

بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام‌مند

زهرة کشاورز^۱، سمیرا گل‌عذار^۲، محبوبه حاجی فقها^۳، شیوا علیزاده^۴

مقاله مروری

چکیده

مقدمه: یائسگی به عنوان یکی از مسایل بهداشت باروری زنان دارای اهمیت ویژه‌ای است. کمبود استروژن در این دوران، منجر به عوارض متعددی می‌شود. علاوه بر گرگرفتگی که مهم‌ترین علامت یائسگی است، زنان ممکن است خشکی واژن، اختلالات خواب، افسردگی، کاهش تراکم استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی را نیز تجربه کنند. به منظور کاهش مشکلات تهدید کننده‌ی زندگی، زنان یائسه از درمان‌های مختلفی نظیر روش جایگزین هورمونی استفاده می‌کنند. در بین درمان‌های جایگزین، فیتواستروژن‌ها جایگاه خاصی دارند. این مطالعه، با هدف بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی انجام شد.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر، یک مرور سیستماتیک بر روی بررسی‌های انجام شده می‌باشد. جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Pubmed, Scopus, Science direct, Google scholar, EMBASE, (SID) Scientific Information Database و IranMedex بین سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۷ با استفاده از کلید واژه‌های یائسگی، کلیماتریک، فیتواستروژن‌ها، ایزوفلاون‌ها و استروژن‌های غیر استروئیدی همراه با علائم یائسگی انجام شد.

یافته‌ها: در نهایت، ۲۵ مقاله شامل ۷ متاآنالیز، ۱۴ کارآزمایی بالینی، ۲ مطالعه‌ی هم‌گروهی و ۲ مطالعه‌ی مقطعی، درباره‌ی اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی به دست آمد. این مقالات، اثر فیتواستروژن‌ها را بر افسردگی، واژینیت آتروفیک، گرگرفتگی، شاخص‌های بیماری قلبی-عروقی و فشار خون، عملکرد شناختی، وضعیت استخوان و خطر سرطان زنان مورد بررسی قرار داده بودند.

نتیجه‌گیری: فیتواستروژن‌ها به دلیل داشتن خواص استروژنی، برای بهبود علائم یائسگی می‌توانند به عنوان یک درمان پیشنهادی مد نظر قرار گیرند. به این امید که کیفیت زندگی زنان در این دوران حساس از زندگی بهبود یابد.

واژگان کلیدی: فیتواستروژن‌ها، یائسگی، مرور نظام‌مند

ارجاع: کشاورز زهرة، گل‌عذار سمیرا، حاجی فقها محبوبه، علیزاده شیوا. **بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی: یک مرور نظام‌مند.** مجله دانشکده

پزشکی اصفهان ۱۳۹۷؛ ۳۶ (۴۷۷): ۴۴۶-۴۵۹

مقدمه

اختلال عملکرد شناختی، کاهش تراکم استخوان و بیماری‌های قلبی-عروقی هستند (۳).

گرگرفتگی: گرگرفتگی مهم‌ترین علامت یائسگی است (۴، ۱)، که در ۸۰ درصد از زنان رخ می‌دهد (۱). عوامل خطر گرگرفتگی، چاقی، سیگار کشیدن، فعالیت فیزیکی اندک، عوامل اقتصادی-اجتماعی، نژادی و غلظت بالای FSH سرم می‌باشند (۸-۵).

اختلالات خواب: این حالت در ۳۸-۴۶ درصد زنان یائسه گزارش شده است. اگر چه ممکن است زنان اختلالات خواب را در غیاب گرگرفتگی به علت افسردگی و اضطراب تجربه کنند (۹)، اما این حالت در اغلب موارد همراه با گرگرفتگی است که در شب شایع‌تر از روز رخ می‌دهد و در هنگام خواب، افزایش می‌یابد (۱۱-۱۰).

یائسگی طبیعی به عنوان قطع کامل قاعدگی‌ها بعد از ۱۲ ماه آمنوره بدون هر گونه علت پاتولوژیک یا فیزیولوژیک آشکار تعریف می‌شود (۲-۱). متوسط سن یائسگی ۵۱/۴ سال است. یائسگی، بازتابی از تخلیه‌ی کامل یا به طور تقریبی کامل فولیکول‌های تخمدان است که منجر به هیپواستروژنمی و افزایش غلظت هورمون محرک فولیکول (Follicle-stimulating hormone یا FSH) می‌شود (۱). زمان یائسگی ممکن است تحت تأثیر عواملی نظیر ژنتیک و سیگار کشیدن قرار بگیرد (۲). یائسگی با علائم بسیاری همراه است که اغلب آن‌ها در نتیجه‌ی کاهش استروژن رخ می‌دهند. برخی از علائم عبارت از گرگرفتگی، اختلالات خواب، افسردگی و اضطراب، خشکی واژن،

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری و گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشجوی دکتری تخصصی سلامت باروری، کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

Email: golezar80@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: سمیرا گل‌عذار

افسردگی: نوسان سطوح هورمونی در طول گذار یائسگی ممکن است احتمال افسردگی را در زنان مستعد افزایش دهد (۱۲).

خشکی واژن: پوشش اپیتلیال واژن و پیشابراه، بافت‌های وابسته به استروژن هستند و کمبود استروژن منجر به نازک شدن اپیتلیوم واژن می‌شود. آتروفی واژن، منجر به بروز علائم خشکی واژن، خارش، مقاربت دردناک و علائم ادراری نظیر سوزش ادرار، اضطراب ادرار و تکرر ادرار می‌شود (۱۳-۱۴). شیوع خشکی واژن در یک مطالعه‌ی طولی در زنان سنین باروری، اوایل یائسگی، اواخر یائسگی و سه سال پس از یائسگی به ترتیب ۳، ۴، ۲۱ و ۴۷ درصد گزارش شده است (۱۱).

عملکرد شناختی: بسیاری از زنان از کاهش حافظه و مشکل در تمرکز در طول گذار یائسگی و یائسگی شکایت می‌کنند. شواهد بیولوژیک از اهمیت نقش استروژن در عملکرد شناختی حمایت می‌کنند (۱۵-۱۶).

کاهش تراکم استخوان: کاهش تراکم استخوان در خلال دوران گذار یائسگی آغاز می‌گردد و در یک سال قبل از یائسگی تا دو سال بعد از آن، به بیشترین میزان خود می‌رسد و از عواقب دراز مدت کمبود استروژن می‌باشد (۱). پوکی استخوان، اختلال متابولیک همراه با کاهش توده و تراکم استخوان است که سبب شکنندگی استخوان و افزایش خطر شکستگی استخوان می‌شود. استروژن، عامل حفظ هموستاز استخوان است و کاهش در سطوح استروژن درون‌زاد (به خصوص β ۱۷-استرادیول) در طول و پس از یائسگی رخ می‌دهد (۱۷).

بیماری‌های قلبی-عروقی: خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی-عروقی پس از یائسگی افزایش می‌یابد. تصور می‌شود بخشی از این خطر به علت کمبود استروژن است و یا ممکن است به علت تغییر پروفایل‌های لیپیدی در حوالی یائسگی باشد (۱۸).

درمان علائم یائسگی: این درمان‌ها به سه دسته کلی شامل هورمون‌درمانی، دارودرمانی غیر هورمونی و درمان‌های جایگزین تقسیم می‌شود. حدود ۷۵-۵۰ درصد از زنان یائسه، از درمان‌های جایگزین برای درمان علائم یائسگی استفاده می‌کنند. درمان‌های جایگزین نیز خود به سه دسته کلی شامل درمان‌های جایگزین با شواهد متناقض اثربخشی (ایزوفلاون‌ها، کوهوش سیاه، تنفس ریتمیک، کاهش وزن و ورزش)، با شواهدی از عدم اثربخشی (طب سوزنی، روغن گل مغربی و تخم کتان) و درمان‌های جایگزینی که نیاز به مطالعه‌ی بیشتر دارند (بلوک گانگلیون‌های نشیمنگاهی، درمان شناختی-رفتاری، تمرینات ذهن‌آگاهی و هیپنوتیزم) طبقه‌بندی می‌شوند (۱۹). در بین درمان‌های جایگزین، فیتواستروژن‌ها جایگاه ویژه‌ای دارند و به کرات برای درمان علائم یائسگی پیشنهاد می‌شوند (۲۰).

فیتواستروژن‌ها: فیتواستروژن‌ها، ترکیبات غیر استروئیدی هستند. این ترکیبات گیاهی دارای اثرات استروژنی و آنتی‌استروژنی هستند و به سه دسته‌ی ایزوفلاون (Isoflavone)، کومستان (Coumestan) و لیگنان (Lignan) تقسیم‌بندی می‌شوند (۲۱-۲۰). ایزوفلاون‌ها، شناخته شده‌ترین و رایج‌ترین فیتواستروژن‌ها هستند. سه نوع از ایزوفلاون‌های مهم Genistein، Daidzein و Glycitein می‌باشند (۲۲). فیتواستروژن‌ها، متابولیت‌های ثانویه‌ای هستند که می‌توانند پاسخ‌های بیولوژیک در مهره‌داران ایجاد کنند و با اتصال به گیرنده‌های استروژنی α و β غشای سلول، عملکرد استروژن‌های درون‌زاد را تقلید یا تعدیل کنند (۱۷). فیتواستروژن‌ها، زمانی که سطح استروژن در گردش خون بالا است، دارای اثرات آنتی‌استروژنی هستند، اما زمانی که سطح استروژن در گردش کم است، اثر استروژنی دارند (۲۳). فیتواستروژن‌ها همچنین، دارای خواص آنتی‌اکسیدانی و ضد التهابی هستند و فعالیت و بیان آنزیم‌های دفاعی آنتی‌اکسیدانی را افزایش می‌دهند (۱۲). فیتواستروژن‌ها، به طور طبیعی در تعداد بسیاری از گیاهان، میوه جات و سبزیجات وجود دارند. سویا و شبدر قرمز، پنج انگشتی (Vitex agnus-castus) و رازک (Humulus lupulus) غنی از فیتواستروژن‌ها هستند (۲۴، ۳).

پروتئین سویا، حاوی فیتواستروژن‌هایی نظیر ایزوفلاون‌های Genistein و Daidzein است (۲۳). شواهد موجود نشان دهنده‌ی مزایای بیشتر سویای کامل (مانند آجیل سویا، آرد سویا، شیر سویا و توفو) نسبت به سویای تصفیه شده است (۲۵). یک مطالعه در آمریکا نشان داد که حدود ۲۸ درصد از زنان ۵۹-۴۰ ساله از درمان‌های جایگزین نظیر سویا استفاده می‌کنند. مطالعات نشان می‌دهند که تفاوت قابل ملاحظه‌ای در مصرف ایزوفلاون غذایی در قومیت‌های مختلف وجود دارد (۲۶-۲۷). سویا، جزء اصلی رژیم غذایی در بسیاری از زنان آسیایی است. مصرف روزانه‌ی ایزوفلاون سویا در زنان آسیایی ۱۰۰-۵۰ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در مقایسه با کمتر از ۱ میلی‌گرم/دسی‌لیتر در زنان غربی برآورد شده است (۲۷).

شبدر قرمز، حاوی ایزوفلاون‌هایی نظیر Formononetin، Biochanin A، Daidzein و Genistein است که به گیرنده‌های استروژن متصل می‌شوند و می‌توانند واکنش آگونیستی و آنتاگونیستی ضعیف یا جزئی استروژن را بسته به بافت هدف از خود نشان دهند (۱۷). گیاه پنج انگشتی (Vitex agnus-castus)، گیاهی است که در کشورهای مدیترانه‌ای و آسیایی یافت می‌شود. ویتاگنوس، عصاره‌ی خشک میوه‌ی رسیده‌ی این گیاه است که به صورت قرص و قطره‌ی خوراکی در فارکوپه‌ی ایران قرار گرفته است. از ویتاگنوس در مطالعات مختلف برای درمان اختلالات قاعدگی و سندرم پیش از قاعدگی به علت دارا بودن خواص استروژنی استفاده شده است (۳).

یافته‌ها

به منظور انجام این پژوهش، ۲۵ مقاله‌ی واجد معیارهای مناسب که اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی را مورد بررسی کامل قرار دادند، انتخاب شدند. از این تعداد، ۷ مقاله متآنالیز، ۱۴ مقاله کارآزمایی بالینی، ۲ مقاله هم‌گروهی و ۲ مقاله مقطعی بود. موضوعات مقالات مورد بررسی عبارت از اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی، افسردگی، واژینیت آتروفیک، شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی، عملکرد شناختی، تراکم معدنی استخوان و خطر سرطان بودند که در ادامه به تفصیل آمده‌اند.

۱. فیتواستروژن‌ها و گرگرفتگی: Tit و همکاران در مطالعه‌ای با

بررسی اثر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی، نشان دادند که فیتواستروژن‌ها علائم گرگرفتگی را بهبود می‌بخشند یا حتی از بین می‌برند (۳۰). Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون میزان گرگرفتگی و تعریق شبانه را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱).

Liu و همکاران نشان دادند که سویای کامل و Daidzein تصفیه شده، اثر معنی‌داری بر تسکین علائم ازوموتور در زنان یائسه ندارد (۲۲). Gold و همکاران، در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی که اقدام به بررسی میزان دریافت Coumestrol, Isoflavones و Lignans در رژیم غذایی زنان نمودند، دریافتند که رابطه‌ای بین مصرف فیتواستروژن‌ها در رژیم غذایی و بروز علائم ازوموتور وجود ندارد (۳۲). گلیان و همکاران در کارآزمایی بالینی دو سو کور ۸ هفته‌ای نشان دادند هم کلسی سویا و هم ویناگنوس بر کاهش علائم یائسگی مؤثر می‌باشند (۳). نتایج کارآزمایی میرغفوروند و همکاران نشان داد که مصرف روزانه‌ی قرص رازک به مدت سه ماه علائم ازوموتور را در زنان یائسه به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۲۴). همچنین، عبدی و روزه در مطالعه‌ی متآنالیز تأثیر رازک بر علائم ازوموتور به نتایج مشابهی دست یافتند (۲۸). Chen و همکاران نیز در یک متآنالیز و مرور سیستماتیک دریافتند که فیتواستروژن‌ها اثر معنی‌داری بر کاهش تعداد دفعات گرگرفتگی در زنان یائسه دارد (۳۳). Tranche و همکاران، نشان دادند که مصرف منظم سویای علائم کلیماتریک و در نهایت، کیفیت زندگی مرتبط با سلامت در حوالی دوران یائسگی و پس از آن را بهبود می‌بخشد (۳۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی در جدول ۱ آمده است.

۲. فیتواستروژن‌ها و افسردگی: استروژن ممکن است بر

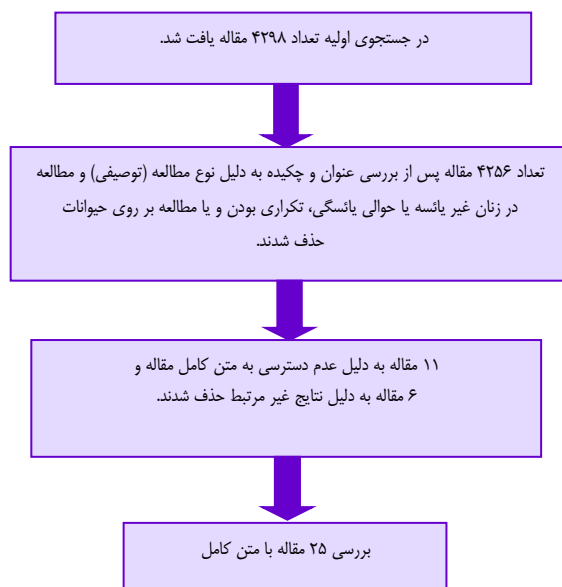
افسردگی به وسیله‌ی اتصال به گیرنده‌های انتخابی بتا استروژن در مغز و تعامل با سیستم انتقال دهنده‌ی عصبی دوپامینرژیک، سروتونرژیک و کولینرژیک که عملکرد شناختی و خلق و خوی را تنظیم می‌کند، تأثیر بگذارد (۱۲).

رازک گیاهی از خانواده‌ی شاهدانه و حاوی Prenylningenin می‌باشد و قوی‌ترین فیتواستروژنی است که تا به امروز شناخته شده است (۲۸، ۲۴).

نظر به این که استفاده از طب مکمل و جایگزین برای درمان علائم یائسگی افزایش یافته است (۲۶) و به علت نداشتن عوارض جانبی درمان‌های هورمونی و رابطه‌ی فیتواستروژن‌ها با میزان کمتر سرطان وابسته به هورمون، این ترکیبات بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۲۹، ۱۷). همچنین، با توجه به وجود شواهد متناقضی که درباره‌ی اثربخشی فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی وجود دارد، این مطالعه با هدف بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر بهبود علائم یائسگی انجام گردید.

روش‌ها

در مرور سیستماتیک حاضر، از تمام مقالات چاپ شده بین سال‌های ۲۰۱۳-۲۰۱۷ استفاده شد. جستجو در پایگاه‌های اینترنتی Google scholar, EMBASE, Pubmed, Scopus, Science direct, IranMedex و Scientific Information Database (SID) با استفاده از کلمات کلیدی یائسگی، کلیماتریک، فیتواستروژن‌ها، ایزوفلاون‌ها و استروژن‌های غیر استروئیدی همراه با علائم یائسگی، گرگرفتگی، افسردگی، اختلالات شناختی، خشکی واژن، بیماری قلبی-عروقی و کاهش تراکم استخوان انجام شد. معیارهای ورود شامل مقالات با متن کامل بود که به صورت متآنالیز، کارآزمایی بالینی، هم‌گروهی و مقطعی چاپ شده بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل مقالات توصیفی و عدم دسترسی به متن کامل مقاله بود. در جستجوی اولیه، ۴۲۹۸ مقاله یافت شد که در نهایت، ۲۵ مطالعه مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱).



شکل ۱. فلوجارت انتخاب مقالات

جدول ۱. مطالعات کارآزمایی بالینی اثر فیتواستروژن‌ها بر گرگرفتگی زنان یائسه

شماره منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۰)	Tit و همکاران، ۲۰۱۳، رومانی	۲۳۰ زن یائسه، گروه‌های فیتواستروژن (۱۲۴ = n) و دارونما (n = ۱۰۶)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۵۸-۳۴ سال	گروه مداخله بسته‌های حاوی سویا، شبدل قرمز، کوهوش سیاه یا ترکیبی از گیاهان در دهان‌ها، به خصوص در شش ماه اول استفاده، علایم یائسگی از جمله گرگرفتگی را بهبود بخشید یا حتی از بین برد.	
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، ۴ گروه تمرین ورزشی (۷۷ = n)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۷۶-۵۹ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)، مکمل ایزوفلاون (شامل Daidzin, Genistin و Glycinit) ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علایم یائسگی با استفاده از شاخص طبقه‌بندی شده Jermyn اندازه‌گیری شد.	
(۲۲)	Liu و همکاران، ۲۰۱۴، هنگ‌کنگ	حجم کل نمونه ۲۷۰ زن یائسه، ۹۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه کنترل دارونما	میانگین ۵۷/۹ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در سه گروه مصرف روزانه ۴۰ گرم آرد سویا (گروه سویا)، ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب به اضافه ۶۳ میلی گرم Daidzein (گروه Daidzein) و یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب (گروه دارونما) تا ۶ ماه قرار گرفتند. علایم یائسگی با استفاده از چک لیست معتبر، قبل از مصرف و ۶ ماه پس از آن ارزیابی شد.	
(۳۲)	Gold و همکاران، ۲۰۱۳، زنان سلامت در سراسر جهان (SWAN) که در بررسی پایه علایم وازوموتور را گزارش نکردند.	۱۶۵۱ نفر از ۳۳۰۲ زن مطالعه‌ی Women's health across the nation (SWAN) که در بررسی پایه علایم وازوموتور را گزارش نکردند.	هم گروهی	۵۲-۴۲ سال	دریافت Lignans, Coumestrol, Isoflavones و فیبر در رژیم غذایی زنان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی بسامد خوراکی در بررسی پایه، ویزیت‌های سالانه‌ی پنجم و نهم ارزیابی شد و تعداد روزهای همراه با علایم وازوموتور در دو هفته‌ی گذشته، سالانه توسط فرد گزارش شد.	
(۳)	گلپان و همکاران، ۲۰۱۴، تهران، ایران	حجم کل نمونه ۶۳ زن یائسه، ۳۰ نفر در گروه ویتاگنوس و ۳۳ نفر در گروه کلسی سویا	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد	۵۲-۴۲ سال	شرکت کنندگان قرص ویتاگنوس یا کلسی سویا را به مدت ۸ هفته دریافت نمودند. علایم یائسگی با استفاده از مقیاس Cooperman، قبل از درمان و پس از ۴ و ۸ هفته پس از شروع درمان سنجیده شد.	
(۲۴)	میرغفوروند و همکاران، ۲۰۱۵، تبریز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۶۰-۵۰ سال	شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی گرم قرص رازک یا دارونما را به مدت ۹۰ روز دریافت نمودند. علایم یائسگی قبل از مداخله، ۴، ۸، و ۱۲ هفته بعد از مداخله با استفاده از مقیاس Green ارزیابی شد.	
(۳۳)	Chen و همکاران، ۲۰۱۵، تایوان	۱۵ کارآزمایی بالینی با حضور ۲۵۲-۳۰ شرکت کننده و دوره‌ی مداخله‌ی ۱۲-۳ ماه	متاآنالیز و مرور سیستماتیک	۶۰-۴۸ سال	معیارهای نتیجه‌گیری عبارت از شاخص Cooperman، دفعات گرگرفتگی روزانه و عوارض جانبی احتمالی بودند. متاآنالیز ۷ مطالعه که داده‌های شاخص کوپرمن را گزارش کرده بودند و متاآنالیز ۱۰ مطالعه که داده‌های گرگرفتگی را گزارش کرده بودند و همچنین، متاآنالیز ۵ مطالعه که داده‌های عوارض جانبی را گزارش کرده بودند، انجام شد.	
(۳۴)	Tranche و همکاران، ۲۰۱۶، اسپانیا	۱۴۷ نفر	کارآزمایی بالینی متقاطع	۴۵ ساله و بیشتر	زنان به طور تصادفی در یکی از دو گروه متوالی (شاهد یا نوشیدنی روزانه ۵۰۰ میلی لیتر سویا) قرار گرفتند. مدت هر مرحله از مطالعه ۱۲ هفته و دوره‌ی شستشو ۶ هفته بود. تغییرات با استفاده از MRS و کیفیت زندگی ارزیابی شدند.	
(۲۸)	عبدی و همکاران، ۲۰۱۶، ایران	۴ کارآزمایی بالینی با گروه شاهد دارونما	متاآنالیز و مرور سیستماتیک	۶۰-۴۰ سال	تعداد و شدت گرگرفتگی سنجیده شده با استفاده از مقیاس Cooperman و Green از مقالات استخراج شد و متاآنالیز انجام گردید.	

نتایج کارآزمایی بالینی توسط Atteritano و همکاران در ایتالیا نشان داد که Genistein، رضایت زندگی، وضعیت سلامت و افسردگی زنان یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی را بهبود می‌بخشد (۳۵). Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون‌های علائم یائسگی نظیر افسردگی، خستگی، اضطراب و تحریک پذیری را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱). پژوهش Richard و همکاران که به منظور بررسی تأثیر غلظت فیتواستروژن‌های ادرا (Lignans, Daidzein, Isoflavones, Genistein و Equol) بر خطر افسردگی زنان حوالی یائسگی انجام شد، نشان داد که غلظت پایین‌تر لیگنان در ادرا به طور معنی‌داری با افزایش خطر افسردگی در حوالی دوران یائسگی همراه است (۱۲). میرغفوروند و همکاران، نشان دادند که قرص رازک جهت درمان علائم افسردگی و اضطراب زنان یائسه مؤثر می‌باشد (۲۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر افسردگی در جدول ۲ به تفصیل آمده است.

۳. **فیتواستروژن‌ها و واژینیت آتروفیک:** Chilibeck و همکاران، در یک کارآزمایی بالینی نشان دادند که ایزوفلاون‌ها میزان علائم یائسگی نظیر خشکی و خارش واژن را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۳۱). Lima و همکاران، در مطالعه‌ی خود نشان دادند که استعمال ژل واژینال ایزوفلاون سویا توسط زنان یائسه منجر به افزایش بلوغ سلول‌های سطحی واژن، کاهش pH واژن، افزایش بیان گیرنده‌های استروژن در اپیتلیوم واژن و بهبود علائم واژینیت آتروفیک می‌گردد (۱۳). بر طبق نتایج حاصل از مطالعه‌ی یارعلی‌زاده و همکاران، استعمال پماد واژینال Fennel در زنان یائسه، باعث افزایش بلوغ سلول‌های سطحی و کاهش سلول‌های پارابازال واژن می‌شود (۱۴). در متآنالیز غضنفرپور و همکاران بر نتایج ۷ کارآزمایی بالینی درباره‌ی اثر ایزوفلاون سویا بر بلوغ سلولی واژن و ۲ کارآزمایی بالینی درباره‌ی اثر ایزوفلاون سویا بر خشکی واژن، ایزوفلاون سویا اگر چه بر بلوغ سلولی واژن اثرگذار بود، اما تجزیه و تحلیل از نظر آماری معنی‌دار نشد، اما بر بهبود خشکی واژن به طور معنی‌داری مؤثر بود (۳۶).

۴. **فیتواستروژن‌ها و شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی:** ایزوفلاون‌ها از نظر شکل ساختاری مشابه با استرادیول هستند. آن‌ها تمایل اتصال بالا به گیرنده‌های استروژن در دیواره‌ی عروق دارند (۳۷). Chilibeck و همکاران، طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که در زنان یائسه‌ی مصرف‌کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان

نتایج کارآزمایی بالینی توسط Carmignani و همکاران، پس از ۴ ماه کارآزمایی بالینی نشان دادند که مصرف ایزوفلاون سویا اثری بر پروفایل لیپیدی (تری‌گلیسیرید، LDL و HDL)، سطح گلوکز، شاخص توده‌ی بدنی، فشار خون و نسبت دور شکم به لگن ندارد (۳۹). Thorup و همکاران نیز پس از ۳ ماه کارآزمایی بالینی دریافتند که مصرف ایزوفلاون شبدر قرمز، تأثیری بر شاخص‌های التهابی پلاسما و فشار خون زنان یائسه ندارد (۱۷). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در جدول ۴ به صورت کامل آمده است.

۵. **فیتواستروژن‌ها و عملکرد شناختی:** اختلالات شناختی ممکن است به تغییرات هورمونی یائسگی و یا اختلال خواب ناشی از گرگرفتگی‌های شبانه مربوط باشد؛ به عبارت دیگر، تغییرات هورمونی در مناطق مختلف مغز که بر شناخت تأثیر می‌گذارد (۴۰). Cheng و همکاران در یک متآنالیز بر نتایج حاصل از ۱۰ کارآزمایی بالینی نشان دادند که مکمل ایزوفلاون سویا تأثیر مثبت بر عملکرد شناختی و حافظه‌ی تصویری زنان یائسه دارد (۱۶) (جدول ۵).

۶. **فیتواستروژن‌ها و تراکم معدنی استخوان (Bone mineral density یا BMD):** ایزوفلاون‌ها به علت تأثیر مثبت بر سلول‌های استئوبلاستی ممکن است برای استخوان سودبخش باشند. ایزوفلاون‌ها، به گیرنده‌های β_1 استروژن موجود در مغز استخوان متصل می‌شوند و اغلب به عنوان آگونیست عمل می‌کنند (۱۷). Chilibeck و همکاران نشان دادند که تمرینات ورزشی و مکمل ایزوفلاون، تراکم معدنی استخوان هیپ را حفظ می‌نماید (۳۱). نتایج مطالعه‌ی سلامت زنان نشان داد که در زنان ژاپنی، مصرف بیشتر ایزوفلاون‌ها با میزان بالاتر تراکم معدنی گردن استخوان ران طی گذار یائسگی همراه است و نتایج بررسی در سایر گروه‌های نژادی از چنین ارتباطی حمایت نکرد (۲۹).

در کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Tranche و همکاران، مصرف نوشیدنی سویا علائم ادرا-تناسلی را در زنان یائسه بهبود بخشید (۳۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر واژینیت آتروفیک در جدول ۳ آمده است.

۷. **فیتواستروژن‌ها و شاخص‌های بیماری‌های قلبی-عروقی:** ایزوفلاون‌ها از نظر شکل ساختاری مشابه با استرادیول هستند. آن‌ها تمایل اتصال بالا به گیرنده‌های استروژن در دیواره‌ی عروق دارند (۳۷). Chilibeck و همکاران، طی یک کارآزمایی بالینی دریافتند که در زنان یائسه‌ی مصرف‌کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان

جدول ۲. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر افسردگی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۵)	Atteritano و همکاران، ۲۰۱۳، مسینا، ایتالیا	۲۶۲ نفر، در گروه‌های Genistein (n = ۱۳۹) و دارونما (n = ۱۲۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی	۴۹-۶۷ سال	زنان مصرف کننده‌ی قرص‌های ۵۴ میلی‌گرم ایزوفلاون Genistein یا دارونما به مدت دو سال پی‌گیری شدند و با پرسش‌نامه‌ی ۳۶ سؤالی کیفیت زندگی (Short form-36 یا SF-36) و ابزار خود گزارش‌دهی افسردگی Zung (Zung self-rating depression scale یا ZSDS) در سال اول و در آخرین ویزیت مورد ارزیابی قرار گرفتند.	Genistein کیفیت زندگی (وضعیت سلامت، رضایت از زندگی و افسردگی) را در زنان یائسه‌ی مبتلا به استئوپنی بهبود بخشید.
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه کنترل دارونما	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)، مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Daidzin و Glycitin): ۱۶۵ میلی‌گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علائم یائسگی با شاخص طبقه‌بندی شده‌ی Jermyn اندازه‌گیری شد.	در گروه‌های مکمل ایزوفلاون، علائم یائسگی نظیر افسردگی، خستگی، بی‌خوابی، بی‌حسی، اضطراب و تحریک پذیری دو سال بعد از آغاز مطالعه به طور معنی‌داری کمتر بود.
(۱۲)	Richard و همکاران، ۲۰۱۴، زوریخ، سوئیس	۱۹۳ نفر	مقطعی	۴۵-۵۵ سال	غلظت ادراری فیتواستروژن‌ها (Lignans و Isoflavones) سنجیده شد و افسردگی زنان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی سلامت بیمار-9 (Patient health questionnaire یا PHQ-9) ارزیابی شد.	میزان کمتر لیگنان ادرار به طور معنی‌داری با افزایش خطر افسردگی در زنان همراه بود.
(۲۴)	میرغفوروند و همکاران، ۲۰۱۵، تبریز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه شاهد دارونما	۵۰-۶۰ سال	شرکت کنندگان ۵۰۰ میلی‌گرم قرص رازک و یا دارونما به مدت ۹۰ روز دریافت نمودند. علائم یائسگی قبل از مداخله، ۴، ۸ و ۱۲ هفته بعد از مداخله با مقیاس Green ارزیابی شد.	میانگین نمره‌ی نشانه‌های روانی (اضطراب و افسردگی) به طور معنی‌داری در گروه رازک در پایان هفته‌ی ۱۲ بعد از مداخله کمتر بود.

جدول ۳. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر آتروفی واژن زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور با گروه شاهد دارونما	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته)؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Daidzin و Glycitin): ۱۶۵ میلی‌گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. علائم یائسگی با شاخص طبقه‌بندی شده‌ی Jermyn اندازه‌گیری شد.	در گروه‌های مکمل ایزوفلاون، علائم یائسگی نظیر خشکی واژن، خارش واژن دو سال بعد از آغاز مطالعه به طور معنی‌داری کمتر بود.
(۱۳)	Lima و همکاران، ۲۰۱۴، ساوث‌پائولو، برزیل	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور	۴۵ سال و بالاتر	شرکت کنندگان به مدت ۱۲ هفته ژل واژینال ۴ درصد ایزوفلاون سویا و یا دارونما را استعمال نمودند. علائم واژینیت آتروفیک و سیتولوژی واژن و اسیدیته‌ی واژن در شروع و پایان درمان سنجیده شد.	ژل ایزوفلاون سویا آتروفی ولوواژینال را در زنان یائسه بهبود بخشید.
(۱۴)	یارعلی‌زاده و همکاران، ۲۰۱۶، اهواز، ایران	حجم کل نمونه ۶۰ زن یائسه، ۳۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سوکور	۴۵-۶۵ سال	شرکت کنندگان کرم واژینال ۵ درصد فنل یا دارونما را به مدت ۸ هفته استعمال نمودند. pH واژن، شاخص‌های بلوغ واژن و علائم واژینیت آتروفیک در شروع مطالعه و پس از مداخله سنجیده شدند.	فنل در درمان واژینیت آتروفیک در زنان یائسه مؤثر بود.
(۳۶)	غضنفرپور و همکاران، ۲۰۱۶، مشهد، ایران	۹	متاآنالیز	۴۵ سال و بیشتر	۷ مطالعه اثر ایزوفلاون سویا بر بلوغ سلولی واژن و ۲ مطالعه اثر ایزوفلاون سویا را بر خشکی واژن بررسی کرده بود.	ایزوفلاون سویا می‌تواند علائم واژینال زنان یائسه را بهبود بخشد.
(۳۴)	Tranche و همکاران، ۲۰۱۶، اسپانیا	۱۴۷ نفر	کارآزمایی بالینی مقطعی	۴۵ ساله و بیشتر	زنان به طور تصادفی در یک از دو گروه متوالی (شاهد یا نوشیدنی سویا ۵۰۰ میلی‌لیتر روزانه) قرار گرفتند. مدت هر مرحله از مطالعه ۱۲ هفته بود و دوره‌ی ۶ هفته‌ای فاصله‌ی بین درمان‌ها رعایت شد. تغییرات با پرسش‌نامه‌های Menopause rating scale (MRS) و کیفیت زندگی ارزیابی شدند.	مصرف سویا علائم ادراری-تناسلی را در زنان یائسه بهبود بخشید.

جدول ۴. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر شاخص‌های بیماری‌های قلبی - عروقی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ زن یائسه در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی تصادفی	۵۹-۷۶ سال	زنان شرکت کننده به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Glycitin و Daidzin، Genistin)؛ ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. تمرین ورزشی شامل ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده روی ۴ بار در هفته بود. معیارهای ارزیابی شامل فشار خون که با استفاده از فشارسنج جیوه‌ای و سطوح گلوکز، کلسترول تام، لیپوپروتئین کم‌چگال، لیپوپروتئین پرچگال و تری‌گیلیسیرید بود که با آزمایش خون ناشتا اندازه‌گیری شدند. همه‌ی معیارها قبل از مداخله، یک سال و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری شدند. مقاله‌های کارآزمایی‌های بالینی شاهددار تصادفی در مورد اثر مکمل ایزوفلاون بر وزن، سطح گلوکز و اسولین ناشتا مورد بررسی قرار گرفتند.	در گروه‌های مصرف کننده‌ی مکمل ایزوفلاون، میزان لیپوپروتئین کم‌چگال کمتر بود، اما بر میزان گلوکز، فشار خون، لیپوپروتئین پرچگال، تری‌گیلیسیرید تأثیر نداشت.
(۳۷)	Zhang و همکاران، ۲۰۱۳، چین	۹ مطالعه با ۵۲۸ شرکت کننده برای وزن، ۱۱ مطالعه با ۱۱۸۲ شرکت کننده برای گلوکز ناشتا و ۱۱ مطالعه با ۱۱۴۲ شرکت کننده برای اسولین ناشتا	متاآنالیز	---	مکمل ایزوفلاون برای کاهش وزن، کنترل سطح گلوکز و اسولین سودمند است.	
(۳۸)	Liu و همکاران، ۲۰۱۳، هنگ‌کنگ	حجم کل نمونه ۱۸۰ نفر، ۶۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۸-۷۰ سال	شرکت کنندگان به طور تصادفی در یکی از سه گروه دریافت کننده‌ی ۱۵ گرم پروتئین سویا و ۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون (گروه سویا)، یا ۱۵ گرم پروتئین شیر و ۱۰۰ میلی گرم ایزوفلاون (گروه ایزوفلاون)، یا ۱۵ گرم پروتئین شیر (گروه دارونما) روزانه به مدت ۶ ماه قرار گرفتند. فشار خون در ارزیابی پایه و پس از مداخله سنجیده شد.	پروتئین سویا و ایزوفلاون‌ها اثری بر فشار خون زنان یائسه نداشت.
(۲۲)	Liu و همکاران، ۲۰۱۴، هنگ‌کنگ	حجم کل نمونه ۲۷۰ نفر، ۹۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۸-۶۵ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از این سه گروه مصرف روزانه‌ی ۴۰ گرم آرد سویا (گروه سویا)، یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب به اضافه‌ی ۶۳ میلی گرم Daidzein (گروه Daidzein) و یا ۴۰ گرم پودر شیر کم چرب (گروه دارونما) تا ۶ ماه قرار گرفتند. نمونه‌ی خون ناشتا در ارزیابی پایه و خاتمه‌ی مداخله به منظور آزمایش گلوکز، لیپیدها و پروتئین C-واکنشی و اسیدهای چرب آزاد، از شرکت کنندگان گرفته شد.	سویای کامل بر کاهش سطوح Low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) و High sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) در زنان یائسه‌ی در معرض پرفشاری خون، مؤثر بود.
(۳۹)	Carmignani و همکاران، ۲۰۱۴، برزیل	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، ۲۰ نفر در هر گروه	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۰-۶۰ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از سه گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۹۰ میلی گرم مکمل ایزوفلاون سویا، هورمون‌درمانی کم دز (۱ میلی گرم استرادیول به اضافه‌ی ۰/۵ میلی گرم نوراتیسترون) و دارونما به مدت ۱۶ هفته قرار گرفتند. پروفایل لیپیدی، گلوکز، شاخص توده‌ی بدنی، فشار خون و نسبت دور شکم به لگن قبل و بعد از مداخله سنجیده شد.	بین سه گروه تفاوت معنی‌داری از نظر متغیرهای مورد بررسی دیده نشد.
(۱۷)	Thorup و همکاران، ۲۰۱۵، دانمارک	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، گروه شبدر قرمز (n = ۲۹) و دارونما (n = ۳۱)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور	۴۰-۶۵ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در یکی از دو گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۱۵۰ میلی لیتر عصاره‌ی شبدر قرمز حاوی ۳۷/۱ میلی گرم ایزوفلاون‌ها و گروه دریافت کننده‌ی دارونما به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. اثر عصاره‌ی شبدر قرمز بر وضعیت التهابی و سلامت قلبی - عروقی با اندازه‌گیری شاخص‌های التهابی پلاسما و فشار خون قبل و بعد از مداخله بررسی شد.	اختلافی در فشار خون و شاخص‌های التهابی بین دو گروه مورد و شاهد دیده نشد.

تحقیقات، سویا به عنوان منبع مهمی از ایزوفلاون و ماده‌ای مؤثر در کنترل گرگرفتگی مطرح گردیده است (۳۴، ۳۱-۳۰، ۲۲، ۳). در یک مرور سیستماتیک که با هدف بررسی اثر ایزوفلاون‌ها و آمینواسیدها بر گرگرفتگی و سایر علائم انجام شد، ایزوفلاون‌ها کاهش معنی‌داری را در گرگرفتگی و علائم همراه آن در دوران گذار یائسگی و پس از یائسگی ایجاد کردند (۲۷). نتایج یک متآنالیز بر روی ۱۵ کارآزمایی بالینی، نشان داد که فیتواستروژن به صورت معنی‌داری فراوانی و شدت حملات گرگرفتگی را بهبود می‌بخشد (۳۳). در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور، مصرف قرص رازک دفعات گرگرفتگی در زنان یائسه را کاهش داد. محققین چنین نتیجه‌گیری نمودند که اثربخشی رازک، به دلیل میزان بیشتر فیتواستروژن Prenyl naringenin موجود در رازک نسبت به سایر گیاهان است (۲۴). نتایج یک متآنالیز درباره‌ی تأثیر رازک بر گرگرفتگی همسو با این مطالعه است (۲۸)، اما نتایج یک کارآزمایی بالینی در هنگ‌کنگ نشان داد که مصرف سویای خالص یا Daidzein تصفیه شده، تأثیری بر علائم ازوموتور زنان یائسه ندارد. محققان بیان می‌دارند که میزان علائم ازوموتور در زنان آسیایی، بخش کوچکی از علائم یائسگی است و در این مطالعه، زنان هم در گروه دارونما و هم در گروه شاهد، علائم ازوموتور را کمتر از سایر علائم یائسگی گزارش می‌کردند (۲۲).

همچنین، یک مطالعه‌ی هم‌گروهی در کالیفرنیا نشان داد که رژیم غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها و یا فیبر، اثر قابل توجهی در جلوگیری از علائم ازوموتور ندارد. محققان برای اطمینان از بیان نتایج پژوهش خود انجام یک کارآزمایی تصادفی دو سو کور دارای گروه شاهد و دارونما با تعداد کافی از زنان یائسه در وضعیت نژادی مختلف با پی‌گیری طولانی مدت را لازم دانستند (۳۲).

در مطالعات مختلف، ارتباط مصرف ایزوفلاون‌ها با کاهش افسردگی و ارتقای کیفیت زندگی زنان حوالی یائسگی و یائسه به اثبات رسیده است (۳۵، ۳۱، ۲۸، ۲۴، ۱۲).

در طی یک متآنالیز مشخص شد که رژیم غذایی دارای سویا باعث بهبود خشکی واژن می‌شود (۳۶). چندین کارآزمایی تصادفی شده، ادعا کردند که استفاده از فیتواستروژن موضعی و یا خوراکی برای درمان واژینیت آتروفیک در زنان یائسه مؤثر است (۱۴-۱۳). همچنین، مصرف سویا علائم ادراری-تناسلی را در زنان یائسه بهبود می‌بخشد (۳۴، ۳۱).

Droke و همکاران نشان دادند که ایزوفلاون‌ها قادرند اثرات منفی التهاب مزمن بر روی سیستم قلبی-عروقی و استخوان را کاهش دهند (۴۸). همچنین، ایزوفلاون‌ها در زنان یائسه باعث کاهش سطح LDL، کاهش نسبت کلسترول به HDL، کاهش کلسترول و کاهش نسبت LDL به HDL می‌شوند (۴۹).

Thorup و همکاران بر اساس یافته‌های حاصل از تراکم معدنی استخوان و نمره‌ی T (T-Score) در ستون فقرات کمری دریافتند که مصرف روزانه‌ی شیدر قرمز پس از یک دوره‌ی ۱۲ هفته‌ای، اثر سودمند بر سلامت استخوان در زنان یائسه دارد (۱۷). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر تراکم معدنی استخوان در جدول ۶ به طور کامل آمده است.

۷. فیتواستروژن‌ها و سرطان زنان: Quaas و همکاران، دریافتند مصرف سه ساله‌ی مکمل ایزوفلاون سویا تأثیری بر ضخامت اندومتر و هیپرپلازی اندومتر و سرطان اندومتر در زنان یائسه ندارد (۴۱). Chilibeck و همکاران نیز پس از دو سال کارآزمایی بالینی دریافتند مصرف مکمل ایزوفلاون، ماموگرافی غیر طبیعی و ضخامت اندومتر در زنان یائسه را افزایش نمی‌دهد (۳۱). نتایج یک متآنالیز نشان داد که دریافت ایزوفلاون سویا می‌تواند خطر سرطان پستان را قبل و بعد از یائسگی در کشورهای آسیایی کاهش دهد، اگر چه این شواهد، از چنین ارتباطی در زنان غربی حمایت نمی‌کنند (۴۲). همچنین، متآنالیز دیگری بر نتایج حاصل از ۱۰ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی نشان داد که مصرف غذاهای سویا ممکن است اثر حفاظتی برای سرطان تخمدان داشته باشد و می‌تواند خطر بروز سرطان تخمدان را حدود ۳۰ درصد کاهش دهد (۴۳). در یک مطالعه‌ی هم‌گروهی آینده‌نگر مبتنی بر جمعیت، رابطه‌ی محافظتی بین دریافت سویا یا ایزوفلاون و خطر سرطان اندومتر مشاهده نشد (۴۴). مطالعات مربوط به اثر فیتواستروژن‌ها بر خطر سرطان در جدول ۷ به طور کامل آمده است.

بحث

این مطالعه‌ی مروری با هدف ارزیابی بررسی تأثیر فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی انجام شد. به دلیل افزایش امید به زندگی، زنان حداقل یک سوم عمر خود را بعد از یائسگی می‌گذرانند. در این دوره‌ی زمانی، تغییرات آندوکروینی ناشی از کمبود استروژن منجر به بروز مشکلاتی می‌گردد (۴۰). نتایج مطالعات انجام شده، نشان می‌دهد که بیشتر زنان یائسه جهت کاهش علائم خود از روش‌های مختلف دارویی و غیر دارویی استفاده می‌کنند (۴۷-۴۵). برخی از زنان، فیتواستروژن‌ها را به عنوان جایگزین هورمون‌درمانی انتخاب می‌کنند. مطالعات نشان داده‌اند که ایزوفلاون‌ها به لحاظ ساختاری مشابه استروژن درون‌زا می‌باشند و به علت توانایی آن‌ها برای اثرات استروژنیک و آنتی‌استروژنیک، منحصر به فرد هستند (۴۲) و نیز عوارض جانبی هورمون‌درمانی را ندارند (۱۷).

پژوهش‌های متعددی به بررسی رژیم‌های غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها و تأثیر آن‌ها بر علائم منوپوز پرداخته‌اند که البته نتایج متناقضی را به دنبال داشته‌اند (۳۸، ۲۲، ۱۶، ۷). در برخی از این

جدول ۵. مطالعه‌ی انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر عملکرد شناختی زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	محدوده‌ی چاپ مقالات	روش ارزیابی	نتیجه
(۱۶)	Cheng و همکاران، ۲۰۱۵، چین	۱۰ کارآزمایی بالینی با مشارکت ۱۰۲۴ زن یائسه	متاآنالیز	از ۲۰۰۳ تا اکتبر ۲۰۱۲	مقالات کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده با موضوع مکمل ایزوفلاون سویا با طول دوره‌ی درمانی ۶ هفته به مدت ۳۰ ماه مورد بررسی قرار گرفتند.	ایزوفلاون سویا تأثیر مثبت بر عملکرد شناختی و حافظه‌ی تصویری زنان یائسه دارد.

جدول ۶. مطالعات انجام شده در رابطه با اثر فیتواستروژن‌ها بر تراکم مواد معدنی استخوان زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتایج
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ نفر، در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۶)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳).	کارآزمایی بالینی	۵۹-۷۶ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Genistin، Glycitin و Daidzin): ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما (شاهد) به مدت دو سال قرار گرفتند. تمرین ورزشی شامل ورزش استقامتی ۲ بار در هفته و پیاده‌روی ۴ بار در هفته بود. معیارهای نتیجه‌گیری اولیه‌ی Bone mineral density (BMD) هیپ و ستون فقرات کمری با جذب‌سنجی دوگانه‌ی اشعه‌ی X (Dual- X-ray absorptiometry یا DXA) و معیارهای ثانویه شامل بررسی شکل هندسی هیپ، تعادل دینامیک استخوان تیپا و رادیوس بود که قبل از مداخله و نیز یک و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری شدند.	تمرین ورزشی و مکمل ایزوفلاون در مقایسه با شاهد تأثیر محافظتی بر BMD استخوان هیپ داشتند.
(۲۹)	Greendale و همکاران، ۲۰۱۵، بین‌المللی	۲۴۲ زن یائسه سیاه‌پوست، ۳۸۴ سفیدپوست، ۱۱۷ چینی و شرکت‌کننده‌ی ژاپنی	مطالعه‌ی طولی و مقطعی داده‌های حاصل از مطالعه‌ی هم‌گروهی سلامت زنان در بین ملت‌ها Women's health across the nation (SWAN)	۴۲-۵۲ سال	مصرف مواد غذایی معمول در سال گذشته از طریق داده‌های حاصل از پی‌گیری‌های سالانه‌ی SWAN با پرسش‌نامه‌های بسامد خوراک و سؤالات باز که دریافت ایزوفلاون‌ها و کالری روزانه را تخمین می‌زد، ارزیابی شد. تأثیر مصرف ایزوفلاون‌ها بر BMD ستون فقرات کمری و گردن استخوان ران در طی گذار یائسگی یک بار بدو مطالعه در بررسی مقطعی و طی گذار یائسگی در بررسی طولی (قبل و بعد از آخرین قاعدگی) ارزیابی شد.	در زنان ژاپنی، دریافت بیشتر ایزوفلاون‌ها با تراکم بالاتر مواد معدنی در گردن استخوان ران در طی گذار یائسگی همراه بود.
(۱۷)	Thorup و همکاران، ۲۰۱۵، دانمارک	حجم کلی نمونه ۶۰ نفر، گروه شبدر قرمز (n = ۲۹) و دارونما (n = ۳۱)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با طراحی موازی	۴۰-۶۵ سال	شرکت‌کنندگان به طور تصادفی در یکی از دو گروه دریافت‌کننده‌ی ۱۵۰ میلی‌لیتر عصاره‌ی شبدر قرمز حاوی ۳۷/۱ میلی‌گرم ایزوفلاون‌ها و گروه دریافت‌کننده‌ی دارونما روزانه به مدت ۱۲ هفته قرار گرفتند. اثر عصاره‌ی شبدر قرمز بر سلامت استخوان با اندازه‌گیری تراکم معدنی استخوان (BMD) و محتوای معدنی استخوان (Bone mineral content یا BMC) و نمره‌ی T (T-Score) ستون فقرات کمری و گردن استخوان ران و نیز اندازه‌گیری شاخص‌های بازگردش استخوان (CTX) قبل و بعد از مداخله ارزیابی شد.	مصرف روزانه‌ی عصاره‌ی شبدر قرمز به مدت ۱۲ هفته، بر اساس سطح C-terminal telopeptide (CTX) و BMD (T-Score) ستون فقرات کمری در سلامت استخوان زنان یائسه اثربخش بود.

جدول ۷. مطالعات انجام شده در رابطه با فیتواستروژن‌ها و سرطان در زنان یائسه

شماره‌ی منبع	نویسندگان، سال و محل مطالعه	حجم نمونه	نوع پژوهش	سن نمونه‌ها	روش ارزیابی	نتیجه
(۴۱)	Quaas و همکاران، ۲۰۱۳	۲۲۴ نفر، در دو گروه دارونما (n = ۱۰۳) و ایزوفلاون سویا (۱۲۱) (n = ۱۰۳)	کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور با گروه شاهد دارونما	۴۵-۹۲ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در دو گروه دریافت کننده‌ی روزانه ۱۵۴ میلی گرم ایزوفلاون سویا و پروتئین شیر (دارونما) به مدت سه سال قرار گرفتند. معیارهای ارزیابی عبارت از ضخامت اندومتر به روش سونوگرافی ترانس‌واژینال قبل و بعد از مداخله، نمونه‌گیری اندومتر، سرطان و هیپرپلازی اندومتر بودند.	ایزوفلاون سویا تأثیری بر میزان ضخامت اندومتر و سرطان اندومتر در زنان یائسه نداشت.
(۳۱)	Chilibeck و همکاران، ۲۰۱۳، کانادا	۲۹۸ نفر به شکل تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی (n = ۷۷)، ایزوفلاون (n = ۷۷)، ترکیب ورزش و ایزوفلاون (n = ۷۲) و شاهد (n = ۷۳) قرار گرفتند.	کارآزمایی بالینی	۵۹-۷۶ سال	زنان یائسه به طور تصادفی در ۴ گروه تمرین ورزشی؛ مکمل ایزوفلاون (شامل Daidzin، Genistin و Glycitin): ۱۶۵ میلی گرم در روز؛ ترکیب ورزش و ایزوفلاون؛ و دارونما به مدت دو سال قرار گرفتند. معیارهای ارزیابی شامل عوارض جانبی مصرف ایزوفلاون بر پستان و ضخامت اندومتر بود که به ترتیب با روش ماموگرافی و سونوگرافی ترانس‌واژینال قبل از مداخله و یک و دو سال بعد از شروع مداخله اندازه‌گیری شدند.	تفاوتی بین گروه‌ها از نظر ماموگرافی و ضخامت اندومتر غیر طبیعی وجود نداشت.
(۴۲)	Chen و همکاران، ۲۰۱۴، چین	۳۵ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی	متاآنالیز	-----	نسبت شانس (OR یا Odd ratio) ارتباط بین مصرف ایزوفلاون سویا و خطر ابتلا به سرطان پستان در قبل و بعد از یائسگی به صورت جداگانه محاسبه شد.	مصرف ایزوفلاون سویا خطر سرطان پستان را قبل و بعد از یائسگی در کشورهای آسیایی کاهش می‌دهد.
(۴۳)	Qu و همکاران، ۲۰۱۴، چین	۱۰ مطالعه‌ی هم‌گروهی و مورد-شاهدی	متاآنالیز	-----	برآورد خطرهای نسبی با استفاده از اثرات ثابت یا مدل‌های تصادفی جمع‌آوری شد.	مصرف فیتواستروژن بالاتر در مقایسه با مصرف فیتواستروژن پایین‌تر، یک اثر حفاظتی بالقوه در بروز سرطان تخمدان داشت (حدود ۳۰ درصد کاهش).
(۴۴)	Budhathoki و همکاران، ۲۰۱۴، ژاپن	۴۹۱۲۱ نفر	هم‌گروهی آینده‌نگر	۴۵-۷۴ ساله	شرکت کنندگان از نظر مصرف غذاهای سویا و سایر متغیرهای هم‌زمان با استفاده از پرسش‌نامه‌ی خود گزارش‌دهی بسامد خوراک به مدت ۵ سال ارزیابی شدند و دوازده سال بعد از نظر بروز سرطان اندومتر پی‌گیری شدند.	ارتباط محافظتی بین دریافت غذای سویا یا ایزوفلاون و خطر سرطان اندومتر مشاهده نشد.

مصرف شود، اما تحقیقات دیگری ادعا کردند که فیتواستروژن‌ها تأثیری بر کاهش برخی علائم یائسگی مانند گرگرفتگی و شاخص‌های بیماری قلبی - عروقی و سرطان اندومتر ندارند.

از جمله محدودیت‌های این مطالعه این بود که امکان مقایسه‌ی اثر فیتواستروژن‌ها با سایر گیاهان دارویی و سایر روش‌های غیر گیاهی بر علائم یائسگی به علت حجم بالای مقالات وجود نداشت. از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر این است که مطالعه‌ی مروری که اثر فیتواستروژن‌ها را به طور هم‌زمان بر تمام علائم یائسگی بررسی نماید، وجود نداشت.

نتایج متناقض تحقیقات، ممکن است به دلیل تفاوت در نوع و مقدار فیتواستروژن‌های موجود در رژیم غذایی و یا مکمل‌های مصرف شده باشد. بنابراین، پیشنهاد می‌گردد که برای شناسایی بیشتر اثرات فیتواستروژن‌ها بر علائم یائسگی، مطالعات دیگری با تعداد مقالات بیشتر در بازه‌ی زمانی وسیع‌تر صورت پذیرد.

نتیجه‌گیری نهایی این که به منظور حفظ سلامت زنان و ارتقای کیفیت زندگی آن‌ها در دوران یائسگی، فیتواستروژن‌ها برای بهبود علائم یائسگی در حوالی دوران یائسگی و پس از آن می‌تواند به عنوان یک درمان پیشنهادی مد نظر قرار گیرد. به این امید که میزان کیفیت زندگی زنان در این دوران حساس زندگی ارتقا یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل طرح مصوب شورای پژوهشی کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به شماره‌ی ثبت ۱۳۹۶/ص/۵۰۱۸۲ می‌باشد. از کمیته‌ی پژوهشی دانشجویان و معاونت تحقیقات و فن آوری دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت مالی از این مطالعه قدردانی می‌شود.

چندین مطالعه در زنان یائسه ارتباط مصرف ایزوفلاون و عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی زنان یائسه را بررسی کرده‌اند، اما نتایج مورد بحث است (۳۹، ۳۷، ۳۱، ۲۵). با این که ادعا شده است ایزوفلاون‌ها ممکن است بر شاخص‌های بیماری اسکیمیک قلبی زنان یائسه تأثیر مثبت داشته باشند (۵۰). در یک کارآزمایی بالینی کنترل شده، استفاده از ۹۰ میلی‌گرم مکمل سویا در روز به مدت ۱۶ هفته، اثرات قابل توجهی بر روی نشانگرهای زیستی سلامت قلب و عروق در مقایسه با هورمون‌درمانی با دز پایین نشان نداد (۳۹).

کارآزمایی بالینی دیگری نیز نشان داد که ایزوفلاون‌ها اثری بر فشار خون زنان یائسه ندارند (۳۹-۳۸، ۳۱، ۱۷). لازم به ذکر است که سازمان غذا و دارو، مصرف ۲۵ گرم پروتئین سویا در روز را به عنوان بخشی از رژیم غذایی کم چربی و کلسترول به منظور کاهش خطر ابتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی توصیه کرده است (۳۹).

استروژن، عاملی است که تأثیر آن بر افزایش تراکم توده‌ی استخوانی به اثبات رسیده است (۵۱). ادعا شده است که مصرف ایزوفلاون‌ها نیز در دوره‌ی یائسگی و یا بعد از آن به دلیل داشتن خاصیت استروژنی، تراکم مواد معدنی را در استخوان‌های ستون فقرات و گردن ران افزایش می‌دهند (۳۱، ۲۹، ۱۷).

مطالعات اپیدمیولوژیک ارتباط بین مصرف ایزوفلاون و خطر سرطان را بررسی کرده‌اند که یافته‌ها بسیار متغیر هستند. ارتباط بین مصرف فیتواستروژن بر خطر سرطان پستان و تخمدان در چند مطالعه به صورت محافظتی بوده است (۴۳-۴۲)؛ در حالی که گزارش‌های دیگری حاکی از عدم تأثیر فیتواستروژن بر میزان بروز سرطان اندومتر می‌باشند (۴۴، ۴۱، ۳۱).

با وجود این که مطالعات نشان دادند که فیتواستروژن‌ها می‌توانند به عنوان جایگزین استروژن‌درمانی برای بهبود آتروفی واژن، استئوپروز، افسردگی و کاهش ابتلا به سرطان‌های پستان و تخمدان

References

- Casper RF. Clinical manifestations and diagnosis of menopause. UpToDate [Online]. [cited 2013]; Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-menopause>
- van UpToDate J, Faddy MJ, Themmen AP, de Jong FH, Peeters PH, van der Schouw YT, et al. Relationship of serum antimullerian hormone concentration to age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(6): 2129-34.
- Golian TS, Bazzazian S, Bakhtiarian A, Ghobadzadeh M. Effects of calci soya balance and vitagnus on menopausal symptoms. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16(10): e13651.
- Woods NF, Mitchell ES. Symptoms during the perimenopause: Prevalence, severity, trajectory, and significance in women's lives. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 12B): 14-24.
- Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 264-72.
- Huang AJ, Subak LL, Wing R, West DS, Hernandez AL, Macer J, et al. An intensive behavioral weight loss intervention and hot flashes in women. *Arch Intern Med* 2010; 170(13): 1161-7.
- Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, Brown C, Mouton C, Reame N, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J*

- Epidemiol 2000; 152(5): 463-73.
8. Randolph JF, Jr., Sowers M, Bondarenko I, Gold EB, Greendale GA, Bromberger JT, et al. The relationship of longitudinal change in reproductive hormones and vasomotor symptoms during the menopausal transition. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(11): 6106-12.
 9. Freedman RR, Roehrs TA. Sleep disturbance in menopause. *Menopause* 2007; 14(5): 826-9.
 10. Kravitz HM, Ganz PA, Bromberger J, Powell LH, Sutton-Tyrrell K, Meyer PM. Sleep difficulty in women at midlife: A community survey of sleep and the menopausal transition. *Menopause* 2003; 10(1): 19-28.
 11. Dennerstein L, Dudley EC, Hopper JL, Guthrie JR, Burger HG. A prospective population-based study of menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2000; 96(3): 351-8.
 12. Richard A, Rohrmann S, Mohler-Kuo M, Rodgers S, Moffat R, Guth U, et al. Urinary phytoestrogens and depression in perimenopausal US women: NHANES 2005-2008. *J Affect Disord* 2014; 156: 200-5.
 13. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, Reis BF, da Silva GM, Galvao MA. Effects of Glycine max (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas* 2014; 78(3): 205-11.
 14. Yaralizadeh M, Abedi P, Najar S, Namjooyan F, Saki A. Effect of *Foeniculum vulgare* (fennel) vaginal cream on vaginal atrophy in postmenopausal women: A double-blind randomized placebo-controlled trial. *Maturitas* 2016; 84: 75-80.
 15. Greendale GA, Derby CA, Maki PM. Perimenopause and cognition. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011; 38(3): 519-35.
 16. Cheng PF, Chen JJ, Zhou XY, Ren YF, Huang W, Zhou JJ, et al. Do soy isoflavones improve cognitive function in postmenopausal women? A meta-analysis. *Menopause* 2015; 22(2): 198-206.
 17. Thorup AC, Lambert MN, Kahr HS, Bjerre M, Jeppesen PB. Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evid Based Complement Alternat Med* 2015; 2015: 689138.
 18. Woodard GA, Brooks MM, Barinas-Mitchell E, Mackey RH, Matthews KA, Sutton-Tyrrell K. Lipids, menopause, and early atherosclerosis in Study of Women's Health Across the Nation Heart women. *Menopause* 2011; 18(4): 376-84.
 19. Santen R, Loprinzi CL, Casper RF. Menopausal hot flashes. *UpToDate* [Online]. [cited 2016]; Available from: URL: <https://www.uptodate.com/contents/menopausal-hot-flashes>
 20. Heydari L, Suhrabi Z, Sayehmiri F, Sayehmiri K. Effect of herbaceous medicines effective in hot flashes of menopause women: A systematic review and meta-analysis in Iran. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2014; 17(109): 16-25. [In Persian].
 21. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002; 137(10): 805-13.
 22. Liu ZM, Ho SC, Woo J, Chen YM, Wong C. Randomized controlled trial of whole soy and isoflavone daidzein on menopausal symptoms in equol-producing Chinese postmenopausal women. *Menopause* 2014; 21(6): 653-60.
 23. Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: A randomized, double-blind trial. *Arch Intern Med* 2011; 171(15): 1363-9.
 24. Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Aghamiri V, Nazemiyeh H, Soltanpoor S. The effect of Hop (*Humulus lupulus* L.) in treating early menopausal symptoms in post-menopausal women: A randomized clinical-controlled trial. *Razi j Med Sci* 2015; 22(131): 14-24. [In Persian].
 25. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: A 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58(4): 709-17.
 26. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 139: 294-301.
 27. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: A systematic review. *Maturitas* 2014; 78(4): 263-76.
 28. Abdi F, Roozbeh N. The effects of *Humulus Lupulus* L.(Hops) on Menopausal Vasomotor Symptoms: A Systematic Review and Meta- analysis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2016; 19(26): 9-17. [In Persian].
 29. Greendale GA, Tseng CH, Han W, Huang MH, Leung K, Crawford S, et al. Dietary isoflavones and bone mineral density during midlife and the menopausal transition: cross-sectional and longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation Phytoestrogen Study. *Menopause* 2015; 22(3): 279-88.
 30. Tit DM, Lazar, Bungau S, Pallag A, Bei D. The evaluation of the effectiveness of phytoestrogens in improving, reduction or suppression of the climacteric symptomatology. *Studia Universitatis Vasile Goldis Seria Stiintele Vietii (Life Sciences Series)* 2013; 23(4): 513-8.
 31. Chilibeck PD, Vatanparast H, Pierson R, Case A, Olatunbosun O, Whiting SJ, et al. Effect of exercise training combined with isoflavone supplementation on bone and lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res* 2013; 28(4): 780-93.
 32. Gold EB, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Waetjen LE, Greendale GA. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: Results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2013; 20(3): 305-14.
 33. Chen MN, Lin CC, Liu CF. Efficacy of

- phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18(2): 260-9.
34. Tranche S, Brotons C, Pascual dP, Macias R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: An open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016; 32(6): 477-82.
 35. Atteritano M, Mazzaferro S, Bitto A, Cannata ML, D'Anna R, Squadrino F, et al. Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporos Int* 2014; 25(3): 1123-9.
 36. Ghazanfarpour M, Sadeghi R, Roudsari RL. The application of soy isoflavones for subjective symptoms and objective signs of vaginal atrophy in menopause: A systematic review of randomised controlled trials. *J Obstet Gynaecol* 2016; 36(2): 160-71.
 37. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, et al. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women—a meta-analysis. *Nutrition* 2013; 29(1): 8-14.
 38. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. Effect of soy protein and isoflavones on blood pressure and endothelial cytokines: A 6-month randomized controlled trial among postmenopausal women. *J Hypertens* 2013; 31(2): 384-92.
 39. Carmignani LO, Pedro AO, da Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: A randomized controlled trial. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2014; 36(6): 251-8.
 40. Dalal PK, Agarwal M. Postmenopausal syndrome. *Indian J Psychiatry* 2015; 57(Suppl 2): S222-S232.
 41. Quaas AM, Kono N, Mack WJ, Hodis HN, Felix JC, Paulson RJ, et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause* 2013; 20(8): 840-4.
 42. Chen M, Rao Y, Zheng Y, Wei S, Li Y, Guo T, et al. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: A meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One* 2014; 9(2): e89288.
 43. Qu XL, Fang Y, Zhang M, Zhang YZ. Phytoestrogen intake and risk of ovarian cancer: a meta-analysis of 10 observational studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(21): 9085-91.
 44. Budhathoki S, Iwasaki M, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Sasazuki S, et al. Soy food and isoflavone intake and endometrial cancer risk: The Japan Public Health Center-based prospective study. *BJOG* 2015; 122(3): 304-11.
 45. Umland EM, Karel L, Santoro N. Bazedoxifene and Conjugated Equine Estrogen: A combination product for the management of vasomotor symptoms and osteoporosis prevention associated with menopause. *Pharmacotherapy* 2016; 36(5): 548-61.
 46. Rahn DD, Carberry C, Sanses TV, Mamik MM, Ward RM, Meriwether KV, et al. Vaginal estrogen for genitourinary syndrome of menopause: A systematic review. *Obstet Gynecol* 2014; 124(6): 1147-56.
 47. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (12): CD001395.
 48. Droke EA, Hager KA, Lerner MR, Lightfoot SA, Stoecker BJ, Brackett DJ, et al. Soy isoflavones avert chronic inflammation-induced bone loss and vascular disease. *J Inflamm (Lond)* 2007; 4: 17.
 49. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 389-94.
 50. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(Suppl 1): 423S-30S.
 51. Pardhe BD, Pathak S, Bhetwal A, Ghimire S, Shakya S, Khanal PR, et al. Effect of age and estrogen on biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women: a population-based study from Nepal. *Int J Womens Health* 2017; 9: 781-8.

The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review

Zohreh Keshavarz¹, Samira Golezar², Mahboubeh Hajifoghaha², Shiva Alizadeh²

Review Article

Abstract

Background: Menopause is a major concern in women's productivity. Low estrogen in this period brings about many complications. Besides hot flashes, which are the most common menopausal symptom, women might experience vaginal dryness, sleeping disorders, depression, low bone density, as well as cardiovascular diseases. To decrease these life-threatening complications, postmenopausal women receive varying treatments including hormone replacement therapy (HRT). Among the replacement therapies, phytoestrogens are special. The present study was conducted to investigate the effect of phytoestrogens on menopause symptoms.

Methods: This was a systematic review of the previous studies. The search was conducted through Science Direct, Scopus, PubMed, EMBASE, Google Scholar, Scientific Information Database (SID) and IranMedex databases during 2013-2017, using the keywords menopause, climacteric, phytoestrogens, isoflavones, non-steroidal estrogen, and menopausal symptoms.

Findings: Ultimately, 25 articles, including 7 meta-analyses, 14 clinical trials, 2 cohort studies, and 2 cross-sectional ones were found focusing on the effect of phytoestrogens on menopause symptoms. These studies measured the effect of phytoestrogens on depression, vaginite atrofica, hot flashes, cardiovascular diseases indices and blood pressure, bone status, and the risk of cancer in women.

Conclusion: The results revealed that having estrogenic effects, the phytoestrogens could be considered as a proposed treatment to relieve menopause symptoms in the hope of improving women's quality of life during this time span.

Keywords: Phytoestrogens, Menopause, Systematic review

Citation: Keshavarz Z, Golezar S, Hajifoghaha M, Alizadeh S. **The Effect of Phytoestrogens on Menopause Symptoms: A Systematic Review.** J Isfahan Med Sch 2018; 36(477): 446-59.

1- Associate Professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center AND Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- PhD Candidate in Reproductive Health, Student Research Committee, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Samira Golezar, Email: golezar80@yahoo.com