

Utilidad de los fitoestrógenos en ginecología

*Franklin J. Espitia de La Hoz**

RESUMEN

Introducción: los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con efectos estrogénicos de los cuales, las isoflavonas son las más estudiadas; su consumo se relaciona con una mejoría de la calidad de vida y un alivio significativo de los signos y síntomas del síndrome climatérico; además diferentes estudios han sugerido que los fitoestrógenos tienen un significativo papel en la prevención de la osteoporosis, de la enfermedad cardiovascular, y algunas neoplasias (mama, colon y endometrio). Se ha observado una mejoría en el perfil lipídico. **Objetivo:** conocer las bondades de los fitoestrógenos que existe sobre su uso en la práctica clínica en ginecología. **Metodología:** se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos electrónicas Pubmed, Ovid, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO. **Resultados:** la evidencia de los beneficios de los fitoestrógenos en ginecología va en aumento. Los estudios disponibles muestran seguridad y ventajas del uso de fitoestrógenos a nivel endometrial y mamario. La administración de isoflavonas previene la osteoporosis. **Conclusiones:** en diferentes estudios se ha revelado que un incremento en el consumo de fitoestrógenos en los alimentos, junto con una dieta regular y la adición de complementos fitoestrogénicos, se relaciona con una mejoría de la calidad de vida y de la salud de la mujer y un alivio significativo de los signos y síntomas del síndrome climatérico. (MÉD.UIS. 2010;23(3):217-23).

Palabras clave: fitoestrógenos. Alimentos de soja. Proteínas de soja.

SUMMARY

Utility of the phytoestrogens in gynecology

Introduction: Phytoestrogens are compounds of plant origin, nature of steroids, but with structural similarities to estrogen, both natural (17-stradiol) and synthetic. Major known phytoestrogens are lignans (enterodiol and enterolactone, secoisolariciresinol, matairesinol, nordihydroguaiaretic acid), the cumestans (coumestrol, metoxicoumestrol), isoflavones (genistein, daidzein, biochanin A, glycitein and formononetin) and resorcinol derivates. **Objective:** Know the benefits of phytoestrogens and the evidence that exists on its use in clinical practice in gynecology. **Methodology:** We conducted a literature search of electronic databases, PubMed, Ovid, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO. **Results:** Meta-analysis were reviewed, randomized controlled trials as well as articles whit case series or descriptive, but everybody had a limited number of patients. **Conclusions:** Different studies have shown that an increased intake of phytoestrogens in foods, along with a regular diet and adding supplements phytoestrogenic, relates to an improved quality of life and health of women and relief significant signs and symptoms of the climacteric syndrome. (MÉD.UIS. 2010;23(3):217-23).

Keywords: phytoestrogens. Soya meals. Soy isoflavines.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es un período fisiológico en las mujeres que está condicionado por los cambios hormonales que se presentan; dado que la función ovárica disminuye de forma

lenta y progresiva. Se produce una deficiencia de hormonas sexuales, estrógenos y progestágenos, como consecuencia viene la aparición de una serie de síntomas ligados a esa deficiencia hormonal, que redundan a nivel físico, emocional, laboral, familiar y sexual¹.

*MD Ginecología y Obstetricia, Uroginecología. Profesor departamento de Ginecología y Obstetricia. Universidad del Quindío. Armenia. Quindío, Colombia

Correspondencia: Dr. Espitia. Carrera 12 N° 1A Norte-20 Consultorio 304. Centro Médico y Empresarial Uninorte. Armenia. Quindío. e-mail: espitiafranklin@hotmail.com

Artículo recibido el 18 de septiembre del 2010 y aceptado para publicación el 18 de diciembre del 2010.

Los síntomas vasomotores son la manifestación clínica más característica de la menopausia y pueden interferir en la calidad de vida de la mujer²; y es la terapia de remplazo hormonal (estrógenos solos o asociados a progestágenos) la opción más eficaz para paliar los síntomas de la menopausia^{3,4}. No obstante, su usual prescripción ha venido en creciente disminución por el riesgo de efectos adversos representados por el incremento en el riesgo de cáncer de mama, endometrio y de enfermedad cardiovascular⁵⁻⁷.

Con base en esta pre-ocupación, se han desarrollado productos fitoterapéuticos que se promocionan como alternativas eficaces y más seguras⁸. Las isoflavonas son eficaces para reducir tanto la intensidad como la frecuencia de los síntomas vasomotores, y pueden ser de leve a moderadamente efectivos (45% de reducción) frente a la terapia estrogénica (95% de reducción), pero sin los dañinos efectos de estos últimos^{9,10}.

Es así como los fitoestrógenos pueden administrarse como un tratamiento de primera línea en mujeres con síntomas vasomotores en la menopausia temprana^{11,12}; a una dosis diaria de 40 a 100 mg, ya que se considera inocua y consistente con el contenido dietético de isoflavonas en los países asiáticos¹³⁻¹⁵. A su vez, se ha encontrado una relación epidemiológica entre dietas semivegetarianas y baja incidencia de enfermedades crónicas degenerativas como cáncer dependiente de hormonas, cáncer de colon, aterosclerosis y enfermedades coronarias¹⁶.

La evidencia parece indicar que las dietas ricas en fitoestrógenos^{17,18} ejercen un efecto endocrino-modulador a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal¹⁹, principalmente en presencia de bajos niveles de estrógenos endógenos; además, inhibición del crecimiento de células tumorales²⁰. Igualmente, se han descubierto propiedades antioxidantes²¹, que ejercen acción cardioprotectora al reducir la oxidación de los lípidos²².

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda con las siguientes palabras clave: soja, isoflavonas, menopausia,

fitoestrógenos, soybean, isoflavones, phytoestrogens, menopause; la búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos electrónicas Pubmed, Ovid, MDconsult, Elsevier, Interscience, EBSCO, Scopus, SciELO, ProQuest y ScienceDirect de 2000 al 2010 y libros de texto impresos; posteriormente, se limitó la búsqueda por metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (randomized clinical trials), y se buscó también otro tipo de estudios como series de casos (case series). Se incluyeron los estudios publicados, los estudios controlados con asignación al azar en las que se comparó el placebo o la no intervención con fitoestrógenos en mujeres peri o posmenopáusicas. En esta revisión se excluyeron las pruebas en las que se analizaron síntomas menopáusicos diferentes a los bochornos.

FITOSTRÓGENOS

Los fitoestrógenos^{23,24} son compuestos de origen vegetal de naturaleza no esteroídica, pero con similitudes estructurales con los estrógenos, tanto naturales (17-estradiol), como sintéticos^{25,26}. Los principales fitoestrógenos conocidos son los lignanos (enterodiol y enterolactona, secoisolariciresinol, matairesinol y ácido nordihidroguaietico), los cumestanos (coumestrol, metoxicumestrol), las isoflavonas (genisteína, daidzeína, biochanina A, gliciteína y formononetina) y derivados del resorcinol^{27,28}.

Las isoflavonas constituyen la familia de fitoestrógenos más numerosa y estudiada; estos se encuentran en todas las legumbres, aunque la fuente más abundante es la semilla de soja y algunos de sus derivados como la harina, el tofu, el miso y el licuado. Los lignanos hacen parte de los componentes de la pared celular de las plantas, de muchas frutas y cereales como la semilla de lino. Los cumestanos se encuentran en el trébol rojo y en las semillas de girasol, entre otros. La genisteína y la daidzeína son las isoflavonas más importantes de la soja²⁹.

Las isoflavonas son estrógenos débiles que actúan exclusivamente sobre el receptor estrogénico β y se comportan como un SERM natural (*Selective Estrogen Receptor*

Modulator); sustancias capaces de actuar como antagonistas o agonistas de los estrógenos, dependiendo del tejido diana, son moduladores selectivos del receptor estrogénico presentando una acción agonista estrogénica sobre el sistema óseo, sistema cardiovascular y sistema nervioso central^{30,31}; y como antagonista en la mama y el tracto genital^{32,33}.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los fitoestrógenos se clasifican como moduladores selectivos de receptores estrogénicos, presentando mayor afinidad por los receptores β ^{34,35}, esta afinidad le permite la unión al receptor estrogénico, activándolo y determinando un aumento de la transcripción³⁶; e igualmente ejercen inhibición enzimática sobre: Aromatasa, Topoisomerasa II, Kinasa ribosómica S-6, Histidinkinasa, Ornitind Descarboxilasa, Tirosinkinasa.

Se les ha documentado actividad antioxidante (disminuyendo la oxidación del LDL colesterol y actuando como antiradical)^{37,38}; además de otras acciones que incluyen varios procesos relacionados con la homeostasis celular del calcio, la agregación plaquetaria, la conjugación de hormonas sexuales y la diferenciación celular y apoptosis^{39,40}.

EFFECTIVIDAD

ANTICANCERÍGENOS

La genisteína in vitro, en líneas celulares humanas muestra efectos proliferativos (estrogénicos) y antiproliferativos (antiestrogénicos)⁴¹. En líneas celulares de cáncer de mama, receptor de estrógenos positivas, los efectos son bifásicos y dependen de la concentración; así a altas concentraciones inhibe el crecimiento celular y a bajas concentraciones lo estimula, compite con el estradiol por la unión al ER y estimula la expresión del pS2 mRNA, un marcador específico de actividad similar al estrógeno mediado por ER^{42,43}.

La genisteína y tal vez otros fitoestrógenos, inhiben el crecimiento de células tumorales⁴⁴ por intervención en la actividad de la tirosina

quinasa de los receptores del factor de crecimiento activado, la tirosina quinasa citoplasmática y las topoisomerasas de DNA, que son esenciales para la transducción de señales mitogénicas⁴⁵⁻⁷. La genisteína también inhibe la angiogénesis⁴⁸, proceso esencial para que los tumores aumenten de tamaño; además, muestran actividad antioxidante, lo que protege a las células del daño de los radicales libres, los que iniciarían el proceso del cáncer mamario⁴⁹; así se logra una reducción del riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en un 25% (RR=0,75; IC95% 0,59 a 0,95)⁵⁰.

SOBRE EL CICLO FEMENINO

Aumentan la duración del ciclo menstrual, sin alterar la ovulación ni la capacidad de fecundación⁵¹, ya que incrementan la duración de la fase folicular y reducen los niveles de LH y de FSH⁵²; además de disminuir los niveles séricos de 17- β -estradiol y progesterona en la fase lútea^{53,54}.

ESTROGÉNICOS

Los fitoestrógenos ejercen un efecto endocrino-modulador, puesto que tienen efecto a nivel del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal⁵⁵. Por lo cual, pueden producir efectos estrogénicos, con dosis de 45 mg de isoflavonas, modificando el ciclo menstrual de mujeres premenopáusicas sanas y prolongando la duración del ciclo⁵⁶.

SOBRE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES

Se han mostrado como una alternativa no hormonal dada su eficacia en la eliminación de la sintomatología climatérica^{57,58}, especialmente su síntoma principal, los sofocos⁵⁹. Esto es mediado por una acción agonista estrogénica a nivel del centro termorregulador en el hipotálamo⁶⁰.

EFFECTO POSITIVO SOBRE LA DENSIDAD ÓSEA

Las isoflavonas promueven el almacenamiento de calcio⁶¹⁻³, favorecen la disminución de la excreción de calcio⁶⁴ debido al bajo contenido de aminoácidos sulfurados en la soja; y aumento de la densidad ósea^{65,66},

debido a la acción de la genisteína y daidzeína sobre osteoblastos y osteoclastos, en el sentido de estimular a los primeros e inhibir a los segundos⁶⁷.

HIPOCOLESTEROLÉMICOS

Reducen las concentraciones plasmáticas de colesterol total (28%), colesterol-LDL (30%) y colesterol VLDL, así como aumento en los niveles de colesterol HDL (30%)^{68,69}; e igualmente el beneficioso reductor del colesterol se debe al aumento en la excreción fecal de ácidos biliares y a la alteración en la síntesis de los mimos⁷⁰, como también al incremento en la secreción hepática del colesterol y disminución de la actividad enzimática de la 7- α -hidroxilasa⁷¹⁻³.

OTROS USOS

Se ha descubierto cierta utilidad en el tratamiento profiláctico de la migraña menstrual⁷⁴ y la mastalgia cíclica^{75,76}.

CONCLUSIONES

Basado en la literatura consultada, se puede concluir que los fitoestrógenos ofrecen una adecuada terapéutica natural para mejorar la calidad de vida de la mujer menopáusica^{77,78}. Además, no poseen los efectos secundarios (sangrados, trombogénesis, efectos nulos o mínimos en mama) de importancia, respecto a la terapéutica hormonal sustitutiva convencional^{79,80}. También es posible su uso en la profilaxis de ciertos cánceres ginecológicos hormono-dependientes como el de mama, endometrio y ovario^{81,82}.

Se considera que el consumo de 40 a 100 mg de isoflavonas diarios es una dosis segura y suficiente para el cumplimiento de su función en la salud femenina⁸³. Al mismo tiempo, estas ofrecen numerosos beneficiosos terapéuticos en diferentes enfermedades crónicas⁸⁴⁻⁶.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Robinson G. Cross-cultural perspectives on menopause. *J Nerv Ment Dis* 1996;184(8):453-8.
2. Blumel JE, Castelo-Branco C, Binfa L, et al. Quality of life after the menopause: a population study. *Maturitas* 2000;34:17-23.
3. Menopause and Hormone Therapy (HT): Collaborative Decision- Making and Management. Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI);2005.
4. Treatment of menopause associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. National Guideline Clearinghouse. Jan 2004.
5. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/ progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
6. Lopez MT. El papel de las plantas medicinales en el tratamiento de la menopausia. *Offarm* 2003 Nov; 22(10):112-6.
7. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52.
8. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake and hot flashes in Japanese women. *Am J Epidemiol* 2001;153:790-3.
9. Vincent A, Fitzpatrick LA. *Mayo Clin Proc* 2000;75(11):1174-84 Abstract
10. Paul R. Gordon et al. *Menopause* 2006; 13; 4: 565-575.
11. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
12. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vagina epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2009;16:301-6.
13. Barnes S. Phyto-estrogens and osteoporosis: what is a safe dose? *Br J Nutr* 2003;89:101-8.
14. Wilcox G. The effect of soy menopausal symptoms. *Internat Congr on the Menopause*. 1996.
15. Rosas MR. Soja. Nueva Terapéutica de tradición asiática. *Offarm* 2006;25(2):80-6.
16. Manzur, W., and Adlercreutz, H.. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. *Naturally occurring oestrogens in food. Pure & Appl. Chem.* 1998;70(9):1759-76.
17. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002;42:173-85.

18. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007;87:1243-9.
19. Stechell, K. and Cassidy, A.. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J. of Nutrition* 1999;129:758-67.
20. Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S.. Phytoestrogens. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998;83(2):297-303.
21. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two year randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3068-75.
22. Stechell, K.. Soy Isoflavones. Benefits and risks from nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *J. Am. College of Nutr* 2001;20:354S-62S.
23. Navarro MC, Beltrán E. Fitoestrógenos: posibilidades terapéuticas. *Rev Fitoterapia* 2000;1(3):165-80.
24. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2223-35.
25. Navarro MC, Beltrán E. Fitoestrógenos: posibilidades terapéuticas. *Rev Fitoterapia* 2000;1(3):165-80.
26. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Clinical review 97: Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(7):2223-35.
27. Zampieron E. Phytoestrogens: A Plant Defensive Strategy?. *Journal of Naturopathic Medicine* 1997;2(1).
28. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2002;137:805-13.
29. Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1459-65.
30. Cline JM, Paschold JC, Anthony MS, Obasanjo IO, Adams MR. Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogens on vaginal cytology in surgically postmenopausal macaques. *Fertil Steril* 1996;65:1031-5.
31. Dewell A, Hollenbeck CB, Brucen B. The effects of soyderived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:118-21.
32. Baker VI, Leitman D, Jaffe RB. Selective estrogens receptor modulators in reproductive medicine and biology. *Obst Gynecol Surgery* 2000;55(Suppl):S21-47.
33. IV Symposium Internacional de Ginecología Endocrinológica y Menopausia (SIGEM). Madrid 2001.
34. Kenneth D.R., Setchell, Cassidy Aedin. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J.Nutr* 1999;129:758S. 767S.
35. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;91:6-11.
36. Kuiper GJM, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemical and phytoestrogens with estrogen receptor B. *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
37. Mitchell JH, Gardner PT, McPhail DB, Morrice PC, Collins AR, Duthie GG. Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems. *Arch Biochem Biophys* 1998;360:142-8.
38. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. *J Nutr* 2000;130:662S-3S.
39. Gooderham MH, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996;126:2000-6.
40. Kurzer MS. Hormonal effects of soy isoflavones: studies in premenopausal and postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130:660S-1S.
41. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoides in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997;46:169-79.
42. Head K. In: Pizzorno JE Jr, Murray M, eds. *Textbook Of Natural Medicine*. Soy isoflavones and other constituents. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999:953-65.
43. Mishra S, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:S66-70.
44. Warren MP, Shortle B, Domínguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2002;16:441-8.
45. Murkies, A., Wilcox, G. and Davis, S.. Phytoestrogens. *J. of Clin. Endocrinology & Metabolism* 1998;83(2):297-303.
46. Manzur W., Adlercreutz H. Natural and anthropogenic environmental oestrogens: the scientific basis for risk assessment. *Naturally occurring oestrogens in food*. *Pure & Appl. Chem* 1998;70(9):1759-76.
47. Kayisli UA, Aksu CA, Berkkanoglu M, Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5539-44.
48. Hunter DJ, Spiegelman D, Adami HO, et al. Cohort studies of fat intake and risk of breast cancer a pooled analysis. *N Eng J Med* 1996;334(6):365-1.
49. Hasler, Clare, M.. Phytoestrogens and Breast Cancer. *Proc. Amer. Assoc. Cancer Res.* 39. 1998.

50. Qin L, Xu J, Wang P, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a metaanalysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol* 2006;52:428-36.
51. Whitten PL, Naftolin F. Reproductive actions of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:667-90.
52. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994;60:333-40.
53. Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, et al. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer* 2000;82:1879-86.
54. Lu LJ, Anderson KE, Grady J. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer epidemiology. Biomarkers and prevention* 1996;5:63-70.
55. Stechell, K. and Cassidy, A.. Dietary Isoflavones: Biological Effects and Relevance to Human Health. *J. of Nutrition* 1999;129:758-67.
56. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MHG. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959;171:1627-36.
57. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002;42:173-85.
58. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract in postmenopausal women. *Menopause* 2000;2:236-42.
59. Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogens. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:101-11.
60. Kessel B. Alternatives to estrogen for menopausal women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:38-44.
61. Arjmandi BH, Khalil DA, Hollis BW. Ipriflavone, a synthetic phytoestrogen, enhances intestinal calcium transport in vitro. *Calcif Tissue Int* 2000;67(3):225-9.
62. Mei J, Yeung S, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5217-21.
63. Choi EM, Suh KS, Kim YS, Choue RW, Koo SJ. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Phytochemistry*. 2001; 56:733-9.
64. Messina M., Messina V. Soyfood, soybean isoflavones, and bone health: a brief overview. *Journal of Renal Nutrition* 2000;10(2).
65. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990;12:1-5.
66. Ho SC. Body measurements, bone mass and fractures- does the East differ from the West? *Clin Orthop Relat Res* 1996;323:75-80.
67. Sugimoto E, Yamaguchi M. Stimulatory effect of Daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:471-5.
68. Whitehead M: Treatments for menopausal and postmenopausal problems: present and future. *Bailliere's Clin Obstet Gynecol* 1996; 10(3):515-30.
69. Wangen, K.E., Duncan, A., Xu, X., and Kurzer, M.. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr* 2001;73:225-31.
70. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333:276-82.
71. Brouns, F. Soya isoflavones: a new and promising ingredient for the health foods sector. *J. Agri. Food Chem* 2002;35:187-93.
72. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes Jr CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting reproductive system of peripubertal Rhesus monkeys. *J Nutr* 1996;126:43-50.
73. Hirose N, Inoue T, Nishihara K, Sugano M, Akimoto K, Shimizu S, Yamada H. Inhibition of cholesterol absorption and synthesis in rats by sesamin. *J Lipid Res* 1991;32:629-38.
74. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002;56:283-8.
75. McFayden IJ, Chetty U, Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Stanley E, Miller WR. A randomized double blind cross over trial of soya protein for the treatment of cyclical breast pain. *The Breast* 2000;9:271
76. Vera, Saettler, Szuck. Mastalgia, Guideline breast disease comity, society of obstetricians and gynecologist of Canada. *SOGC Clinical Practice Guideline* 2006;170.
77. Wilcox G. The effect of soy menopausal symptoms. *Internat Congr on the Menopause*. 1996.
78. Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 386-92.
79. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9:238-42.

80. Ingram D, Sanders K, Kolibaba M, et al. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *The Lancet*. 1997;350:990-4.
81. Rose DP, Boyer AP, Winder EL. International comparison of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon per capita fast consumption. *Cancer* 1986;58:2363-71.
82. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, et al. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:901-6.
83. Barnes S. Phyto-estrogens and osteoporosis: what is a safe dose? *Br J Nutr* 2003;89:101-8.
84. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(8):3068-75.
85. Dalais FS et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal woman. *Climacteric*, 1:124-129, 1998.
86. Lephart ED, Setchell KDR, Lunda TD. Phytoestrogens: hormonal action and brain plasticity. *Brain Res Bull* 2005;65:193-8.