2-5% της οστικής τους μάζας αυξάνοντας τον κίνδυνο καταγμάτων και οστεοπόρωσης με γοργούς ρυθμούς (**Chalupka, 2011**).

Τα φυτοοιστρογόνα εξετάζονται σήμερα ως μία πολλά υποσχόμενη θεραπευτική εναλλακτική έναντι της κλασσικής HRT ή άλλων επεμβατικών θεραπειών, για την προστασία εμμηνόπαυσιων γυναικών, αλλά και ανδρών, από την απώλεια οστικής μάζας (**Bedelle et al., 2014**). Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός δράσης των φυτοοιστρογόνων στην προστασία των οστών παραμένει σε μεγάλο βαθμό ασαφής, έχει προταθεί ότι μπορεί να ασκούν τις ευεργετικές τους δράσεις μέσω επαγωγής σχηματισμού νέου οστού από οστεοβλάστες. Πράγματι, το φαινόμενο αυτό υποστηρίζεται από την ύπαρξη υποδοχέων οιστρογόνων (ERs) στα κύτταρα αυτά, ενώ επίσης έχειδειχθεί η ικανότητα της ισοφλαβόνης γενιστεΐνης να αλληλεπιδρά με τους εν λόγω υποδοχείς (**Castelo-Branco et al., 2011**).

Ειδικότερα, και παρά την ύπαρξη αντικρουόμενων αποτελεσμάτων, μετα-αναλύσεις έχουν εξάγει το συμπέρασμα ότι οι ισοφλαβόνες είναι ευεργετικές για τη διατήρηση της οστικής μάζας (**Bedelle et al., 2014**). Σε έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2011 σε εμμηνόπαυσιες γυναίκες διαπιστώθηκε ότι η ημερήσια, υψηλή πρόσληψη ισοφλαβόνης για μισό έτος, οδηγεί σε σημαντική βελτίωση της οστικής μάζας (**Castelo-Branco et al., 2011**).

Μία επιπλέον ευεργετική ιδιότητα των λιγνανών, έχει προταθεί ότι είναι η επαγωγή αντιοξειδωτικών δράσεων. Το γεγονός αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό καθώς οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS) είναι γνωστό ότι επιδεινώνουν συμπτώματα της προχωρημένης ηλικίας και της γήρανσης, όπως η οστεοπόρωση. Επομένως, φυτικά τρόφιμα όπως ο λιναρόσπορος που είναι πλούσιος σε λιγνάνες, ίσως να αντιμετωπίζει την απώλεια της οστικής μάζας των εμμηνόπαυσιων γυναικών μέσω της επαγωγής αντιοξειδωτικών

δράσεων. Αυτήν η πολλά υποσχόμενη υπόθεση μένει να εξακριβωθεί σε κλινικές δοκιμές **(Bedelletal., 2014)**.

Παρόλα αυτά, δεν εκλείπουν μελέτες με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Οι Arjmandi και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι η χορήγηση λιναρόσπορου για 90 μέρες σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν επέφερε θετική επίδραση στην οστική πυκνότητα σε σύγκριση με την placeboομάδα **(Arjmandi, 2001)**. Ωστόσο, μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2011, καταλήγει ότι διατροφή πλούσια σε λιναρόσπορο μπορεί να συμβάλει συμπληρωματικά στην προστασία της οστικής μάζας και πυκνότητας αλλά επιφυλάσσεται για το αν οι ευεργετικές επιδράσεις οφείλονται πράγματι στις λιγνάνες ή σε άλλο περιεχόμενο όπως το α-λινολενικό οξύ **(Kimal., 2011)**. Περισσότερες μελέτες κρίνονται απαραίτητες προκειμένου να απαντηθεί το εν λόγω ερώτημα.

Όσο αναφορά την επίδραση των κουμεστανών στην οστική υγεία και πυκνότητα, μελέτες σε θηλαστικά πειραματόζωα έχουν δείξει την ικανότητα της κουμεστρόλης να επάγει τη διαφοροποίηση βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών σε προγονικά οστεοβλαστικά κύτταρα **(Wueta., 2009)**. Η μελέτη αυτή βρίσκεται σε συμφωνία με μία προγενέστερη έρευνα στην οποία είχε δείχθει ότι η κουμεστρόλη μπορεί να προστατεύσει ζωικά μοντέλα με έλλειψη οιστρογόνων, από την απώλεια οστικής πυκνότητας μόλις μετά από μία εβδομάδα θεραπείας ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν ήταν τόσο σημαντικά όσο της χορήγησης ορμονών **(Draperetal., 1997)**.

Συνολικά, φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να επιφέρουν θετικά αποτελέσματα για την υγεία και συγκεκριμένα στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Βεβαίως, απαιτούνται περαιτέρω έρευνες για την κατάλληλη διευκρίνιση του μηχανισμού δράσης τους αλλά και των επιδράσεών τους, καθώς επίσης και κλινικές μελέτες παρατεταμένου χρονικού διαστήματος. Για παράδειγμα, φαίνεται ότι οισοφλαβόνες χρειάζονται χορήγηση για μεγάλα χρονικά διαστήματα, ίσως περισσότερο από μισό έτος, προκειμένου να παρουσιάσουν θετικά αποτελέσματα. Επιπλέον, θα ήταν ενδιαφέρον και χρήσιμο να μελετηθούν περισσότερο, εκτός από τις ισοφλαβόνες και τις λιγνάνες, και οι επιδράσεις των κουμεστανών στους ανθρώπους αναφορικά με ασθένειες της εμμηνόπαυσης.

Συνοπτικά, οι επιδράσεις διαφόρων φυτοοιστρογόνων σε συμπτώματα που αφορούν την υγεία κατά την εμμηνόπαυση, παρουσιάζονται στον πίνακα 3.

### **Πίνακας 3:Πιθανές θετικές επιδράσεις φυτοοιστρογόνων σε συμπτώματα υγείας**

**Φυτοοιστρογόνα**

**Συμπτώματα**

<b>Ισοφλαβόνες</b>	Αγγειοκινητικά συμπτώματα
	Ποιότητα ύπνου
	Οστική υγεία
<b>Λιγνάνες</b>	Αγγειοκινητικά συμπτώματα
	Γνωστική λειτουργία
	Οστική υγεία
<b>Κουμπεστάνες</b>	Οστική υγεία

### 3.5.2. Πιθανές αρνητικές επιπτώσεις

Παρόλο που πολυάριθμες μελέτες έχουν υποδείξει θετικές επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων στην υγεία, οφείλει να πραγματοποιηθεί ενδελεχής έλεγχος γύρω από την ασφάλεια της χρήσης τους ή τους πιθανούς κινδύνους που ίσως να εγκυμονεί η χορήγησή τους σε ασθενείς. Καθώς τα φυτοοιστρογόνα έχουν την ικανότητα να ρυθμίζουν τους υποδοχείς των οιστρογόνων (ERs), είναι επόμενο να εγείρονται ανασφάλειες γύρω από τη συστηματική τους χρήση καθώς, έρευνες έχουν δείξει ότι η έκθεση σε οιστρογόνα για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης μπορεί να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου (**Andresetal., 2011**). Για τους λόγους αυτούς, παρόλο που μέχρι στιγμής δεν υπάρχουν μελέτες που να υποδεικνύουν επικινδυνότητα από τη χρήση των φυτοοιστρογόνων, όσες γυναίκες τα καταναλώνουν ως θεραπεία για τα εν λόγω συμπτώματα είναι καλό να βρίσκονται σε μία σχετική επαγρύπνηση(**Bedelletal., 2014**).

Γενικά, μία μετα-ανάλυση που δημοσιεύτηκε το 2009 και περιλάμβανε τυχαιοποιημένες μελέτες της δράσης των ισοφλαβόνων σε σύντομο χρονικό διάστημα, δεν έδειξε αρνητικές επιπτώσεις από τη χρήση τους (**Tempferetal., 2009**). Πιο συγκεκριμένα, μια έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2004 περιλάμβανε καθημερινή χορήγηση μεγάλης ποσότητας ισοφλαβόνων σε 64 γυναίκες στην εμμηνόπαυση για 3 μήνες, αλλά και χορήγηση μικρότερης ποσότητας για έναν ολόκληρο χρόνο, χωρίς κανένα αρνητικό αντίκτυπο για το ενδομήτριο(**Crisafullietal., 2004**).

Σε μία αντίστοιχη, πιο πρόσφατη έρευνα διάρκειας 3 ετών, επίσης δεν παρατηρήθηκε καμία δυσμενής συνέπεια για το ενδομήτριο έπειτα από καθημερινή κατανάλωση σχετικά μεγάλης ποσότητας ισοφλαβόνης από εμμηνοπαυσιακές γυναίκες(**Andresetal., 2011**). Σε αντιδιαστολή με τις ανησυχίες περί πιθανής πρόκλησης καρκίνου, μια έρευνα που είχε δημοσιευτεί το 2003 συμπέρανε ότι η κατανάλωση γενιστεΐνης ή δαιδζεΐνης σε τυπικά



διατροφικά επίπεδα μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου (**Horn-Rossetal., 2003**).

Παρόλο που από τις παραπάνω μελέτες φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα δεν εγκυμονούν κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου, έχειδειχθεί ότι ίσως μπορούν να επάγουν άλλα αρνητικά αποτελέσματα όπως αιμορραγία της μήτρας(**Andresetal., 2011**). Επιπλέον, μια μακροχρόνια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2004 έδειξε ότι 6 από 298 γυναίκες εμφάνισαν υπερπλασία του ενδομητρίου μετά από 5 χρόνια καθημερινής κατανάλωσης ισοφλαβόνων. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι τα αρνητικά συμπτώματα των φυτοοιστρογόνων μπορεί να εμφανίζονται μόνο έπειτα από αρκετά χρόνια χορήγησης (**Unferetal., 2004**).

Σε αντιδιαστολή με τα παραπάνω, μια βιβλιογραφική ανασκόπηση που ανέλυσε πολλαπλές έρευνες κατανάλωσης σόγιας των τελευταίων είκοσι ετών, κατέληξε ότι το μοναδικό αρνητικό σύμπτωμα έπειτα από μεγάλη κατανάλωση είναι διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος(**Messina, 2010**). Επιπλέον μελέτες που διερεύνησαν άλλα θέματα υγείας έπειτα από τη χορήγηση φυτοοιστρογόνων, δεν παρουσίασαν αξιοσημείωτες παρενέργειες, οπότε δε θεωρήθηκε σκόπιμο να αναφερθούν στην παρούσα εργασία.

Γενικά, μόνο δύο κλινικές μελέτες, που αφορούσαν την κατανάλωση ποτού σόγιας, κατέληξαν σε περισσότερες παρενέργειες από θετικά αποτελέσματα στην ομάδα των γυναικών που κατανάλωσε τη σόγια. Στη μία μελέτη, παρατηρήθηκαν προβλήματα του γαστρεντερικού, (**VanPattenetal., 2002**), ενώ στη δεύτερη παρατηρήθηκαν τόσο προβλήματα του γαστρεντερικού όσο και δυσανεξία (**Knightetal., 2001**). Παρόλα αυτά δε σημειώθηκαν σοβαρότερα προβλήματα τα οποία αναφέρονται συνήθως κατά την HRT, όπως αιμορραγία ή αλλαγές του μαστού. Επιπλέον, ορισμένες έρευνες αξιολόγησαν το ενδεχόμενο αλλαγής στο πάχος του ενδομητρίου ωστόσο, δεν παρατήρησαν καμία στατιστικά σημαντική αλλαγή(**Penottietal., 2003, Upmalisetal., 2000**).

Μελέτες που αφορούν τη χρήση λιγνανών έχουν επίσης καταλήξει σε θετικά συμπεράσματα γύρω από την ασφάλειά τους. Μάλιστα σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003, αναφέρθηκε η προστατευτική τους αξία ενάντια στην εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου όπως είχεδειχθεί και για τις ισοφλαβόνες (**Horn-Rossetal., 2003**). Σε αντιδιαστολή, μία ανασκόπηση που δημοσιεύτηκε το 2009 και αφορούσε ερωτηματολόγια από 424 γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου και αντίστοιχα υγιείς γυναίκες, βρέθηκε ελάχιστη σύνδεση μεταξύ της κατανάλωσης λιγνανών και μείωσης του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου (**Banderaetal., 2009**).

Παρά το γεγονός ότι δεν έχει εξακριβωθεί με βεβαιότητα αν οι λιγνάνες μπορούν να προστατεύσουν από τον καρκίνο του ενδομητρίου, είναι θετικό ότι δεν έχουν διαπιστωθεί

αρνητικές επιπτώσεις από τη χορήγησή της. Οι μόνες παρενέργειες που έχουν σημειωθεί είναι διαταραχές στο γαστρεντερικό σύστημα, αντίστοιχα με τις παρατηρήσεις που αφορούν τις ισοφλαβόνες (**Pruthietal., 2012**). Επιπλέον, σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2011 και συνδύαζε τη χορήγηση λιγνάνης και ισοφλαβόνης σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν παρατηρήθηκαν αρνητικές επιπτώσεις όπως μη φυσιολογική ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, μία παρενέργεια αρκετά συχνή στις κλασσικές θεραπείες με οιστρογόνα. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι σε αντίθεση με την HRT, τα φυτοοιστρογόνα, ακόμα και σε συνδυαστική χορήγηση, δεν αυξάνουν τον κίνδυνο θρομβώσεων, καταδεικνύοντας την ασφάλεια της χρήσης τους(**Nachtigalletal., 2011**).

Όσο αναφορά την ασφάλεια γύρω από τη χρήση των κουμεστανών, τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι πολύ λιγότερα από αυτά που αφορούν τις λιγνάνες και τις ισοφλαβόνες, χωρίς όμως να εγείρουν ανησυχίες γύρω από την ασφάλειά τους. Συγκεκριμένα, σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2003, η χορήγηση κουμεστρόλης δεν επέφερε αλλαγές στο πάχος του ενδομητρίου επομένως, δεν συσχετίστηκε με ανάπτυξη καρκίνου(**Horn-Rossetal., 2003**).

Σε μία πιο πρόσφατη έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2009, και περιλάμβανε κατανάλωση τροφίμων που περιείχαν κουμεστάνες, επίσης δεν προέκυψε συσχέτιση με την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου(**Banderaetal., 2009**). Ωστόσο, χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να εξακριβωθεί πλήρως η έλλειψη παρενεργειών και η ασφάλεια της χρήσης των κουμεστανών καθώς ακόμη δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα λόγω του περιορισμένου αριθμού δημοσιευμένων ερευνών.

Συμπερασματικά, η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων ως θεραπεία από τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης φαίνεται να είναι αρκετά ασφαλής, με ελάχιστες μόνο, βραχυπρόθεσμες παρενέργειες, οι σοβαρότερες από τις οποίες αφορούν κυρίως διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος. Ακόμη και η συνδυαστική κατανάλωση ισοφλαβόνων και λιγνάνων σε συμπληρώματα διατροφής δε φαίνεται να μπορεί να επάγει αρνητικές επιπτώσεις που συνήθως εμφανίζονται κατά την HRT όπως θρομβώσεις(**Nachtigalletal., 2011**). Ωστόσο, ο περιορισμένος αριθμός των μέχρι σήμερα δημοσιευμένων μελετών δεν πρέπει να θεωρηθεί απόλυτα επαρκής ώστε να εξαχθούν οριστικά συμπεράσματα γύρω από την ασφάλεια των φυτοοιστρογόνων, αλλά οφείλουν να πραγματοποιηθούν περαιτέρω έρευνες τόσο γύρω από τον ευεργετικό τους αντίκτυπο, όσο και γύρω από τους πιθανούς κινδύνους και να συγκριθούν με τα αντίστοιχα στοιχεία των κλασσικών ορμονικών θεραπειών. Παρόλα αυτά, μπορεί να ειπωθεί με βεβαιότητα ότι οι μέχρι σήμερα θετικές ενδείξεις καθιστούν τη χρήση των φυτοοιστρογόνων μία ελκυστική επιλογή τόσο για τους ιατρούς που τα χορηγούν όσο και για τις γυναίκες που τα καταναλώνουν κατά την

εμμηνόπαυση, καθώς φαίνεται ότι μπορούν να προσφέρουν σημαντικά πλεονεκτήματα που θα βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής τους σε αυτήν την ηλικία, όπως αναλύθηκε παραπάνω.

### 4. Μεσογειακή διατροφή και φυτοοιστρογόνα κατά την εμμηνόπαυση

Όπως ειπώθηκε στο πρώτο κεφάλαιο, ως “Μεσογειακή Διατροφή” ορίστηκαν κατά τη δεκαετία του 1960, διατροφικές συνήθειες λαών της Μεσογείου που παρουσίαζαν σημαντικά οφέλη για την υγεία (**Keys&Keys, 1959**). Ωστόσο, στη σημερινή εποχή, οι πληθυσμοί αυτοί έχουν αλλάξει κατά κόρον τις διατροφικές τους συνήθειες υιοθετώντας τον λεγόμενο “δυτικό” τρόπο διατροφής με αποτέλεσμα να έχουν αυξηθεί σημαντικά τα ποσοστά θνησιμότητας από ασθένειες της προχωρημένης ηλικίας, όπως οι καρδιαγγειακές (**Ferro-Luzzietal., 1984**). Από την άλλη, έχει διαπιστωθεί ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την υγεία με έμφαση σε ασθένειες που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, όπως καρδιαγγειακές και ο καρκίνος του μαστού(**Fungetal., 2009**).

Ως διατροφή πλούσια σε φυτικές ουσίες παρέχει στον καταναλωτή μία ποικιλία σε μέταλλα, βιταμίνες, ολιγοσακχαρίτες και φυτικές ίνες, όπως τα φυτοοιστρογόνα. Αναμενόμενα, η διατροφή αυτή περιλαμβάνει δραστικές ενώσεις με σημαντικές αντιοξειδωτικές αλλά και ορμονικές δράσεις. Τα συστατικά αυτά έχει δείχθει ότι μπορούν να συμβάλλουν ακόμη και στην πρόληψη χρόνιων νόσων όπως η αρτηριοσκλήρωση. Ως εκ τούτου, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η διεξαγωγή περισσότερων ερευνών για την καλύτερη κατανόηση των βιολογικών ουσιών που περιέχονται στη μεσογειακή διατροφή, καθώς θα μπορούσαν δυνητικά να χρησιμοποιηθούν ως νέες στρατηγικές πρόληψης και βελτίωσης της υγείας σε προχωρημένες ηλικίες (**Agradietal., 2006**).

#### 4.1. Φυτοοιστρογόνα στη μεσογειακή διατροφή

Οι φυτικές τροφές όπως φρούτα και λαχανικά που αφθονούν στη μεσογειακή διατροφή, είναι γνωστό ότι περιέχουν φυτοοιστρογόνα, όπως λιγνάνες και ισοφλαβόνες, που εντοπίζονται και σε βιολογικά υγρά του ανθρώπου (**Lampe, 2003**). Οι ευεργετικές τους δράσεις έχουν ήδη αναφερθεί σε έρευνες με πειραματικά μοντέλα, υποδεικνύοντας προστατευτικές ιδιότητες κατά του καρκίνου, της αθηροσκλήρωσης ή της καρδιαγγειακής νόσου (**Adlercreutz&Mazur, 1997**). Τα φυτοοιστρογόνα αυτά, που όπως περιγράφηκε προσομοιάζουν δομικά την ορμόνη οιστραδιόλη, φαίνεται ότι μπορούν να επηρεάζουν ορμονο-εξαρτώμενες λειτουργίες του ανθρώπινου σώματος με τρόπο ανάλογο με τα στεροειδή οιστρογόνα, μέσω της αλληλεπίδρασης με τους υποδοχείς τους (ERs) τους

οποίους μπορούν να ενεργοποιούν ή να καταστέλλουν ως απόκριση στις εκάστοτε βιολογικές συνθήκες (Carusi, 2000).

Εξ ορισμού, η μεσογειακή διατροφή που είναι πλούσια σε δημητριακά (κυρίως ψωμί), λαχανικά, φρούτα, όσπρια, μονοακόρεστα λίπη, ελάχιστη πρόσληψη κρέατος, ισορροπημένη κατανάλωση κρασιού (αιθανόλης) και ισορροπημένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, υποδεικνύει υψηλή απορρόφηση κυρίως της φυτοιστρογονικής ομάδας των λιγνανών. Για το λόγο αυτό απαιτούνται μελέτες που να διευκρινίζουν την ύπαρξη λιγνανών σε βιολογικά υγρά των μεσογειακών πληθυσμών που ακολουθούν τη συγκεκριμένη διατροφή (Mazuretal., 2000). Πράγματι, τα ευεργετικά αποτελέσματα της μεσογειακής διατροφής σε πολλές χρόνιες παθήσεις έχουν τονιστεί από πολυάριθμες μελέτες όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο. Ως εκ τούτου, έχει προταθεί ότι αυτό μπορεί να οφείλεται μεταξύ άλλων, στην υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων που είναι πλούσια σε φυτοιστρογόνα τα οποία τελικά ίσως να επάγουν την προστασία από ασθένειες για την οποία φημίζεται η μεσογειακή διατροφή (Agradietal., 2006).

#### **4.1.1. Βιολογικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης**

Ένας από τους κυριότερους λόγους τόσο διεξαγωγής ερευνών όσο και κατανάλωσης τροφών με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτοιστρογόνα είναι η πιθανή ελάττωση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων που βιώνουν οι γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση. Μέχρι πρόσφατα, λίγες είναι οι μελέτες που να δείχνουν την επίδραση των φυτοιστρογόνων που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή στην πρόληψη από τις εν λόγω διαταραχές, με την πλειοψηφία να εστιάζει σε φυτοιστρογόνα που εμπεριέχονται στη σόγια. Σε μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2001, υποστηρίχθηκε ότι οι ισοφλαβόνες οδηγούν σε ελάττωση των ξαφνικών εξάψεων σε γυναίκες κατά την περίοδο της εμμηνόπαυσης (Nagataetal., 2001), ενώ χορήγησή τους μπορεί να πραγματοποιηθεί με κατανάλωση προϊόντων σόγιας (Brzezinskietal., 1997), πρωτεΐνης σόγιας (Washburnetal., 1999) και εκχυλίσματος σόγιας (Hanetal., 2002), μέσω των οποίων η πρόσληψη μπορεί να φτάσει μεγάλες ποσότητες ισοφλαβόνης (από 30 έως και 100mg). Ωστόσο, σε δύο μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε πρωτεΐνη σόγιας (80mg ισοφλαβόνης) δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στα συμπτώματα σε σχέση με το placebo (Knightetal., 2001). Παρόμοια αποτελέσματα δημοσιεύτηκαν σε μελέτες που διερεύνησαν την επίδραση σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού και λάμβαναν εκχύλισμα σόγιας (περίπου 150mg ισοφλαβόνης) (Quellaetal., 2000) και σόγια σε συμπλήρωμα διατροφής (περίπου 90 mg ισοφλαβόνης) (VanPattenetal., 2002).

Συμπερασματικά, η πλειοψηφία των ερευνών κατέληξε στο αποτέλεσμα ότι το 20-30% της μείωσης των συμπτωμάτων οφειλόταν στηνplaceboθεραπεία, ενώ μόλις το 10-20% της μείωσης αποδίδεται στα φυτοοιστρογόνα της σόγιας. Τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι επαρκή για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων και οφείλουν να γίνουν περισσότερες μελέτες για να εξακριβωθεί το αν οι ισοφλαβόνες της σόγιας είναι ικανές να επάγουν στατιστικά σημαντική βελτίωση στα αγγειοκινητικά συμπτώματα (**Kurzeretal., 2003**). Αντιθέτως, μία σχετικά πρόσφατη έρευνα που αφορούσε την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης έδειξε ότι η μακροχρόνια και συστηματική χρήση της μπορεί να μειώσει σημαντικά αυτά τα συμπτώματα. Ωστόσο οι ερευνητές δε διερεύνησαν αν τα αποτελέσματα αυτά οφείλονται στο φυτοοιστρογονικό περιεχόμενο των εν λόγω τροφών (**Ruiz-Cabelloetal., 2017**). Πολλά προβλήματα που προκύπτουν κατά την εμμηνόπαυση οφείλονται στην κακή σωματική υγεία και την παχυσαρκία. Έτσι, σε μία έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2015, διερευνήθηκε αν η μεσογειακή διατροφή μπορεί να βοηθήσει στον έλεγχο του σωματικού βάρους και κατ' επέκταση στη μείωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης και βρέθηκε θετική συσχέτιση αλλά χωρίς να διευκρινίζεται αν τα φυτοοιστρογόνα είναι υπεύθυνα για τα εν λόγω αποτελέσματα(**Sayon-Oreaetal., 2015**).

#### **4.1.2. Επίδρασεις στην πρόληψη ασθενειών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση**

Ποικίλα τρόφιμα που αποτελούν το βασικό άξονα της μεσογειακής διατροφής, όπως τα φρούτα (εσπεριδοειδή, σταφύλια, μούρα κλπ.) περιέχουν φυτοοιστρογόνα. Ωστόσο, τα μέχρι σήμερα ερευνητικά αποτελέσματα που τα συσχετίζουν με θετικές επιδράσεις στην υγεία, όπως η πρόληψη ασθενειών της γήρανσης, είναι αμφιλεγόμενα, ενώ ελάχιστες είναι οι μελέτες που έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή (**Agradietal., 2006; Godosetal., 2017**), με τη συντριπτική πλειοψηφία των μελετών να εστιάζει σε φυτοοιστρογόνα που εμπεριέχονται στην ασιατική διατροφή, με έμφαση τη σόγια (**Nagataetal., 2001; Hanetal., 2002**).

Ωστόσο, έρευνα σε μεγάλο αριθμό ευρωπαίων 35-74 ετών σχετικά με την επίδραση των ισοφλαβόνων στην υγεία, έδειξε ότι πληθυσμοί που προέρχονται γεωγραφικά από την περιοχή της Μεσογείου και από μη Μεσογειακές χώρες λαμβάνουν περίπου την ίδια ποσότητα ισοφλαβόνης παρόλο που ακολουθούν διαφορετική διατροφή. Επομένως, είναι αναγκαίο να πραγματοποιηθούν περισσότερες μελέτες που θα αφορούν τα φυτοοιστρογόνα που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή και τον πιθανό τους ρόλο στην βελτίωση της

υγείας, καθώς και στην πρόληψη από παθολογικά συμπτώματα της προχωρημένης ηλικίας (**Chedraui&Pérez-López, 2013**).

Καθώς τα φυτοοιστρογόνα περιέχονται σε ποικίλες τροφές, είναι λογικό η πηγή αυτών να διαφέρει ανάλογα με την γεωγραφική τοποθεσία και τα τοπικά προϊόντα. Έτσι, οι πληθυσμοί της Ευρώπης λαμβάνουν φυτοοιστρογόνα μέσω διαφορετικών τροφίμων από τους πληθυσμούς της Ασίας. Παρόλα αυτά, υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ως κύριες πηγές ισοφλαβόνων τροφές όπως οι σπόροι, τα καρύδια και τα όσπρια (φασόλια) και όχι μόνο προϊόντα με βάση την σόγια. Επιπρόσθετα, πλούσια πηγή λιγνανών αποτελούν το ελαιόλαδο, το ψωμί, τα εσπεριδοειδή και το σκόρδο (**Godosetal., 2017**), τρόφιμα τα οποία εμπεριέχονται κατά κόρον στη μεσογειακή διατροφή (**Marventano etal., 2017**) και συσχετίζονται άμεσα με την βελτίωση της αρτηριακής πίεσης και της υπέρτασης (**La Verde etal., 2017**). Πράγματι, μία πρόσφατη μελέτη καταλήγει στο γεγονός ότι η πρόσληψη ισοφλαβόνων και λιγνάνης μπορεί να αυξηθεί ακολουθώντας την μεσογειακή διατροφή και αναφέρει ότι είναι πιθανό οι συγκεκριμένες πολυφαινόλες να είναι πράγματι υπεύθυνες για τα οφέλη της μεσογειακής δίαιτας όσο αναφορά την καρδιαγγειακή λειτουργία (**Godosetal., 2017**).

#### **4.1.3. Καρκίνος του μαστού**

Όλα τα τρόφιμα που περιλαμβάνονται στην μεσογειακή διατροφή (όσπρια, λαχανικά, φρούτα, ελαιόλαδο, κόκκινο κρασί) είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και αντιφλεγμονώδη ενώ προσφέρουν φυτοχημικές και αντικαρκινικές ουσίες(**Aggarwaletal. 2004**). Είναι λοιπόν εύλογο ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα προστατευτική για τον οργανισμό από νοσήματα που σχετίζονται με την φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες καθώς και από ορισμένες μορφές καρκίνου που εμφανίζονται κατά την εμμηνόπαυση. Ανάλυση κλινικών μελετών έχει αποδείξει ότι η συστηματική κατανάλωση τροφών που υπάγονται στη μεσογειακή διατροφή είναι ικανή να μειώσει τόσο την εμφάνιση όσο και το ποσοστό θνησιμότητας από καρκίνο έως και 10% (**Schwingshackl&Hoffmann, 2014**).Ωστόσο, μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2015 έδειξε ότι η μεσογειακή διατροφή δεν ήταν από μόνη της ικανή να προστατεύσει στατιστικά σημαντικά από τον καρκίνο του μαστού, αλλά η αποτελεσματικότητά της επηρεάζεται πιθανώς από δευτερογενείς παράγοντες όπως η σωματική άσκηση, το βάρος, το κάπνισμα ,η ηλικία αλλά και η ίδια η πορεία της εμμηνόπαυσης και η ηλικία έναρξης τόσο του έμμηνου κύκλου όσο και της προεμμηνορροϊκής περιόδου. Κατά συνέπεια, η μεσογειακή διατροφή είχε θετική επιρροή σε

γυναίκες που ακολουθούσαν συνολικά έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής (χωρίς κάπνισμα, αλκοόλ, καλή σωματική υγεία και αργή έναρξη του έμμηνου κύκλου) (**Mouroutietal., 2015**). Καθώς είναι πιθανό ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να επιφέρει πρόσληψη σημαντικής συγκέντρωσης φυτοοιστρογόνων, θα ήταν ενδιαφέρον να διεξαχθούν έρευνες που να εστιάζουν στην επίδραση του φυτοοιστρογονικού περιεχομένου της στην πρόληψη από τον καρκίνο του μαστού που αποτελεί μία κοινή πάθηση της ηλικίας μετά την εμμηνόπαυση.

#### **4.1.4. Καρδιαγγειακή νόσος**

Οι ασθένειες που σχετίζονται με το καρδιαγγειακό σύστημα αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως (**Lloyd-Jonesetal., 2010**). Η παχυσαρκία έχει θεωρηθεί ως η βασική αιτία πρόκλησης των παραπάνω ασθενειών, με την έλλειψη σωστής διατροφής να οδηγεί σε ολοένα και αυξανόμενα ποσοστά τόσο υπέρβαρων ανθρώπων, όσο και καρδιαγγειακών παθήσεων, ιδιαίτερα σε προχωρημένες ηλικίες(**Schroederetal., 2007**). Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, αρκετές μελέτες υποστηρίζουν τα πολλαπλά οφέλη της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη κατά των καρδιαγγειακών νοσημάτων αλλά και των συνοδών συμπτωμάτων(**Widmeretal., 2015**). Πράγματι, έχειδειχθεί ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να βελτιώσει την λιπιδική συγκέντρωση στον ορό του αίματος, να εξισορροπήσει την αρτηριακή πίεση και να προστατέψει από την υπεργλυκαιμία (**Martinez-Gonzalezetal., 2008; Rumawasetal., 2009**). Επιπλέον, έρευνες έχουν υποστηρίξει ότι η συστηματική μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει τα αρνητικά συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου αλλά δεν αποδείχθηκε άμεση επίδραση στην θνησιμότητα από αγγειακά προβλήματα (**Bucklandetal., 2008; Kastorinietal., 2011**). Όπως ειπώθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα φυτοοιστρογόνα ίσως επάγουν προστατευτικές δράσεις ενάντια σε καρδιαγγειακά προβλήματα. Σε μία μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2017, υποστηρίχθηκε ότι οι λιγνάνες και οι ισοφλαβόνες που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή μπορούν να βελτιώσουν την καρδιακή λειτουργία και να προστατεύσουν από την εκδήλωση καρδιαγγειακών προβλημάτων (**Godosetal., 2017**). Περαιτέρω μελέτες θα μπορούσαν να αποσαφηνίσουν εάν το φυτοοιστρογονικό περιεχόμενο της μεσογειακής διατροφής είναι πράγματι υπεύθυνο για τις θετικές επιδράσεις που έχουν παρατηρηθεί σχετικά με την πρόληψη από τις εν λόγω παθολογικές καταστάσεις ή αν η μείωση του βάρους αυτή καθ' αυτή είναι ο κυριότερος παράγοντας για τη βελτίωση της σωματικής υγείας που έχει καταγραφεί.



#### 4.1.5. Οστεοπόρωση και οστεοαρθρίτιδα

Η οστεοπόρωση ορίζεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) ως ασθένεια του σκελετικού συστήματος με ορόσημο την μείωση της οστικής πυκνότητας και παράλληλη αλλαγή στην κατανομή του οστικού ιστού, γεγονότα που οδηγούν σε υψηλή ευθραυστότητα και αυξανόμενο κίνδυνο κατάγματος. Ο Π.Ο.Υ. έχει κατατάξει την οστεοπόρωση ως τη δεύτερη αιτία θνησιμότητας μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αγγίζει σήμερα το 20% και αναμένεται να αυξηθεί ταυτόχρονα με την αύξηση του μέσου όρου ηλικίας των ανθρώπων (DeSouza&Martini, 2010; Rivasetal., 2013). Παράγοντες που επηρεάζουν την συγκεκριμένη ασθένεια είναι μεταξύ άλλων γενετικοί, ορμονικοί καθώς και οι διατροφικές συνήθειες (Bonjour, 2011; Marwahaetal., 2011). Οι τελευταίες μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την υγεία των ανθρώπινων οστών, όσο αναφορά την πυκνότητα, την αντοχή καθώς και τη δύναμη των μυών που σχετίζονται άμεσα με τα οστά. Οι βασικές θρεπτικές ουσίες που συμβάλλουν στην καλή λειτουργία των οστών είναι το ασβέστιο και η βιταμίνη D (Pedrera-Zamoranoetal., 2012). Παρόλο που η διατροφή είναι μόνο ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν τα οστά, αποτελεί ταυτόχρονα και τον πιο εύκολα ελέγξιμο παράγοντα, εφόσον κάθε άτομο μπορεί με σχετική ευκολία να επηρεάσει και να διαμορφώσει τις διατροφικές του συνήθειες με στόχο την καλύτερη ποιότητα ζωής (Chenetal., 2006).

Η μεσογειακή διατροφή έχει δειχθεί ότι μπορεί να επιφέρει μείωση σε συμπτώματα οστεοπόρωσης και στη συχνότητα καταγμάτων της προχωρημένης ηλικίας σε πληθυσμούς που την ακολουθούν συστηματικά (Keileretal., 2014). Έχει προταθεί ότι τα τρόφιμα που περιλαμβάνονται στη μεσογειακή διατροφή όπως λαχανικά, φρούτα και προϊόντα ελιάς πιθανότατα προσφέρουν πολύτιμα θρεπτικά στοιχεία που προστατεύουν την υγεία των οστών. Όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να ενισχύσουν την οστική πυκνότητα και ίσως μπορούν να προστατεύσουν αποτελεσματικά από την οστεοπόρωση επομένως, θα ήταν ενδιαφέρον να διεξαχθούν περισσότερες μελέτες που να αποσαφηνίζουν κατά πόσο τα φυτοοιστρογόνα που περιέχονται στη μεσογειακή διατροφή είναι υπεύθυνα για τις θετικές επιδράσεις που έχουν ήδη παρατηρηθεί ότι προσφέρει στην οστική υγεία (Castelo-Brancoetal., 2011; Bedelletal., 2014; Kimal., 2011).

Ως οστεοαρθρίτιδα ορίζεται ο εκφυλισμός των αρθρώσεων ενώ εκτιμάται ότι περισσότεροι από 200 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από τη συγκεκριμένη νόσο παγκοσμίως, με τις γυναίκες να αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία, σε ποσοστό διπλάσιο από των ανδρών (Nelson, 2018). Στα κύρια συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται η δυσκαμψία, ο πόνος στις αρθρώσεις και η δυσκολία της κίνησης οδηγώντας σε χαμηλή ποιότητα ζωής και

πιθανώς σε θνησιμότητα (Martel-Pelletieretal., 2012). Πολλοί είναι οι παράγοντες που οδηγούν σε οστεοαρθρίτιδα με πιο σημαντικούς την παχυσαρκία, την ηλικία, το φύλο, έναν πιθανό τραυματισμό αλλά και η γενετική προδιάθεση (Johnsonetal., 2014). Οι διατροφικές συνήθειες ενός ατόμου επηρεάζουν άμεσα την πιθανότητα εμφάνισης οστεοαρθρίτιδας. Το βάρος είναι ένας από του κυριότερους παράγοντες, όπως προαναφέρθηκε, καθώς επιδρά αρνητικά στο σκελετικό σύστημα επάγοντας μηχανική καταπόνηση των αρθρώσεων και μελλοντικά, την εκφύλισή τους (Sowersetal., 2010; Yusufetal., 2010). Πλέον έχει δειχθεί και ερευνητικά ότι η παχυσαρκία δεν αποτελεί απλά επιπρόσθετο σωματικό βάρος υπό την μορφή λίπους, αλλά πρόκειται για μια συνεχής κατάσταση φλεγμονής χαμηλής έντασης, όπως διαπιστώνεται από την έκκριση προ φλεγμονώδων κυτοκινών και αδιποκινών. Αυτές οι φλεγμονώδεις ουσίες προκαλούν επιπρόσθετα προβλήματα στις αρθρώσεις, επιδεινώνοντας τη σοβαρότητα της νόσου (Thijssenetal., 2015). Επιπλέον, η κατανάλωση λιπαρών τροφών και τροφών πλούσιων σε ω-6 λιπαρά οξέα αυξάνει την συγκέντρωση της ορμόνης λεπτίνης στην περιοχή του χόνδρου και προκαλεί περαιτέρω προβλήματα στην σπονδυλική στήλη, συμβάλλοντας τελικά στην εμφάνιση και στην μετέπειτα επιδείνωση της οστεοαρθρίτιδας (Dattaetal., 2017).

Η μεσογειακή διατροφή που περιλαμβάνει τρόφιμα πλούσια σε αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές ουσίες έχει δειχθεί από ποικίλες έρευνες ότι μπορεί να προστατεύσει από την οστεοαρθρίτιδα. Πράγματι, ο μεσογειακός τρόπος διατροφής έχει την ικανότητα να μειώσει τα συμπτώματα του μεταβολικού συνδρόμου, να προσφέρει προστασία ενάντια στο οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή και γενικότερα, να βελτιώσει τη σωματική υγεία (Pitaraki, 2017; Felsonetal., 2016). Συγκεκριμένα, οι πολυφαινόλες (φυτοχημικές ουσίες), συμπεριλαμβανομένων των φυτοοιστρογόνων, που εμπεριέχονται στη μεσογειακή διατροφή, μπορούν να αντιστρατεύονται την επαγωγή φλεγμονωδών καταστάσεων και η συστηματική τους κατανάλωση έχει προταθεί ότι μπορεί να αποτελέσει πρόληψη ενάντια στον εκφυλισμό των αρθρώσεων (Shenetal., 2012). Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή περιέχει χαμηλή συγκέντρωση λιπαρών οξέων ω-3 και ω-6, οι οποίες δημιουργούν ενώσεις που προάγουν τη λειτουργία πρωτεασών που εκφυλίζουν τους χόνδρους, καθώς και κυτοκινών που επάγουν φλεγμονή. Συνεπώς, μία διατροφή με μειωμένα τα εν λόγω λιπαρά, μπορεί να αποτελέσει σημαντική πρόληψη από τις βλάβες στις αρθρώσεις και την επαγωγή φλεγμονώδους κατάστασης που ταλαιπωρεί πολυάριθμες γυναίκες κατά την εμμηνόπαυση (Knottetal., 2011).

Συμπερασματικά, παρόλο που πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν την ευεργετική επίδραση της μεσογειακής διατροφής (βλέπε κεφάλαιο 1) και των φυτοοιστρογόνων (βλέπε κεφάλαιο

3) τόσο σε συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, όσο και σε ασθένειες που συνδέονται με αυτήν και με τη γήρανση γενικότερα και παρόλο που είναι αντιληπτό ότι η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε αυτές τις φυτικές ουσίες(Agradietal., 2006), δεν υπάρχει επαρκής βιβλιογραφία και μελέτες που να αποδεικνύουν τα φυτοοιστρογόνα της μεσογειακής διατροφής ως τα υπεύθυνα συστατικά για τη βελτίωση της υγείας που έχει παρατηρηθεί. Επομένως, θα ήταν ενδιαφέρον να πραγματοποιηθούν έρευνες που να εστιάζουν στις θετικές επιδράσεις της μεσογειακής διατροφής ως απόρροια του περιεχομένου της σε φυτοοιστρογόνα και να ταυτοποιηθεί αν η πρόσληψή τους μέσω αυτού του διατροφικού προφίλ, είναι επαρκής να αντικαταστήσει συμβατικές θεραπείες που αφορούν την εμμηνόπαυση και τα συμπτώματά της, προσφέροντας έναν ασφαλή τρόπο βελτίωσης της ποιότητας ζωής των γυναικών που εισέρχονται στην τρίτη ηλικία.

## Συμπεράσματα

---

Η μεσογειακή διατροφή έχει αναγνωριστεί παγκοσμίως ως ένα διατροφικό προφίλ υψηλής γαστρονομικής και θρεπτικής αξίας ενώ ταυτόχρονα, έχει εκτενώς συσχετιστεί με τη μείωση της συχνότητας εκδήλωσης παθολογικών καταστάσεων που πλήττουν την υγεία σε προχωρημένες ηλικίες(Fungetal., 2009). Αποτελέσματα πολυάριθμων μελετών μέχρι σήμερα, προτείνουν ότι η διατροφή αυτή μπορεί να αποτελέσει πρόληψη ποικίλων χρόνιων ασθενειών και ως εκ τούτου, οφείλει να εξεταστεί παγκοσμίως ως σημαντική κλινική παρέμβαση τόσο στην καθημερινότητα, όσο και στη θεραπεία των νόσων αυτών(Mozaffarianetal., 2004).

Στην παρούσα βιβλιογραφική εργασία, εξετάστηκαν έρευνες που συσχετίζουν τη μεσογειακή διατροφή και τις επιμέρους διατροφικές τις κατηγορίες, με βελτίωση και μείωση της συχνότητας συμπτωμάτων αλλά και ασθενειών που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, με ιδιαίτερη έμφαση σε φυτοχημικές ουσίες που εμπεριέχονται σημαντικά στη διατροφή αυτή, τα φυτοοιστρογόνα, τα οποία ίσως μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικούς ρόλους στη βελτίωση της υγείας των γυναικών κατά την εμμηνόπαυση. Καθώς η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε διατροφικές ομάδες όπως φρούτα και λαχανικά, έχει προταθεί ότι μπορεί να επάγει την πρόσληψη και απορρόφηση σημαντικής ποσότητας των ουσιών αυτών, επιφέροντας πιθανώς ευεργετικά αποτελέσματα στη ζωή των γυναικών (Chedraui&Pérez-López, 2013).

Η περίοδος μετάβασης στην εμμηνόπαυση είναι μια σταδιακή διαδικασία που επιφέρει αρχικά μείωση της συχνότητας του έμμηνου κύκλου, αδυναμία των ωοθηκών να συνθέσουν οιστρογόνα, διακυμάνσεις και τελικά μείωση της συγκέντρωσής τους στον ορό και τέλος, αναπαραγωγική γήρανση(Hall, 2007). Οι ορμονικές αυτές μεταπτώσεις έχουν συνδεθεί με την εκδήλωση ποικίλων συνοδών συμπτωμάτων που μπορούν να υποβαθμίσουν σε πολλές περιπτώσεις την ποιότητα ζωής των γυναικών, ενώ ταυτόχρονα εγκυμονούν σημαντικοί κίνδυνοι εκδήλωσης χρόνιων παθολογικών καταστάσεων, όπως παχυσαρκία(Kapooretal., 2017). Ορμονικές θεραπείες, με κλασικότερη την Ορμονική Θεραπεία Αποκατάστασης (HRT), έχουν αποδειχθεί αποτελεσματικές για τη μείωση της συχνότητας αυτών των συμπτωμάτων ωστόσο, έχουν εγείρει σοβαρές ανησυχίες καθώς φαίνεται να συσχετίζονται με ανεπιθύμητες παρενέργειες που μπορεί να θέσουν σε σημαντικό κίνδυνο την ασφάλεια του ασθενή(Vrtačniketal., 2014). Ως συνέπεια, κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική η εύρεση εναλλακτικών θεραπειών που θα προσφέρουν τόσο αποτελεσματικότητα όσο και ασφάλεια.

Πληθυσμιακές μελέτες έδειξαν ότι η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων, ουσίες δομικά ανάλογες με την ορμόνη 17-β οιστραδιόλη, μπορεί να αποτελέσουν σημαντική εναλλακτική λύση της ορμονοθεραπείας(Eden, 2012). Πράγματι, τα φυτοοιστρογόνα έχουν αποδειχθεί ευεργετικά για πολλά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, όπως τα αγγειοκινητικά(Villasecaetal., 2012) ωστόσο, το ενδεχόμενο μίας ανάλογης πρόκλησης παρενεργειών με τα κλασσικά οιστρογόνα δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, ενώ η βιβλιογραφία τόσο για τα οφέλη, όσο και για τις παρενέργειες που πιθανώς εγκυμονούν, είναι γενικά περιορισμένη(Bedelletal., 2014).

Οι υπάρχουσες μελέτες εστιάζουν κυρίως στις ομάδες φυτοοιστρογόνων που απαντώνται συχνότερα στην ανθρώπινη διατροφή δηλαδή, τις ισοφλαβόνες και τις λιγνάνες, με πιο περιορισμένη πληροφορία σχετικά με τις κουμεστάνες, ενώ τα αποτελέσματα κυμαίνονται από ασαφή και ανομοιογενή έως πολύ θετικά και ενθαρρυντικά(Carmignanietal., 2010; Chalupkaetal., 2011). Ωστόσο, το σύνολο των ευρημάτων υποδηλώνει θετικές επιδράσεις στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, χωρίς πρόκληση σοβαρών παρενεργειών (Nachtigalletal., 2011) και επομένως, προτείνεται να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες που να περιλαμβάνουν τόσο μεγαλύτερο πληθυσμιακό μέγεθος, όσο και μακροχρόνια πρόσληψη πριν την καταγραφή των συμπτωμάτων και την εξαγωγή των τελικών συμπερασμάτων. Επιπλέον, θα ήταν ενδιαφέρον και ιδιαίτερα σημαντικό, να πραγματοποιηθούν μετα-αναλύσεις και συγκρίσεις των επιδράσεων των φυτοοιστρογόνων με τις επιδράσεις της κλασσικής ορμονοθεραπείας, αφενός με έμφαση στην βελτίωση της υγείας και αφετέρου στις τοξικές παρενέργειες. Περαιτέρω έρευνα κρίνεται απαραίτητη πριν την αναγώριση των φυτοοιστρογόνων ως επίσημη κλινική παρέμβαση και θεραπεία των εμμηνοπαυσιακών γυναικών αλλά και ως στρατηγική πρόληψης σε νεαρότερες ηλικιακές ομάδες.

Η στρατηγική αυτή θα μπορούσε να περιλαμβάνει την υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων, αναπόσπαστο κομμάτι της μεσογειακής διατροφής, τα οποία χαρακτηρίζονται από υψηλό φυτοοιστρογονικό περιεχόμενο(Agradietal., 2006), ενώ το ευρύτερο αυτό διατροφικό πλαίσιο μπορεί να βοηθήσει σημαντικά στην επιτυχημένη απώλεια βάρους, ένα από τα κυριότερα προβλήματα που επιδεινώνουν τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και οδηγούν σε χρόνιες ασθένειες όπως η οστεοαρθρίτιδα. Καθώς οι έρευνες μέχρι στιγμής δεν καταλήγουν σε ανησυχία γύρω από την πρόκληση παρενεργειών από τη λήψη φυτοοιστρογόνων (Nachtigalletal., 2011), οι κλινικοί γιατροί θα μπορούσαν μελλοντικά να συνιστούν την εν λόγω παρέμβαση ως μόνιμη αντικατάσταση της πιο επιβλαβούς HRT.

Ωστόσο, παρόλο που έχει υποστηριχθεί διακριτά από πολυάριθμες έρευνες ότι τόσο η μεσογειακή διατροφή(Nordmannetal., 2011), όσο και τα φυτοοιστρογόνα (Genceletal.,

**2012)** μπορούν να επιφέρουν θετικές επιδράσεις σε ασθένειες που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, ελάχιστες μόνο μελέτες προτείνουν ότι το φυτοοιστρογονικό περιεχόμενο έπειτα από ενσωμάτωση της μεσογειακής διατροφής στον τρόπο ζωής, είναι η αιτία των ευεργετικών αποτελεσμάτων (Agradietal., 2006; Godosetal., 2017). Επομένως, προτείνεται να διεξαχθούν περαιτέρω μελέτες που να συσχετίζουν τη βελτίωση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης με την κατανάλωση φυτοοιστρογόνων μέσω της υιοθέτησης της μεσογειακής διατροφής στην καθημερινότητα των γυναικών, αλλά και να ταυτοποιηθεί επαρκώς η παρουσία δραστικών μεταβολιτών των φυτοοιστρογόνων στον ορό, έπειτα από πρόσληψη των αντίστοιχων διατροφικών ομάδων.

Είναι εμφανές ότι τα φυτοοιστρογόνα σε συνδυασμό με μία διατροφή που προάγει τη βελτίωση της υγείας και τον έλεγχο του σωματικού βάρους, όπως η μεσογειακή, μπορούν να αποτελέσουν σημαντική εναλλακτική λύση στις μέχρι σήμερα συμβατικές θεραπείες για την εμμηνόπαυση, όπως η HRT, καθώς δε φαίνεται να επιφέρουν τις σοβαρές παρενέργειες που χαρακτηρίζουν τις ορμονικές θεραπείες και επομένως, αξίζουν περαιτέρω εξέταση και διερεύνηση ως νέα κλινική παρέμβαση για την πρόληψη χρόνιων ασθενειών που σχετίζονται με τη γήρανση.

## Βιβλιογραφία

---

1. A.E., Nelson. “Osteoarthritis Year in Review 2017: Clinical.” *Osteoarthritis and Cartilage* 26, no. 3 (2018): 319–25. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2017.11.014> LK -
2. Adjakly, Mawussi, Marjolaine Ngollo, Jean-Paul Boiteux, Yves-Jean Bignon, Laurent Guy, and Dominique Bernard-Gallon. “Genistein and Daidzein: Different Molecular Effects on Prostate Cancer.” *Anticancer Research* 33, no. 1 (2013): 39–44.
3. Adlercreutz, Herman, and Witold Mazur. “Phyto-Oestrogens and Western Diseases.” *Annals of Medicine* 29, no. 2 (1997): 95–120. <https://doi.org/10.3109/07853899709113696>.
4. Adlercreutz, Herman. *Lignans and Human Health. Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*. Vol. 44, 2007. <https://doi.org/10.1080/10408360701612942>.
5. Aehle, Elke, Ulrike Müller, Patrik C. Eklund, Stefan M. Willför, Wolfgang Sippl, and Birgit Dräger. “Lignans as Food Constituents with Estrogen and Antiestrogen Activity.” *Phytochemistry* 72, no. 18 (2011): 2396–2405. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2011.08.013>.
6. Aggarwal, Bharat B., and Shishir Shishodia. “Suppression of the Nuclear Factor-KB Activation Pathway by A., Ferro-Luzzi, Strazzullo P., Scaccini C., Siani A., Sette S., Mariani M.A., Mastranzo P., Dougherty R.M., Iacono J.M., and Mancini M. “Changing the Mediterranean Diet: Effects on Blood Lipids.” *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984, 1027–37.
7. Agradi, Elisabetta, Elisabetta Vegeto, Andrea Sozzi, Gelsomina Fico, Simona Regondi, and Franca Tomè. “Traditional Healthy Mediterranean Diet: Estrogenic Activity of Plants Used as Food and Flavoring Agents.” *Phytotherapy Research* 20, no. 8 (August 2006): 670–75. <https://doi.org/10.1002/ptr.1931>.
8. Aiyer, Harini S, Anni M Warri, Denzel R Woode, Leena Hilakivi-clarke, and Robert Clarke. “Death Pathways: Implications for Breast Cancer Prevention.” *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 60, no. 23 (2013): 5693–5708. <https://doi.org/10.1021/jf204084f>.Influence.
9. Alamuddin, Naji, Zayna Bakizada, and Thomas A. Wadden. “Management of Obesity.” *Journal of Clinical Oncology* 34, no. 35 (2016): 4295–4305. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.66.8806>.
10. Altomare, Roberta, Francesco Cacciabauda, Giuseppe Damiano, Vincenzo Davide Palumbo, Maria Concetta Gioviale, Maurizio Bellavia, Giovanni Tomasello, and Attilio

- Ignazio Lo Monte. "The Mediterranean Diet: A History of Health." *Iranian Journal of Public Health* 42, no. 5 (2013): 449–57.
11. An, Jinping, Christina Tzagarakis-Foster, Tiffany C. Scharschmidt, Noureddine Lomri, and Dale C. Leitman. "Estrogen Receptor  $\beta$ -Selective Transcriptional Activity and Recruitment of Coregulators by Phytoestrogens." *Journal of Biological Chemistry* 276, no. 21 (2001): 17808–14. <https://doi.org/10.1074/jbc.M100953200>.
  12. Andres, Susanne, Klaus Abraham, Klaus Erich Appel, and Alfonso Lampen. "Risks and Benefits of Dietary Isoflavones for Cancer." *Critical Reviews in Toxicology* 41, no. 6 (2011): 463–506. <https://doi.org/10.3109/10408444.2010.541900>.
  13. Arjmandi, Bahram H. "The Role of Phytoestrogens in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Ovarian Hormone Deficiency." *Journal of the American College of Nutrition* 20, no. July (2001): 398S-402S. <https://doi.org/10.1080/07315724.2001.10719175>.
  14. Bacon, Janice L. "The Menopausal Transition." *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 44, no. 2 (2017): 285–96. <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2017.02.008>.
  15. Bagchi D, Das DK, Tosaki A, Bagchi M, Kothari SC. Benefits of resveratrol in women's health. *Drugs Exp Clin Res.* 2001;27(5-6):233-48.
  16. Bandera, Elisa V., Melony G. Williams, Camelia Sima, Sharon Bayuga, Katherine Pulick, Homer Wilcox, Robert Soslow, Ann G. Zauber, and Sara H. Olson. "Phytoestrogen Consumption and Endometrial Cancer Risk: A Population-Based Case-Control Study in New Jersey." *Cancer Causes and Control* 20, no. 7 (2009): 1117–27. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9336-9>.
  17. Barnes, Stephen, Jeevan Prasain, Tracy D'Alessandro, Ali Arabshahi, Nigel Botting, Mary Ann Lila, George Jackson, Elsa M. Janle, and Connie M. Weaver. "The Metabolism and Analysis of Isoflavones and Other Dietary Polyphenols in Foods and Biological Systems." *Food and Function* 2, no. 5 (2011): 235–44. <https://doi.org/10.1039/c1fo10025d>.
  18. Barone, Michele, Sabina Tanzi, Katia Lofano, Maria Principia Scavo, Raffaella Guido, Lucia Demarinis, Maria Beatrice Principi, Antongiulio Bucci, and Alfredo Di Leo. "Estrogens, Phytoestrogens and Colorectal Neoproliferative Lesions." *Genes and Nutrition* 3, no. 1 (2008): 7–13. <https://doi.org/10.1007/s12263-008-0081-6>.
  19. Bedell, Sarah, Margaret Nachtigall, and Frederick Naftolin. "The Pros and Cons of Plant Estrogens for Menopause." *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 139 (2014): 225–36. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.004>.
  20. BICKOFF, E M, A N BOOTH, R L LYMAN, A L LIVINGSTON, C R THOMPSON,



- and F DEEDS. “Coumestrol, a New Estrogen Isolated from Forage Crops.” *Science (New York, N.Y.)* 126, no. 3280 (November 8, 1957): 969–70.
21. Bolaños, Rafael, Angélica Del Castillo, and José Francia. “Soy Isoflavones versus Placebo in the Treatment of Climacteric Vasomotor Symptoms: Systematic Review and Meta-Analysis.” *Menopause* 17, no. 3 (2010): 660–66. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cb4fb5>.
  22. Bonjour, Jean-Philippe. “Protein Intake and Bone Health.” *International Journal for Vitamin and Nutrition Research* 81, no. 23 (March 2011): 134–42. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000063>.
  23. Brownson, Delia M., Nicolas G. Azios, Brie K. Fuqua, Su F. Dharmawardhane, and Tom J. Mabry. “Flavonoid Effects Relevant to Cancer.” *The Journal of Nutrition* 132, no. 11 (2018): 3482S–3489S. <https://doi.org/10.1093/jn/132.11.3482s>.
  24. Brzezinski, Amnon, Herman Adlercreutz, Roger Shaoul, Ariel Rosier, Avigail Shmueli, Vasilus Tanos, and Joseph G. Schenker. “Short-Term Effects of Phytoestrogen-Rich Diet on Postmenopausal Women.” *Menopause* 4, no. 2 (1997): 89–94. <https://doi.org/10.1097/00042192-199704020-00005>.
  25. Buckland, G., A. Bach, and L. Serra-Majem. “Obesity and the Mediterranean Diet: A Systematic Review of Observational and Intervention Studies.” *Obesity Reviews* 9, no. 6 (2008): 582–93. <https://doi.org/10.1111/j.1467-789X.2008.00503.x>.
  26. Cabello, Christopher M, Warner B Bair, Sarah D Lamore, Stephanie Ley, S Alexandra, Sara Azimian, and Georg T Wondrak. “NIH Public Access” 46, no. 2 (2010): 220–31. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2008.10.025>.The.
  27. Cano, Antonio, Miguel Ángel García-Pérez, and Juan José Tarín. “Isoflavones and Cardiovascular Disease.” *Maturitas* 67, no. 3 (2010): 219–26. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.015>.
  28. Carmignani, Lucio O., Adriana Orcesi Pedro, Lucia H. Costa-Paiva, and Aarão M. Pinto-Neto. “The Effect of Dietary Soy Supplementation Compared to Estrogen and Placebo on Menopausal Symptoms: A Randomized Controlled Trial.” *Maturitas* 67, no. 3 (2010): 262–69. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2010.07.007>.
  29. Carr, Molly C. “The Emergence of the Metabolic Syndrome with Menopause.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 88, no. 6 (2003): 2404–11. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030242>.
  30. Carusi, Daniela. “Phytoestrogens as Hormone Replacement Therapy: An Evidence-Based Approach.” *Primary Care Update for Ob/Gyns* 7, no. 6 (2000): 253–59.

[https://doi.org/10.1016/S1068-607X\(00\)00055-X](https://doi.org/10.1016/S1068-607X(00)00055-X).

31. Castelo-Branco, C., and M. J. Cancelo Hidalgo. "Isoflavones: Effects on Bone Health." *Climacteric* 14, no. 2 (2011): 204–11. <https://doi.org/10.3109/13697137.2010.529198>.
32. Chalupka, Stephanie. "Soy Isoflavones for the Prevention of Menopausal Symptoms and Bone Loss— A Safe and Effective Alternative to Estrogen? ." *AAOHN Journal* 59, no. 11 (2011): 504–504. <https://doi.org/10.3928/08910162-20111025-04>.
33. Chedraui, P., and F. R. Pérez-López. "Nutrition and Health during Mid-Life: Searching for Solutions and Meeting Challenges for the Aging Population." *Climacteric* 16, no. S1 (2013): 85–95. <https://doi.org/10.3109/13697137.2013.802884>.
34. Chen, Andrew K., Christian K. Roberts, and R. James Barnard. "Effect of a Short-Term Diet and Exercise Intervention on Metabolic Syndrome in Overweight Children." *Metabolism: Clinical and Experimental* 55, no. 7 (2006): 871–78. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2006.03.001>.
35. Chen, M. N., C. C. Lin, and C. F. Liu. "Efficacy of Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Meta-Analysis and Systematic Review." *Climacteric* 18, no. 2 (2015): 260–69. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.966241>.
36. Cheng, Guojun, Brigitte Wilczek, Margaret Warner, Jan Åke Gustafsson, and Britth Marie Landgren. "Isoflavone Treatment for Acute Menopausal Symptoms." *Menopause* 14, no. 3 (2007): 468–73. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31802cc7d0>.
37. Clavel, Thomas, Daniela Borrmann, Annett Braune, Joël Doré, and Michael Blaut. "Occurrence and Activity of Human Intestinal Bacteria Involved in the Conversion of Dietary Lignans." *Anaerobe* 12, no. 3 (2006): 140–47. <https://doi.org/10.1016/j.anaerobe.2005.11.002>.
38. Cohen, Lee S., Claudio N. Soares, Allison F. Vitonis, Michael W. Otto, and Bernard L. Harlow. "Risk for New Onset of Depression During the Menopausal Transition." *Archives of General Psychiatry* 63, no. 4 (2006): 385. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.385>.
39. Compston, Juliet. "How to Manage Osteoporosis after the Menopause." *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 19, no. 6 (December 2005): 1007–19. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2005.06.010>.
40. Crawford, Sybil, Nanette Santoro, Gail A. Laughlin, Mary Fran Sowers, Daniel McConnell, Kim Sutton-Tyrrell, Gerson Weiss, Marike Vuga, John Randolph, and Bill Lasley. "Circulating Dehydroepiandrosterone Sulfate Concentrations during the Menopausal Transition." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94, no. 8 (2009): 2945–51. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0386>.

41. Crisafulli, Alessandra, Herbert Marini, Alessandra Bitto, Domenica Altavilla, Giovanni Squadrito, Adolfo Romeo, Elena B. Adamo, et al. "Effects of Genistein on Hot Flashes in Early Postmenopausal Women: A Randomized, Double-Blind EPT- and Placebo-Controlled Study." *Menopause* 11, no. 4 (2004): 400–404. <https://doi.org/10.1097/01.GME.0000109314.11228.E5>.
42. Datta, Poulami, Yue Zhang, Alexa Parousis, Anirudh Sharma, Evgeny Rossomacha, Helal Endisha, Brian Wu, et al. "High-Fat Diet-Induced Acceleration of Osteoarthritis Is Associated with a Distinct and Sustained Plasma Metabolite Signature." *Scientific Reports* 7, no. 1 (2017): 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07963-6>.
43. Davin, Laurence B., and Norman G. Lewis. "Dirigent Proteins and Dirigent Sites Explain the Mystery of Specificity of Radical Precursor Coupling in Lignan and Lignin Biosynthesis." *Plant Physiology* 123, no. 2 (June 1, 2000): 453–62. <https://doi.org/10.1104/pp.123.2.453>.
44. Davis, S. R., C. Castelo-Branco, P. Chedraui, M. A. Lumsden, R. E. Nappi, D. Shah, and P. Villaseca. "Understanding Weight Gain at Menopause." *Climacteric* 15, no. 5 (2012): 419–29. <https://doi.org/10.3109/13697137.2012.707385>.
45. Dennerstein, Lorraine, Emma C. Dudley, John L. Hopper, Janet R. Guthrie, and Henry G. Burger. "A Prospective Population-Based Study of Menopausal Symptoms." *Obstetrics and Gynecology* 96, no. 3 (2000): 351–58. <https://doi.org/10.1097/00006250-200009000-00007>.
46. Dernini, Sandro, and Elliot M. Berry. "Mediterranean Diet: From a Healthy Diet to a Sustainable Dietary Pattern." *Frontiers in Nutrition* 2, no. May (2015): 1–7. <https://doi.org/10.3389/fnut.2015.00015>.
47. Dixon, Richard A. "PHYTOESTROGENS." *Annual Review of Plant Biology* 55, no. 1 (June 2, 2004): 225–61. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.55.031903.141729>.
48. Douketis, J. D., C. Macie, L. Thabane, and D. F. Williamson. "Systematic Review of Long-Term Weight Loss Studies in Obese Adults: Clinical Significance and Applicability to Clinical Practice." *International Journal of Obesity* 29, no. 10 (2005): 1153–67. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0802982>.
49. Draper, Christine R., Michael J. Edel, Ian M. Dick, Andrew G. Randall, Graeme B. Martin, and Richard L. Prince. "Phytoestrogens Reduce Bone Loss and Bone Resorption in Oophorectomized Rats." *The Journal of Nutrition* 127, no. 9 (September 1, 1997): 1795–99. <https://doi.org/10.1093/jn/127.9.1795>.
50. Dratva, Julia, Francisco Gómez Real, Christian Schindler, Ursula Ackermann-Lieblich,

- Margaret W. Gerbase, Nicole M. Probst-Hensch, Cecilie Svanes, et al. "Is Age at Menopause Increasing across Europe? Results on Age at Menopause and Determinants from Two Population-Based Studies." *Menopause* 16, no. 2 (2009): 385–94. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31818aefef>.
51. Ebong, Imo A., Karol E. Watson, David C. Goff, David A. Bluemke, Preethi Srikanthan, Tamara Horwich, and Alain G. Bertoni. "Age at Menopause and Incident Heart Failure." *Menopause* 21, no. 6 (June 2014): 585–91. <https://doi.org/10.1097/GME.000000000000138>.
  52. Eden, John A. "Phytoestrogens for Menopausal Symptoms: A Review." *Maturitas* 72, no. 2 (2012): 157–59. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.006>.
  53. Essid, Mohamed Yassine. "Chapter 2. History of Mediterranean Food" 2012 (2012).
  54. Felson, David T., and Heike A. Bischoff-Ferrari. "Dietary Fatty Acids for the Treatment of OA, Including Fish Oil." *Annals of the Rheumatic Diseases* 75, no. 1 (2016): 1–2. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2015-208329>.
  55. Fischer, Maximilian, Mauro Stronati, and Marcello Lanari. "Mediterranean Diet, Folic Acid, and Neural Tube Defects." *Italian Journal of Pediatrics* 43, no. 1 (2017): 1–8. <https://doi.org/10.1186/s13052-017-0391-7>.
  56. Franco, Oscar H., Rajiv Chowdhury, Jenna Troup, Trudy Voortman, Setor Kunutsor, Maryam Kavousi, Clare Oliver-Williams, and Taulant Muka. "Use of Plant-Based Therapies and Menopausal Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis." *JAMA - Journal of the American Medical Association* 315, no. 23 (2016): 2554–63. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.8012>.
  57. Freedman, Robert R., and Timothy A. Roehrs. "Sleep Disturbance in Menopause." *Menopause* 14, no. 5 (September 2007): 826–29. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3180321a22>.
  58. Freeman, Ellen W, Mary D Sammel, Hui Lin, and Clarisa R Gracia. "Transition and Reproductive Hormones in Midlife Women." *Obstetrics & Gynecology* 110, no. 2 (2007): 230–40.
  59. Freeman, Ellen W., Mary D. Sammel, Hui Lin, and Deborah B. Nelson. "Associations of Hormones and Menopausal Status with Depressed Mood in Women with No History of Depression." *Archives of General Psychiatry* 63, no. 4 (2006): 375–82. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.4.375>.
  60. Fung, Teresa T., Kathryn M. Rexrode, Christos S. Mantzoros, Joann E. Manson, Walter C. Willett, and Frank B. Hu. "Mediterranean Diet and Incidence of and Mortality from

- Coronary Heart Disease and Stroke in Women.” *Circulation* 119, no. 8 (March 3, 2009): 1093–1100. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.816736>.
61. Gencel, V B, M M Benjamin, S N Bahou, and R A Khalil. “Vascular Effects of Phytoestrogens and Alternative Menopausal Hormone Therapy in Cardiovascular Disease.” *Mini Reviews in Medicinal Chemistry* 12, no. 2 (2012): 149–74.
  62. Geola, Flor L., Anthony M. Frumar, Ivanna V. Tataryn, K. H. Lu, Jerome M. Hershman, Peter Eggena, Mohinder P. Sambhi, and Howard L. Judd. “Biological Effects of Various Doses of Conjugated Equine Estrogens in Postmenopausal Women.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 51, no. 3 (1980): 620–25. <https://doi.org/10.1210/jcem-51-3-620>.
  63. Godos, Justyna, Giuseppina Rapisarda, Stefano Marventano, Fabio Galvano, Antonio Mistretta, and Giuseppe Grosso. “Association between Polyphenol Intake and Adherence to the Mediterranean Diet in Sicily, Southern Italy.” *NFS Journal* 8 (2017): 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.nfs.2017.06.001>.
  64. Godos, Justyna, Stefano Marventano, Antonio Mistretta, Fabio Galvano, and Giuseppe Grosso. “Dietary Sources of Polyphenols in the Mediterranean Healthy Eating, Aging and Lifestyle (MEAL) Study Cohort.” *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 68, no. 6 (2017): 750–56. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1285870>.
  65. Grigg, David. “Food Consumption in the Mediterranean Region.” *Tijdschrift Voor Economische En Sociale Geografie* 90, no. 4 (1999): 391–409. <https://doi.org/10.1111/1467-9663.00081>.
  66. Groeneveld, F. P.M.J., F. P. Bareman, R. Barentsen, H. J. Dokter, A. C. Drogendijk, and A. W. Hoes. “Determinants of First Prescription of Hormone Replacement Therapy. A Follow-up Study among 1689 Women Aged 45-60 Years.” *Maturitas* 20, no. 2–3 (1994): 81–89. [https://doi.org/10.1016/0378-5122\(94\)90003-5](https://doi.org/10.1016/0378-5122(94)90003-5).
  67. Guengerich, F. Peter. “Cytochrome P450 Oxidations in the Generation of Reactive Electrophiles: Epoxidation and Related Reactions.” *Archives of Biochemistry and Biophysics* 409, no. 1 (2003): 59–71. [https://doi.org/10.1016/S0003-9861\(02\)00415-0](https://doi.org/10.1016/S0003-9861(02)00415-0).
  68. Gustafsson, J.- Å. “Novel Aspects of Estrogen Action.” *Journal of the Society for Gynecologic Investigation* 7, no. 1\_suppl (2017): S8–9. <https://doi.org/10.1177/1071557600007001s04>.
  69. Hachul, Helena, Leticia Campos Brandão, Vânia D’Almeida, Lia Rita Azeredo Bittencourt, Edmund Chada Baracat, and Sergio Tufik. “Isoflavones Decrease Insomnia in Postmenopause.” *Menopause* 18, no. 2 (2011): 178–84.

<https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ecf9b9>.

70. Hall, Lisa, Lynn Clark Callister, Judith A. Berry, and Geraldine Matsumura. "Meanings of Menopause." *Journal of Holistic Nursing* 25, no. 2 (2007): 106–18. <https://doi.org/10.1177/0898010107299432>.
71. Han, Kyung K., Jose M. Soares, Mauro A. Haidar, Geraldo Rodrigues De Lima, and Edmund C. Baracat. "Benefits of Soy Isoflavone Therapeutic Regimen on Menopausal Symptoms." *Obstetrics and Gynecology* 99, no. 3 (2002): 389–94. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(01\)01744-6](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(01)01744-6).
72. Harlow, Siobán D, Margery Gass, Janet E Hall, Roger Lobo, Pauline Maki, Robert W Rebar, Sherry Sherman, Patrick M Sluss, and Tobie J De Villiers. "Executive Summary of the Stages of Reproductive Aging Workshop + 10: Addressing the Unfinished Agenda of Staging Reproductive Aging Methods-Scientists from Five Countries and Multiple Disciplines Evaluated Data from Cohort Studies of Midlife Women and In ." *Menopause* 19, no. 4 (2012): 387–95. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e31824d8f40>.
73. Hernández-Angeles, Claudio, and Camil Castelo-Branco. "Early Menopause: A Hazard to a Woman's Health." *Indian Journal of Medical Research* 143, no. April (2016): 420–27. <https://doi.org/10.4103/0971-5916.184283>.
74. Horn-Ross, P L, E M John, M Lee, S L Stewart, J Koo, L C Sakoda, A C Shiau, J Goldstein, P Davis, and E J Perez-Stable. "Phytoestrogen Consumption and Breast Cancer Risk in a Multiethnic." *American Journal of Epidemiology* 154, no. 5 (2001): 434–41.
75. Horn-Ross, Pamela L., Esther M. John, Alison J. Canchola, Susan L. Stewart, and Marion M. Lee. "Phytoestrogen Intake and Endometrial Cancer Risk." *Journal of the National Cancer Institute* 95, no. 15 (August 6, 2003): 1158–64. <https://doi.org/10.1093/jnci/djg015>.
76. Hosseini, Azar, and Ahmad Ghorbani. "Cancer Therapy with Phytochemicals: Evidence from Clinical Studies." *Avicenna Journal of Phytomedicine* 5, no. 2 (2015): 84–97.
77. Iacono J.M., and Mancini M. "Changing the Mediterranean Diet: Effects on Blood Lipids." *American Journal of Clinical Nutrition*, 1984, 1027–37.
78. Iorga, Andrea, Christine M. Cunningham, Shayan Moazeni, Gregoire Ruffenach, Soban Umar, and Mansoureh Eghbali. "The Protective Role of Estrogen and Estrogen Receptors in Cardiovascular Disease and the Controversial Use of Estrogen Therapy." *Biology of Sex Differences* 8, no. 1 (2017): 33. <https://doi.org/10.1186/s13293-017-0152-8>.
79. Jacob, Dena A., Jennifer L. Temple, Heather B. Patisaul, Larry J. Young, and Emilie F. Rissman. "Coumestrol Antagonizes Neuroendocrine Actions of Estrogen via the Estrogen

- Receptor Alpha.” *Experimental Biology and Medicine* (Maywood, N.J.) 226, no. 4 (2001): 301–6.
80. Jacobs, Anja, Uta Wegewitz, Christine Sommerfeld, Rolf Grossklaus, and Alfonso Lampen. “Efficacy of Isoflavones in Relieving Vasomotor Menopausal Symptoms - A Systematic Review.” *Molecular Nutrition and Food Research* 53, no. 9 (2009): 1084–97. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200800552>.
  81. Johnson, Victoria L., and David J. Hunter. “The Epidemiology of Osteoarthritis.” *Best Practice and Research: Clinical Rheumatology* 28, no. 1 (2014): 5–15. <https://doi.org/10.1016/j.berh.2014.01.004>.
  82. K.D.R., Setchell. “Phytoestrogens: The Biochemistry, Physiology, and Implications for Human Health of Soy Isoflavones.” *American Journal of Clinical Nutrition* 68, no. 6 SUPPL. (1998): 1333S-1346S.
  83. Kapoor, Ekta, Maria L. Collazo-Clavell, and Stephanie S. Faubion. “Weight Gain in Women at Midlife: A Concise Review of the Pathophysiology and Strategies for Management.” *Mayo Clinic Proceedings* 92, no. 10 (2017): 1552–58. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2017.08.004>.
  84. Kastorini, Christina-Maria, Haralampos J. Milionis, Katherine Esposito, Dario Giugliano, John A. Goudevenos, and Demosthenes B. Panagiotakos. “The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and Its Components.” *Journal of the American College of Cardiology* 57, no. 11 (2011): 1299–1313. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.09.073>.
  85. Keating, Nancy L, Paul D Cleary, Alice S Rossi, Alan M Zaslavsky, and John Z Ayanian. “Annals of Internal Medicine, Philadelphia.” *JAMA: The Journal of the American Medical Association* 182, no. 3 (2011): 211. <https://doi.org/10.1001/jama.1962.03050420147057>.
  86. Keys, Ancel, and Margaret Keys. *How to Eat Well and Stay Well the Mediterranean Way*, 1975.
  87. Kim, Youjin, and Jasminka Z. Ilich. “Implications of Dietary  $\alpha$ -Linolenic Acid in Bone Health.” *Nutrition* 27, no. 11–12 (2011): 1101–7. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2011.05.012>.
  88. Kligman, L., and J. Younus. “Management of Hot Flashes in Women with Breast Cancer.” *Current Oncology* 17, no. 1 (2010): 81–86. <https://doi.org/10.3747/co.v17i1.473>.
  89. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol.* 1996 May;87(5 Pt 2):897-904. Review.
  90. Knight, D. C., J. B. Howes, J. A. Eden, and L. G. Howes. “Effects on Menopausal Symptoms and Acceptability of Isoflavone-Containing Soy Powder Dietary

- Supplementation.” *Climacteric* 4, no. 1 (2001): 13–18.  
<https://doi.org/10.1080/cmt.4.1.13.18>.
91. Knott, L., N. C. Avery, A. P. Hollander, and J. F. Tarlton. “Regulation of Osteoarthritis by Omega-3 (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids in a Naturally Occurring Model of Disease.” *Osteoarthritis and Cartilage* 19, no. 9 (2011): 1150–57.  
<https://doi.org/10.1016/j.joca.2011.06.005>.
  92. Kozakowski, Jaroslaw, Malgorzata Gietka-Czernel, Dorota Leszczynska, and Agnieszka Majos. “Obesity in Menopause - Our Negligence or an Unfortunate Inevitability?” *Przegląd Menopauzalny* 16, no. 2 (2017): 61–65. <https://doi.org/10.5114/pm.2017.68594>.
  93. Kreijkamp-kaspers, Sanne, Linda Kok, Diederick E Grobbee, Edward H F De Haan, and Yvonne T Van Der Schouw. “Dietary Phytoestrogen Intake and Cognitive Function in Older Women - Health & Medicine - ProQuest.” *Journal of Gerontology* 62, no. 5 (2007): 556–62.
  94. Kriplani, Alka, and Kaberi Banerjee. “An Overview of Age of Onset of Menopause in Northern India.” *Maturitas* 52, no. 3–4 (2005): 199–204.  
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2005.02.001>.
  95. Kuijsten, Anneleen, Ilja C. W. Arts, Pieter van’t Veer, and Peter C. H. Hollman. “The Relative Bioavailability of Enterolignans in Humans Is Enhanced by Milling and Crushing of Flaxseed.” *The Journal of Nutrition* 135, no. 12 (December 1, 2005): 2812–16.  
<https://doi.org/10.1093/jn/135.12.2812>.
  96. Kurzer, Mindy S. “{Dietary} {Phytoestrogens}.” *Annual Review of Nutrition* 17, no. 1 (1997): 353–81. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.17.1.353>.
  97. Kurzer, Mindy S. “Phytoestrogen Supplement Use by Women.” *The Journal of Nutrition* 133, no. 6 (June 1, 2003): 1983S–1986S. <https://doi.org/10.1093/jn/133.6.1983S>.
  98. LA DIÈTE MÉDITERRANÉENNE Candidature Transnationale En Vue de l’inscription Sur La Liste Représentative Du Patrimoine Culturel Immatériel de l’Humanité,” 2010.
  99. Labrie, Fernand, Van Luu-The, Claude Labrie, Alain Bélanger, Jacques Simard, Sheng Xiang Lin, and Georges Pelletier. “Endocrine and Intracrine Sources of Androgens in Women: Inhibition of Breast Cancer and Other Roles of Androgens and Their Precursor Dehydroepiandrosterone.” *Endocrine Reviews* 24, no. 2 (2003): 152–82.  
<https://doi.org/10.1210/er.2001-0031>.
  100. Lampe, Johanna W. “Spicing up a Vegetarian Diet : Chemopreventive Effects Of.” *Am J Clin Nutr* 78, no. April (2003): 579–83.
  101. Lau, David C W. “Synopsis of the 2006 Canadian Clinical Practice Guidelines on the



- Management and Prevention of Obesity in Adults and Children.” *Cmaj* 176, no. 8 (2007): 1103–6. <https://doi.org/10.1503/cmaj.070306>.
102. Lazennec, Gwendal, Damien Bresson, Annick Lucas, Corine Chauveau, and Françoise Vignon. “ER<sup>α</sup> Inhibits Proliferation and Invasion of Breast.” *Online* 142, no. May (2001): 4120–30. <https://doi.org/10.1210/en.142.9.4120>.
103. Li, Hui, Chao Zeng, Jie Wei, Tuo Yang, Shu guang Gao, Yu sheng Li, and Guang hua Lei. “Associations between Dietary Antioxidants Intake and Radiographic Knee Osteoarthritis.” *Clinical Rheumatology* 35, no. 6 (2016): 1585–92. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3177-1>.
104. Llana, P., C. González, J. Fernández-Iñarrea, A. Alonso, F. Díaz, and F. R. Pérez-López. “Soy Isoflavones Improve Insulin Sensitivity without Changing Serum Leptin among Postmenopausal Women.” *Climacteric* 15, no. 6 (2012): 611–20. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.631062>.
105. Llana, Placido, Celestino Gonzalez, Jose Fernandez-Iñarrea, Ana Alonso, Maria J. Diaz-Fernandez, Ignacio Arnott, and Javier Ferrer-Barriendos. “Soy Isoflavones, Mediterranean Diet, and Physical Exercise in Postmenopausal Women with Insulin Resistance.” *Menopause* 17, no. 2 (2010): 372–78. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181ba56fa>.
106. Lloyd-Jones, Donald, Robert J. Adams, Todd M. Brown, Mercedes Carnethon, Shifan Dai, Giovanni De Simone, T. Bruce Ferguson, et al. “Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics—2010 Update.” *Circulation* 121, no. 7 (2010): 948–54. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192666>.
107. Lobo, R. A., S. R. Davis, T. J. De Villiers, A. Gompel, V. W. Henderson, H. N. Hodis, M. A. Lumsden, W. J. Mack, S. Shapiro, and R. J. Baber. “Prevention of Diseases after Menopause.” *Climacteric* 17, no. 5 (2014): 540–56. <https://doi.org/10.3109/13697137.2014.933411>.
108. Mancini, Joseph G., Kristian B. Filion, Renée Atallah, and Mark J. Eisenberg. “Systematic Review of the Mediterranean Diet for Long-Term Weight Loss.” *American Journal of Medicine* 129, no. 4 (2016): 407–415.e4. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2015.11.028>.
109. Markaverich, B. M., B. Webb, C. L. Densmore, and R. R. Gregory. “Effects of Coumestrol on Estrogen Receptor Function and Uterine Growth in Ovariectomized Rats.” *Environmental Health Perspectives* 103, no. 6 (1995): 574–81. <https://doi.org/10.1289/ehp.95103574>.
110. Martel-Pelletier, Johanne, Andrew J. Barr, Flavia M. Cicuttini, Philip G. Conaghan, Cyrus Cooper, Mary B. Goldring, Steven R. Goldring, Graeme Jones, Andrew J. Teichtahl, and

- Jean-Pierre Pelletier. "Osteoarthritis." *Nature Reviews Disease Primers* 2 (October 13, 2016): 16072. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.72>.
111. Martel-Pelletier, Johanne, Lukas M. Wildi, and Jean Pierre Pelletier. "Future Therapeutics for Osteoarthritis." *Bone* 51, no. 2 (2012): 297–311. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.10.008>.
112. Martínez-González, M. Á, C. De La Fuente-Arrillaga, J. M. Nunez-Cordoba, F. J. Basterra-Gortari, J. J. Beunza, Z. Vazquez, S. Benito, A. Tortosa, and M. Bes-Rastrollo. "Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Developing Diabetes: Prospective Cohort Study." *Bmj* 336, no. 7657 (2008): 1348–51. <https://doi.org/10.1136/bmj.39561.501007.BE>.
113. Marventano, Stefano, Justyna Godos, Alessio Platania, Fabio Galvano, Antonio Mistretta, and Giuseppe Grosso. "Mediterranean Diet Adherence in the Mediterranean Healthy Eating, Aging and Lifestyle (MEAL) Study Cohort." *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 69, no. 1 (2018): 100–107. <https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1332170>.
114. Marwaha, R. K., N. Tandon, M. K. Garg, R. Kanwar, A. Narang, A. Sastry, A. Saberwal, K. Bhadra, and A. Mithal. "Bone Health in Healthy Indian Population Aged 50 Years and Above." *Osteoporosis International* 22, no. 11 (2011): 2829–36. <https://doi.org/10.1007/s00198-010-1507-8>.
115. Mauvais-Jarvis, Franck, Deborah J. Clegg, and Andrea L. Hevener. "The Role of Estrogens in Control of Energy Balance and Glucose Homeostasis." *Endocrine Reviews* 34, no. 3 (2013): 309–38. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1055>.
116. Mazur, Witold, and Herman Adlercreutz. "Overview of Naturally Occurring Endocrine-Active Substances in the Human Diet in Relation to Human Health." *Nutrition* 16, no. 7–8 (2000): 654–58. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(00\)00333-6](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(00)00333-6).
117. McCann, Susan E., Katie C. Hootman, Anne M. Weaver, Lilian U. Thompson, Carl Morrison, Helena Hwang, Stephen B. Edge, Christine B. Ambrosone, Peter J. Horvath, and Swati A. Kulkarni. "Dietary Intakes of Total and Specific Lignans Are Associated with Clinical Breast Tumor Characteristics." *The Journal of Nutrition* 142, no. 1 (2011): 91–98. <https://doi.org/10.3945/jn.111.147264>.
118. Meagher, Lucy P, Gary R Beecher, and History Questionnaire. "ORIGINAL ARTICLE Assessment of Data on the Lignan Content of Foods." *Journal of Food Composition and Analysis*, 2000.
119. Messina, Mark, Wortia McCaskill-Stevens, and Johanna W. Lampe. "Addressing the Soy

- and Breast Cancer Relationship: Review, Commentary, and Workshop Proceedings.” *Journal of the National Cancer Institute* 98, no. 18 (2006): 1275–84. <https://doi.org/10.1093/jnci/djj356>.
120. Messina, Mark. “Insights Gained from 20 Years Of.” *J. Nutr.* 140 (2010): 2289S-2295S. <https://doi.org/10.3945/jn.110.124107.2289S>.
121. Mintziori, Gesthimani, Irene Lambrinoudaki, Dimitrios G. Goulis, Iuliana Ceausu, Herman Depypere, C. Tamer Erel, Faustino R. Pérez-López, et al. “EMAS Position Statement: Non-Hormonal Management of Menopausal Vasomotor Symptoms.” *Maturitas* 81, no. 3 (2015): 410–13. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.009>.
122. Miquel, Jaime, Ana Ramírez-Boscá, Juan V. Ramírez-Bosca, and Joaquin Diaz Alperi. “Menopause: A Review on the Role of Oxygen Stress and Favorable Effects of Dietary Antioxidants.” *Archives of Gerontology and Geriatrics* 42, no. 3 (2006): 289–306. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2005.08.005>.
123. Misso, Marie L., Christina Jang, Jennifer Adams, Jane Tran, Yoko Murata, Robin Bell, Chin Boon Wah, Evan R. Simpson, and Susan R. Davis. “Adipose Aromatase Gene Expression Is Greater in Older Women and Is Unaffected by Postmenopausal Estrogen Therapy.” *Menopause* 12, no. 2 (2005): 210–15. <https://doi.org/10.1097/00042192-200512020-00016>.
124. Moggs, J. G., and G. Orphanides. “Estrogen Receptors: Orchestrators of Pleiotropic Cellular Responses.” *EMBO Reports* 2, no. 9 (2001): 775–81. <https://doi.org/10.1093/embo-reports/kve185>.
125. Monteleone, Patrizia, Giulia Mascagni, Andrea Giannini, Andrea R. Genazzani, and Tommaso Simoncini. “Symptoms of Menopause - Global Prevalence, Physiology and Implications.” *Nature Reviews Endocrinology* 14, no. 4 (2018): 199–215. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.180>.
126. Moreira, Ana C., Ana M. Silva, Maria S. Santos, and Vilma A. Sardão. “Phytoestrogens as Alternative Hormone Replacement Therapy in Menopause: What Is Real, What Is Unknown.” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 143 (2014): 61–71. <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.01.016>.
127. Mourouti, Niki, Meropi D. Kontogianni, Christos Papavagelis, and Demosthenes B. Panagiotakos. “Diet and Breast Cancer: A Systematic Review.” *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 66, no. 1 (2015): 1–42. <https://doi.org/10.3109/09637486.2014.950207>.
128. Mozaffarian, Dariush, Eric B. Rimm, and David M. Herrington. “Dietary Fats,

- Carbohydrate, and Progression of Coronary Atherosclerosis in Postmenopausal Women.” *American Journal of Clinical Nutrition* 80, no. 5 (2004): 1175–84.
129. Nachtigall, Margaret J., Rebecca H. Jessel, Robert Flaumenhaft, Richard Nachtigall, Israel Yoles, Frederick Naftolin, and Lila E. Nachtigall. “The Selective Estrogen Receptor Modulator DT56a (Femarelle) Does Not Affect Platelet Reactivity in Normal or Thrombophilic Postmenopausal Women.” *Menopause* 18, no. 3 (2011): 285–88. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3181f2f01a>.
130. Nagata, Chisato, Naoyoshi Takatsuka, Norito Kawakami, and Hiroyuki Shimizu. “Soy Product Intake and Hot Flashes in Japanese Women: Results from a Community-Based Prospective Study.” *American Journal of Epidemiology* 153, no. 8 (2001): 790–93. <https://doi.org/10.1093/aje/153.8.790>.
131. Nie, Qixing, Mengmeng Xing, Jielun Hu, Xiaojuan Hu, Shaoping Nie, and Mingyong Xie. “Metabolism and Health Effects of Phyto-Estrogens.” *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 57, no. 11 (July 24, 2017): 2432–54. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077194>.
132. Nordmann, Patrice, Thierry Naas, Laurent Poirel, and Class A Carbapenemases. “Global Spread of Carbapenemase Producing Enterobacteriaceae. no. 10 (2011): 1791–98.
133. Oseni, Tawakalitu, Roshani Patel, Jennifer Pyle, and V. Craig Jordan. “Selective Estrogen Receptor Modulators and Phytoestrogens.” *Planta Medica* 74, no. 13 (2008): 1656–65. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1088304>.
134. Panagiotakos, Demosthenes B., Christine Chrysohoou, Christos Pitsavos, Kostas Tzioumis, Ioanna Papaioannou, Christodoulos Stefanadis, and Pavlos Toutouzas. “The Association of Mediterranean Diet with Lower Risk of Acute Coronary Syndromes in Hypertensive Subjects.” *International Journal of Cardiology* 82, no. 2 (2002): 141–47. [https://doi.org/10.1016/S0167-5273\(01\)00611-8](https://doi.org/10.1016/S0167-5273(01)00611-8).
135. Patten, C Van, GK Chambers, K Gelmon, T Hislop, E Templeton, A Wattie, J Prior, and I Olivotto. “Effect of Soy Phytoestrogens on Hot Flashes in Postmenopausal Women with Breast Cancer: A Randomized, Controlled Clinical Trial.” *Journal of Clinical Oncology* 15, no. 6 (2002): 1449–55.
136. Pedrera-Zamorano, J. D., J. F. Calderon-García, R. Roncero-Martin, P. Mañas-Nuñez, J. M. Moran, and J. M. Lavado-Garcia. “The Protective Effect of Calcium on Bone Mass in Postmenopausal Women with High Selenium Intake.” *Journal of Nutrition, Health and Aging* 16, no. 9 (2012): 743–48. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0071-7>.

137. Penotti, Mauro, Elena Fabio, Alberto Bacchi Modena, Maurizio Rinaldi, Umberto Omodei, and Paola Viganó. "Effect of Soy-Derived Isoflavones on Hot Flashes, Endometrial Thickness, and the Pulsatility Index of the Uterine and Cerebral Arteries." *Fertility and Sterility* 79, no. 5 (2003): 1112–17. [https://doi.org/10.1016/S0015-0282\(03\)00158-4](https://doi.org/10.1016/S0015-0282(03)00158-4).
138. Pérez-López, Faustino R., Ana M. Fernández-Alonso, Gonzalo Pérez-Roncero, Peter Chedraui, Álvaro Monterrosa-Castro, and Plácido Llaneza. "Assessment of Menopause-Related Symptoms in Mid-Aged Women with the 10-Item Cervantes Scale." *Maturitas* 76, no. 2 (2013): 151–54. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.07.002>.
139. Phillips, Susana M., and Barbara B. Sherwin. "Effects of Estrogen on Memory Function in Surgically Menopausal Women." *Psychoneuroendocrinology* 17, no. 5 (1992): 485–95. [https://doi.org/10.1016/0306-4530\(92\)90007-T](https://doi.org/10.1016/0306-4530(92)90007-T).
140. Pitaraki, Evaggelia E. "The Role of Mediterranean Diet and Its Components on the Progress of Osteoarthritis." *Journal of Frailty, Sarcopenia and Falls* 02, no. 03 (2017): 45–52. <https://doi.org/10.22540/jfsf-02-045>.
141. P-L, Bhat-Krishna, Lantvit-Daniel, Christov-Konstantin, Mehta Rajendra-G, Moon Richard-C, and Pezzuto-John-M a. "Estrogenic and Antiestrogenic Properties of Resveratrol in Mammary Tumor Models." *Cancer Research* 61 (20), no. 312 (2001): 7456-7463.
142. Poluzzi, Elisabetta, Carlo Piccinni, Emanuel Raschi, Angela Rampa, Maurizio Recanatini, and Fabrizio Ponti. "Phytoestrogens in Postmenopause: The State of the Art from a Chemical, Pharmacological and Regulatory Perspective." *Current Medicinal Chemistry* 21, no. 4 (2013): 417–36. <https://doi.org/10.2174/09298673113206660297>.
143. Pruthi, Sandhya, Rui Qin, Shelby A. Terstreip, Heshan Liu, Charles L. Loprinzi, Tushar R C Shah, Kenneth F. Tucker, et al. "A Phase III, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial of Flaxseed for the Treatment of Hot Flashes: North Central Cancer Treatment Group N08C7." *Menopause* 19, no. 1 (2012): 48–53. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e318223b021>.
144. Quella, S K, C L Loprinzi, D Barton, J A Knost, J Sloan, J B Gerstner, B LaVasseur, D Swan, K R Krupp, and al Miller KDet. "Evaluation of Soy Phytoestrogens for Treatment of Hot Flashes in Breast Cancer Survivors: An NCCTG Trial." *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 18 CC-, no. 5 (1999): 591a, Abstract 2285.
145. Raffaelli, B., A. Hoikkala, E. Leppälä, and Kristina Wähälä. "Enterolignans." *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences* 777, no.

- 1–2 (2002): 29–43. [https://doi.org/10.1016/S1570-0232\(02\)00092-2](https://doi.org/10.1016/S1570-0232(02)00092-2).
146. Randolph, John F., Mary Fran Sowers, Irina Bondarenko, Ellen B. Gold, Gail A. Greendale, Joyce T. Bromberger, Sarah E. Brockwell, and Karen A. Matthews. “The Relationship of Longitudinal Change in Reproductive Hormones and Vasomotor Symptoms during the Menopausal Transition.” *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 90, no. 11 (2005): 6106–12. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-1374>.
147. REQUANT-ALEIX, Joan, and Francisco SENSAT. “The Mediterranean Diet, Intangible Cultural Heritage of Humanity .” *Mediterra* s/d, no. s/d (2012): 465–84.
148. Rivas, Ana, Antonio Romero, Miguel Mariscal-Arcas, Celia Monteagudo, Belen Feriche, Maria Luisa Lorenzo, and Fatima Olea. “Mediterranean Diet and Bone Mineral Density in Two Age Groups of Women.” *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 64, no. 2 (2013): 155–61. <https://doi.org/10.3109/09637486.2012.718743>.
149. Ruiz-Cabello, P., I. Coll-Risco, P. Acosta-Manzano, M. Borges-Cosic, F. J. Gallo-Vallejo, P. Aranda, M. López-Jurado, and V. A. Aparicio. “Influence of the Degree of Adherence to the Mediterranean Diet on the Cardiometabolic Risk in Peri and Menopausal Women. The Flamenco Project.” *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 27, no. 3 (2017): 217–24. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.10.008>.
150. Rumawas, Marcella E., James B. Meigs, Johanna T. Dwyer, Nicola M. McKeown, and Paul F. Jacques. “Mediterranean-Style Dietary Pattern, Reduced Risk of Metabolic Syndrome Traits, and Incidence in the Framingham Offspring Cohort.” *American Journal of Clinical Nutrition* 90, no. 6 (2009): 1608–14. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27908>.
151. Sahyoun, Nadine R., and Kavitha Sankavaram. “Historical Origins of the Mediterranean Diet, Regional Dietary Profiles, and the Development of the Dietary Guidelines.” In *Mediterranean Diet*, 43–56. Cham: Springer International Publishing, 2016. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-27969-5\\_4](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27969-5_4).
152. Santoro, N., Epperson, C. N., & Mathews, S. B. “HHS Public Access. Menopausal Symptoms and Their Management.” *Endocrinol Metab Clin North Am* 44(3): 497 (2015). <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2015.05.001.Menopausal>.
153. Sayón-Orea, Carmen, Susana Santiago, Marta Cuervo, Miguel A. Martínez-González, Aquilino Garcia, and Jose Alfredo Martínez. “Adherence to Mediterranean Dietary Pattern and Menopausal Symptoms in Relation to Overweight/Obesity in Spanish Perimenopausal and Postmenopausal Women.” *Menopause* 22, no. 7 (2015): 750–57. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000378>.
154. Scambia, Giovanni, Daniela Mango, Pietro Giulio Signorelli, Riccardo Anselmi Angeli,

- Concetta Palena, Daniela Gallo, Ezio Bombardelli, Paolo Morazzoni, Antonella Riva, and Salvatore Mancuso. “Clinical Effects of a Standardized Soy Extract in Postmenopausal Women: A Pilot Study.” *Menopause* 7, no. 2 (2000): 105–11. <https://doi.org/10.1097/00042192-200007020-00006>.
155. Schellenberg, Elizabeth Sumamo, Donna M. Dryden, Ben Vandermeer, Christine Ha, and Christina Korownyk. “Lifestyle Interventions for Patients With and at Risk for Type 2 Diabetes.” *Annals of Internal Medicine* 159, no. 8 (2013): 543. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-8-201310150-00007>.
156. Schmidt, Peter J., J. H. Murphy, N. Haq, D. R. Rubinow, and M. A. Danaceau. “Stressful Life Events, Personal Losses, and Perimenopase-Related Depression.” *Archives of Women’s Mental Health* 7, no. 1 (2004): 19–26. <https://doi.org/10.1007/s00737-003-0036-2>.
157. Schroeder, Steven A. “We Can Do Better — Improving the Health of the American People.” *New England Journal of Medicine* 357, no. 12 (September 20, 2007): 1221–28. <https://doi.org/10.1056/NEJMsa073350>.
158. Schwingshackl, Lukas, and Georg Hoffmann. “Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies.” *Cancer Medicine* 4, no. 12 (2015): 1933–47. <https://doi.org/10.1002/cam4.539>.
159. Shen, Chwan Li, Brenda J. Smith, Di Fan Lo, Ming Chien Chyu, Dale M. Dunn, Chung Hwan Chen, and In Sook Kwun. “Dietary Polyphenols and Mechanisms of Osteoarthritis.” *Journal of Nutritional Biochemistry* 23, no. 11 (2012): 1367–77. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2012.04.001>.
160. Simpson, E. R. “Sources of Estrogen and Their Importance.” *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 86, no. 3–5 (2003): 225–30. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00360-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00360-1).
161. Smith RN, Holland EF, Studd JW. The symptomatology of progestogen intolerance. *Maturitas*. 1994 Feb;18(2):87-91.
162. Souza Genaro, Patrícia De, and Lígia Araújo Martini. “Effect of Protein Intake on Bone and Muscle Mass in the Elderly.” *Nutrition Reviews* 68, no. 10 (2010): 616–23. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2010.00321.x>.
163. Sowers, Maryfran R., and Carrie A. Karvonen-Gutierrez. “The Evolving Role of Obesity in Knee Osteoarthritis.” *Current Opinion in Rheumatology* 22, no. 5 (2010): 533–37. <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32833b4682>.
164. Squadrito, Francesco, Herbert Marini, Alessandra Bitto, Domenica Altavilla, Francesca

- Polito, Elena Bianca Adamo, Rosario D'Anna, et al. "Genistein in the Metabolic Syndrome: Results of a Randomized Clinical Trial." *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 98, no. 8 (2013): 3366–74. <https://doi.org/10.1210/jc.2013-1180>.
165. Sun, Zeyu, Laurie M. Biela, Karyn L. Hamilton, and Kenneth F. Reardon. "Concentration-Dependent Effects of the Soy Phytoestrogen Genistein on the Proteome of Cultured Cardiomyocytes." *Journal of Proteomics* 75, no. 12 (2012): 3592–3604. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2012.04.001>.
166. Takahashi, Traci A., and Kay M. Johnson. "Menopause." *Medical Clinics of North America* 99, no. 3 (May 2015): 521–34. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.01.006>.
167. Talaei, Mohammad. "Role of Phytoestrogens in Prevention and Management of Type 2 Diabetes." *World Journal of Diabetes* 6, no. 2 (2015): 271. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.271>.
168. Tempfer, Clemens B., Georg Froese, Georg Heinze, Eva Katrin Bentz, Lukas A. Hefler, and Johannes C. Huber. "Side Effects of Phytoestrogens: A Meta-Analysis of Randomized Trials." *American Journal of Medicine* 122, no. 10 (2009): 939-946.e9. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.04.018>.
169. Thijssen, Eva, Arjan Van Caam, and Peter M. Van Der Kraan. "Obesity and Osteoarthritis, More than Just Wear and Tear: Pivotal Roles for Inflamed Adipose Tissue and Dyslipidaemia in Obesity-Induced Osteoarthritis." *Rheumatology (United Kingdom)* 54, no. 4 (2014): 588–600. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu464>.
170. Thom, George, and Mike Lean. "Is There an Optimal Diet for Weight Management and Metabolic Health?" *Gastroenterology* 152, no. 7 (2017): 1739–51. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.01.056>.
171. Thurston, Rebecca C., B. Delia Johnson, Chrisandra L. Shufelt, Glenn D. Braunstein, Sarah L. Berga, Frank Z. Stanczyk, Carl J. Pepine, et al. "Menopausal Symptoms and Cardiovascular Disease Mortality in the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE)." *Menopause* 24, no. 2 (February 2017): 126–32. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000731>.
172. Thurston, Rebecca C., Linda J. Ewing, Carissa A. Low, Aimee J. Christie, and Michele D. Levine. "Behavioral Weight Loss for the Management of Menopausal Hot Flashes: A Pilot Study." *Menopause* 22, no. 1 (January 2015): 59–65. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000274>.
173. Thurston, Rebecca C., Maryfran R. Sowers, Barbara Sternfeld, Ellen B. Gold, Joyce Bromberger, Yuefang Chang, Hadine Joffe, Carolyn J. Crandall, L. Elaine Waetjen, and



- Karen A. Matthews. "Gains in Body Fat and Vasomotor Symptom Reporting over the Menopausal Transition." *American Journal of Epidemiology* 170, no. 6 (2009): 766–74. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp203>.
174. Tom, Se, and R Cooper. "Menopausal Characteristics and Physical Functioning in Older Adulthood in the NHANES III." *Menopause* 19, no. 3 (2012): 283–89. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182292b06>.Menopausal.
175. Tosti, Valeria, Beatrice Bertozzi, and Luigi Fontana. "Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms." *Journals of Gerontology - Series A Biological Sciences and Medical Sciences* 73, no. 3 (2018): 318–26. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx227>.
176. Unfer, Vittorio, Maria Luisa Casini, Loredana Costabile, Marcella Mignosa, Sandro Gerli, and Gian Carlo Di Renzo. "Endometrial Effects of Long-Term Treatment with Phytoestrogens: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study." *Fertility and Sterility* 82, no. 1 (2004): 145–48. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2003.11.041>.
177. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000 Jul-Aug;7(4):236-42. Erratum in: *Menopause* 2000 Nov-Dec;7(6):422.
178. Usui, Takeshi, Mayu Tochiya, Yousuke Sasaki, Kazuya Muranaka, Hajime Yamakage, Akihiro Himeno, Akira Shimatsu, et al. "Effects of Natural S-Equol Supplements on Overweight or Obesity and Metabolic Syndrome in the Japanese, Based on Sex and Equol Status." *Clinical Endocrinology* 78, no. 3 (2013): 365–72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2012.04400.x>.
179. Vacek, Jan, Borivoj Klejdus, Lea Lojtková, and Vlastimil Kubán. "Current Trends in Isolation, Separation, Determination and Identification of Isoflavones: A Review." *Journal of Separation Science* 31, no. 11 (2008): 2054–67. <https://doi.org/10.1002/jssc.200700569>.
180. Venken, K., F. Callewaert, S. Boonen, and D. Vanderschueren. "Sex Hormones, Their Receptors and Bone Health." *Osteoporosis International* 19, no. 11 (2008): 1517–25. <https://doi.org/10.1007/s00198-008-0609-z>.
181. Verde, Melania La, Serena Mulè, Gaetano Zappalà, Gaetano Privitera, Giuseppe Maugeri, Francesco Pecora, and Marina Marranzano. "Higher Adherence to the Mediterranean Diet Is Inversely Associated with Having Hypertension: Is Low Salt Intake a Mediating Factor?" *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 69, no. 2 (2018): 235–44.

<https://doi.org/10.1080/09637486.2017.1350941>.

182. Vergara, Daniele, Pasquale Simeone, Daniela Toraldo, Piero Del Boccio, Viviana Vergaro, Stefano Leporatti, Damiana Pieragostino, et al. "Resveratrol Downregulates Akt/GSK and ERK Signalling Pathways in OVCAR-3 Ovarian Cancer Cells." *Molecular BioSystems* 8, no. 4 (2012): 1078–87. <https://doi.org/10.1039/c2mb05486h>.
183. Villaseca, P. "Non-Estrogen Conventional and Phytochemical Treatments for Vasomotor Symptoms: What Needs to Be Known for Practice." *Climacteric* 15, no. 2 (2012): 115–24. <https://doi.org/10.3109/13697137.2011.624214>.
184. Vrtačnik, Peter, Barbara Ostanek, Simona Mencej-Bedrač, and Janja Marc. "The Many Faces of Estrogen Signaling." *Biochemia Medica* 24, no. 3 (2014): 329–42. <https://doi.org/10.11613/BM.2014.035>.
185. Wang, Qiong, Hui Li, Ping Tao, Yuan-Ping Wang, Ping Yuan, Chun-Xia Yang, Jia-Yuan Li, Fei Yang, Hui Lee, and Yuan Huang. "Soy Isoflavones, CYP1A1, CYP1B1, and COMT Polymorphisms, and Breast Cancer: A Case–Control Study in Southwestern China." *DNA and Cell Biology* 30, no. 8 (2011): 585–95. <https://doi.org/10.1089/dna.2010.1195>.
186. Washburn, S, G L Burke, T Morgan, and M Anthony. "Effect of Soy Protein Supplementation on Serum Lipoproteins, Blood Pressure, and Menopausal Symptoms in Perimenopausal Women." *Menopause (New York, N.Y.)*, 1999.
187. Welboren, Willem Jan, Henk G. Stunnenberg, Fred C.G.J. Sweep, and Paul N. Span. "Identifying Estrogen Receptor Target Genes." *Molecular Oncology* 1, no. 2 (2007): 138–43. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2007.04.001>.
188. Wellons, Melissa, Pamela Ouyang, Pamela J. Schreiner, David M. Herrington, and Dhananjay Vaidya. "Early Menopause Predicts Future Coronary Heart Disease and Stroke." *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society* 19, no. 10 (2012): 1081–87. <https://doi.org/10.1097/gme.0b013e3182517bd0>.
189. Widmer, R Jay, Nerissa M Collins, C Scott Collins, Colin P West, Lilach O Lerman, Amir Lerman, Mayo Clinic, Mayo Clinic, Mayo Clinic, and Mayo Clinic. "HHS Public Access" 90, no. 4 (2016): 469–80. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.12.026>.Digital.
190. Widmer, R. Jay, Andreas J. Flammer, Lilach O. Lerman, and Amir Lerman. "The Mediterranean Diet, Its Components, and Cardiovascular Disease." *American Journal of Medicine* 128, no. 3 (2015): 229–38. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.10.014>.
191. Woods, Nancy Fugate, and Ellen Sullivan Mitchell. "Symptoms during the Perimenopause: Prevalence, Severity, Trajectory, and Significance in Women's Lives." *American Journal of Medicine* 118, no. 12 SUPPL. 2 (2005): 14–24.

<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.09.031>.

192. Wu, Xiao Tao, Bin Wang, and Ji Nan Wei. "Coumestrol Promotes Proliferation and Osteoblastic Differentiation in Rat Bone Marrow Stromal Cells." *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* 90 B, no. 2 (2009): 621–28. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.31326>.
193. Yusuf, Erlangga, Rob G. Nelissen, Andreea Ioan-Facsinay, Vedrana Stojanovic-Susulic, Jeroen DeGroot, Gerjo Van Osch, Saskia Middeldorp, Tom W.J. Huizinga, and Margreet Kloppenburg. "Association between Weight or Body Mass Index and Hand Osteoarthritis: A Systematic Review." *Annals of the Rheumatic Diseases* 69, no. 4 (2010): 761–65. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.106930>.
194. Zheng, Huiyong, Siobán D. Harlow, Howard M. Kravitz, Joyce Bromberger, Daniel J. Buysse, Karen A. Matthews, Ellen B. Gold, Jane F. Owens, and Martica Hall. "Actigraphy-Defined Measures of Sleep and Movement across the Menstrual Cycle in Midlife Menstruating Women." *Menopause* 22, no. 1 (2015): 66–74. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000249>.
195. Zheng, Wei, Hong Ji, Christine Maric, Xie Wu, and Kathryn Sandberg. "Effect of Dietary Sodium on Estrogen Regulation of Blood Pressure in Dahl Salt-Sensitive Rats." *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* 294, no. 4 (2008): H1508–13. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.01322.2007>.