Revista

SUMARIO	
Editorial	3
La sumidad florida del espino blanco en terapéutica cardiovascular Ernesto Dalli Peydró	5
Interés terapéutico de los fitoestrógenos en ginecología: una revisión de las evidencias Estanislao Beltrán Montalbán	23
El uso del sen durante el embarazo y la lactancia Miguel A. Morales Jorge Díaz Claudia Barrientos Luis I. Bachiller Héctor Figueroa	41
Legislación en Iberoamérica sobre fitofármacos y productos naturales medicinales Mildred García-González Salvador Cañigueral Mahabir Gubta	53
Comunicaciones breves	65
Ministerio de Sanidad y Consumo: lista de plantas tóxicas	69
Directiva del Parlamento Europeo y del Consejo sobre medicamentos tradicionales a base de plantas	79
Hemeroteca Ester Risco Rodríguez	87
Biblioteca	95
Reseña de congresos	97
Congresos, reuniones, actividades	99
Sociedad Española de Fitoterapia	103
Instrucciones para los autores	105
Librería de Fitoterapia	109









FIGURA 1. Fruto de soia. Foto: Martin Wall.

Interés terapéutico de los fitoestrógenos en ginecología: una revisión de las evidencias

Abstract

Phytoestrogens, compounds of plant origin with estrogenic, enzime inhibition and antioxidant effects, have been considered as an alternative treatment for the consequences of menopause, and also for some other gynecologic pathologies. In the present paper, an updated review of the published evidences about its possible usefulness in the clinical practice is presented.

Key words

Phytoestrogens, isoflavones, menopause, vegetative symptoms, osteoporosis, cardiovascular risk.

Estanislao Beltrán Montalbán

Resumen

Los fitoestrógenos, sustancias de origen vegetal con efectos estrogénicos, de inhibición enzimática y antioxidantes, entre otros, se han barajado como una alternativa de tratamiento para los diversos problemas que comporta la menopausia, así como para algunas otras patologías ginecológicas. En el presente trabajo se realiza una revisión de las evidencias publicadas hasta la fecha acerca de su posible utilidad en la práctica clínica.

Palabras clave

Fitoestrógenos, isoflavonas, menopausia, síntomas vegetativos, osteoporosis, riesgo cardiovascular.

Fuente: www.fitoterapia.net



Los fitoestrógenos (FE) se definen como una serie de compuestos de naturaleza no esteroídica, procedentes de distintas especies vegetales y/o de la conversión metabólica de sus precursores, que presentan actividad estrogénica. Existen cuatro clases químicas principales de fitoestrógenos: isoflavonas, lignanos, cumestanos y derivados del resorcinol (FIGURA 2). Son las isoflavonas las que en el momento actual ofrecen un mayor interés en cuanto a su posible utilización en la clínica, y a ellas limitaremos nuestra exposición.

Acciones farmacológicas y mecanismos de acción de las isoflavonas

Las isoflavonas se unen a los receptores estrogénicos dando lugar a la formación de un complejo ligando-receptor capaz de inducir la actividad transcripcional correspondiente. Sin embargo, su afinidad es notablemente menor que la del estracuantía hacia los del tipo beta (1/3 de la del E_2), lo que en principio condiciona una mayor acción de las isoflavonas en aquellos tejidos en que los receptores beta están presentes en cantidades relevantes, tales como sistema nervioso central, hueso y pared vascular (TABLAS 1 Y 2). Pero también pueden actuar por otros mecanis-

diol (E₂), siendo muy baja hacia los receptores alfa

 $(1/10^2-10^4)$ con respecto a la del E₂), y de mayor

Pero también pueden actuar por otros mecanismos no mediados por los receptores estrogénicos, entre los que destaca la inhibición de numerosos enzimas, como las tirosinkinasas, aromatasa, 5α -reductasa, 17β -hidroxidehidrogenasa, colesterol 7β -hidroxilasa y otras, implicados en numerosos procesos (proliferación y diferenciación celular, agregación plaquetaria, actividad osteoclástica, metabolismo esteroídico, metabolismo lipídico, etc.). Además, presentan propieda-

1. Isoflavonas

Daidzeína

2. Lignanos

Secoisolaricirresinol

3. Cumestanos

Cumestrol

4. Derivados del resorcinol

Resveratrol

FIGURA 2. Tipos de fitoestrógenos, con un ejemplo de cada uno de ellos.

Fuente: www.fitoterapia.net



	RECEPTOR α	RECEPTOR β
Genisteína	1/10 ² - 1/10 ⁴	1/3
17β-estradiol	1	1

TABLA 1. Afinidad de la genisteína hacia los receptores estrogénicos alfa y beta.

LOCALIZACIÓN DE RECEPTORES ESTROGÉNICOS				
RECEPTOR α	RECEPTOR β			
SNC	SNC			
Mama	Hueso			
Endometrio	Pared vascular			
Hígado	Tracto urogenital			

TABLA 2. Localización preferente de los receptores estrogénicos.

des antioxidantes, inhiben la agregación plaquetaria, o actúan sobre la síntesis de óxido nítrico, entre otras acciones.

Usos terapéuticos en Ginecología

Como consecuencia de los mecanismos de acción expuestos, las isoflavonas producen una serie de efectos que pueden resultar útiles en la clínica ginecológica. El aspecto de mayor valor práctico reside en el tratamiento de la menopausia y sus problemas, que ocupará la mayor parte de la presente exposición, si bien existen algunas otras posibles aplicaciones hasta la fecha menos desarrolladas, que serán citadas brevemente al final de la misma. Los usos terapéuticos de las isoflavonas en ginecología son los siguientes:

Sintomatología menopáusica:

- Sofocos.
- Síntomas derivados de la atrofia genital menopáusica.

Osteoporosis postmenopáusica.

Reducción del riesgo cardiovascular.

Otros usos de las isoflavonas en Ginecología:

- Migraña menstrual.
- Mastalgia cíclica.
- Profilaxis de ciertos cánceres hormonodependientes (mama, endometrio, ovario).

Isoflavonas y menopausia

La deprivación estrogénica que comporta el cese de la función ovárica con la llegada de la menopausia trae consigo una serie de consecuencias para la salud de la mujer: aparte de los síntomas neurovegetativos, los derivados de la atrofia genital o las molestias osteoarticulares, en esta fase se produce una aceleración de la pérdida ósea fisiológica, y aumentan las probabilidades de desarrollo de enfermedad cardiaca coronaria al desaparecer los efectos protectores de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular, entre otros problemas.

Para el tratamiento de los mismos, desde hace décadas vienen utilizándose con éxito los estrógenos, solos o en combinación con gestágenos, en lo que se ha denominado terapéutica hormonal sustitutiva (THS). Sin embargo, y a pesar de su indudable eficacia, los índices de seguimiento del tratamiento son relativamente bajos por parte de las pacientes: muchas de ellas renuncian a comenzarlo, y una proporción muy elevada lo abandonan pronto. En este fenómeno influyen de manera decisiva diversos factores: percepción de la menopausia y sus molestias como un hecho natural, miedo a los posibles efectos secundarios del tratamiento, temor a que el mismo pudiera producir cáncer, y en fin, la consideración del THS como una manipulación farmacológica de seguridad incierta. Sobre este panorama, la repercusión en los medios de la reciente interrupción de uno de los brazos del estudio Women's Health Initiative Trial (WHI), o el impacto del Million Women Study, o los últimos mensajes de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, por ejemplo, están conduciendo a un reforzamiento más que notable en la búsqueda de alternativas terapéuticas en este campo.

En este contexto, los fitoestrógenos se han barajado como una posible alternativa de tratamiento, mejor aceptados en tanto que percibidos por las usuarias como más "naturales" y por tanto más seguros, en un paralelismo genérico conceptual no siempre acertado.

Sintomatología menopáusica

Los síntomas vasomotores constituyen el principal motivo de queja de las mujeres menopáusicas



FIGURA 2. Semillas de soja en germinación.

en los países occidentales, con una incidencia que oscila alrededor del 70-80% de las mismas (1), lo que contrasta con las cifras comunicadas en el extremo Oriente (14-18%) (2, 3). En parte se ha intentado explicar estas diferencias por los distintos hábitos alimentarios de ambas poblaciones, y concretamente por el contenido en fitoestrógenos de las respectivas dietas típicas: así, mientras se estima un consumo medio de genisteína de unos 20-80 mg/día en los países asiáticos, en los EEUU la ingesta oscila entre 1 y 3 mg/día (4). Ciertamente, en la percepción subjetiva de los síntomas de la menopausia intervienen factores socioculturales, educacionales y psicológicos diversos que con toda seguridad juegan un papel muy importante en este caso, pero también los efectos estrogénicos de las isoflavonas ingeridas en la dieta pueden ayudar a explicar la menor intensidad sintomática de las mujeres orientales.

Hasta el momento presente se dispone de más de una veintena de ensayos clínicos aleatorizados que exploran la eficacia de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vasomotores en la menopausia. Los diseños de los mismos son muy variados, así como los criterios de inclusión de las pacientes, la severidad de los síntomas y la forma de recogida de datos; también son diferentes el tipo de fitoestrógeno utilizado, las dosis y modos de administración, así como el tiempo de exposición, etc., hechos todos ellos que en cierto modo condicionan el que los resultados no sean del todo concordantes ni fáciles de sintetizar.

Según los ensayos disponibles hasta la fecha, con el uso de dosis de isoflavonas en el rango de los 34 a los 100 mg/día, se obtienen mejorías sintomáticas en forma de una reducción en el número de sofocos diarios, que oscila entre un 30 y un 60% aproximadamente. Es importante constatar que en casi todos los estudios también el grupo c o n t rol muestra un alivio de los síntomas. expresión de un claro -y por otra parte conocidoefecto placebo, pero que generalmente es de menor cuantía (entre el 20 y el 36%) que la observada en el grupo tratado. En ningún caso dejó de apreciarse una mejoría de los síntomas a lo largo del ensayo, lo que, sin perjuicio de los efectos de los fitoestrógenos, en parte podría también ser debido a la tendencia natural de los bochornos a mejorar con el paso del tiempo. En muchos ensavos (5-17) las diferencias encontradas entre el grupo de tratamiento y el grupo placebo no resultaron significativas; probablemente en algunos casos el propio diseño del estudio haya condicionado este resultado (poco número de pacientes, escasez de síntomas requeridos para la inclusión en el estudio, etc.). En otra serie de ensayos (18-²⁴⁾, sin embargo (TABLA 3), los efectos positivos de los fitoestrógenos alcanzan sin duda significación estadística, si bien los niveles de mejoría no llegan a igualarse a los obtenidos con el tratamiento hormonal sustitutivo clásico a base de estrógenos.

Por lo que respecta a los síntomas derivados de la atrofia genital menopáusica, las más bien escasas referencias específicas de la literatura, no resultan del todo coincidentes: si bien algunos estudios describen mejorías en cuanto a la sequedad vaginal con las isoflavonas ^(9, 25, 26), otros ⁽¹⁸⁾ no aprecian efectos relevantes o diferentes a los observados con placebo ⁽¹⁰⁾. Y otro estudio ⁽⁵⁾, aún hallando ciertas mejorías subjetivas en sínto-



Autor/es(cita)	Diseño ensayo	Duración	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Albertazzi et al. (18)	Aleatorizado, doble ciego,controla do con placebo.	12 semanas	104	Polvo de soja con 76 mg/día de isoflavonas o placebo	Reducción 45% de sofocos en grupo de soja; reducción 30% grupo placebop<0,001 entre grupos.
Washburn et al. (19)	Aleatorizado, doble ciego, cruzado, controlado con placebo,	18 semanas	51	34 mg/día isoflavonas de soja en una dosis, o divididas en dos dosis diarias, o placebo	Reducción no significativa de número de sofocos, pero significativa de su intensidad en los grupos de isoflavonas (p<0,001).
Scambia et al. (20)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	6 semanas	39	Tabletas con 50 mg de isoflavonas de soja o placebo	Reducción 45% de sofocos en grupo de soja, reducción 25% grupo placebo p<0,001 entre grupos.
Upmalis et al. (21)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	12 semanas	177	Tabletas con 50 mg de isoflavonas de soja o placebo	Reducción 28% de sofocos en grupo de soja, reducción 19% grupo placebop<0,07 entre grupos.
Han et al. (22)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	16 semanas	80	Tabletas con 100 mg de isoflavonas de soja o placebo	Reducción 27% de sofocos en grupo de soja, no mejora en grupo placebop<0,01 entre grupos.
Drapier-Faure et al. (23)	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	16 semanas	75	Tabletas con 70 mg de isoflavonas de soja o placebo	Reducción 61% de sofocos en grupo de soja, reducción 21% grupo placebop=0,01 entre grupos
van de Weijer et al. ⁽²⁴⁾	Aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	12 semanas	30	Tabletas con 80 mg de isoflavonas de trébol rojo o placebo	Reducción 44% de sofocos en grupo de isoflavonas, no mejora en grupo placebop<0,01 entre grupos

TABLA 3. Efectos de las isoflavonas sobre los síntomas vegetativos.

mas como frecuencia/urgencia urinaria, vaginitis y dispareunia, tampoco encontró diferencias con valor estadístico al comparar los datos entre el grupo de soja y el grupo control.

Un aspecto muy importante es el de los posibles efectos de los fitoestrógenos, en su cualidad de agonistas estrogénicos, sobre el endometrio. Los diversos ensayos realizados han podido demostrar la ausencia de efectos proliferativos endometriales de las isoflavonas, evaluados mediante la determinación ultrasónica del grosor endometrial (7, 12, 20, 21), o bien mediante técnicas histeroscópicas o histológicas (11, 27, 28), lo que está de acuerdo con la experiencia clínica de ausencia de sangrados en las pacientes bajo tratamiento con estas sustancias.

Acerca de la posible mejoría de otros síntomas menopáusicos con el uso de fitoestrógenos, los resultados de los diversos ensayos son mixtos: o bien no se han objetivado cambios, o bien las eventuales mejorías no resultaron significativas, salvo en aspectos puntuales; tan solo en un ensayo aislado ⁽²²⁾ se han descrito efectos positivos con significación estadística respecto al placebo sobre todos y cada uno de los ítems del índice de Kupperman.

Osteoporosis postmenopáusica

Con la menopausia desaparece el efecto osteoprotector de los estrógenos, lo que comporta una alteración del equilibrio entre la formación y la reabsorción ósea en beneficio de esta última, y la



aparición en muchas pacientes de fenómenos de osteopenia/osteoporosis con el incremento subsiguiente del riesgo de fracturas.

Existen notables diferencias en cuanto a las tasas de osteoporosis y fracturas osteoporóticas en función de las distintas áreas geográficas, con una menor incidencia (entre 1/3 y 1/5) en las mujeres asiáticas que en las occidentales (29-31). En este hecho seguramente intervienen diversos factores, como el hábito corporal (las asiáticas tienen el cuello femoral más corto y por tanto menos susceptible de fracturarse), factores hereditarios, estilo de vida, ejercicio, y factores dietéticos entre otros. Entre estos últimos, las diferencias en los hábitos de consumo de alimentos vegetales ricos en fitoestrógenos podrían explicar, al menos en parte, las desigualdades geográficas que acabamos de citar.

Estudios realizados in vitro han podido demostrar cómo las isoflavonas aisladas incrementan la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como la síntesis de colágeno en cultivos tisulares, acción que es inhibida al añadir al medio tamoxifeno, un antiestrógeno (32). La adición de las isoflavonas genisteína y daidzeína al medio de cultivo de hueso femoral de rata, tuvo un efecto anabólico sobre el hueso, a juzgar por el aumento en el contenido óseo de calcio y fosfatasa alcalina (33). Estas acciones parecen estar mediadas por la acción de las isoflavonas sobre los receptores estrogénicos beta de los osteoblastos (34). Con respecto a la reabsorción ósea, en estudios sobre cultivo de osteoclastos de rata, al añadir genisteína se apreció una inhibición del reclutamiento osteoclástico y de su actividad (35); idénticos resultados se obtuvieron mediante la adición de daidzeína a un cultivo de células óseas de origen porcino (36). Probablemente estos efectos se deben al incremento de la producción osteoblástica de osteoprotegerina producido por las isoflavonas (37, 38).

También en estudios realizados *in vivo* sobre animales de experimentación han podido comprobarse efectos positivos de los fitoestrógenos sobre el hueso. La suplementación dietética con soja conteniendo isoflavonas previno la pérdida ósea en ratas post-ovariectomía ^(39, 40). Este efec-

to de las isoflavonas resultó ser dosis-dependiente (41). Sin embargo, las isoflavonas resultaron menos eficaces que los estrógenos para mantener la masa ósea tras la ovariectomía en ratas (42, ⁴³⁾. Por otra parte, y del mismo modo que se apuntaba en los estudios in vitro, hay algunas evidencias de una acción anabolizante de las isoflavonas sobre el hueso. Así, administrando genisteína o proteína de soja intacta a ratas ovariectomizadas, se observó un aumento del número de osteoblastos y de su actividad formadora de hueso, sin apreciarse efectos sobre la reabsorción ósea medida por el número de osteoclastos o los niveles de piridinolinas urinarias (44). Del mismo modo, ratas ovariectomizadas a las que se administró genisteína mostraron una recuperación parcial de la masa ósea en comparación con los controles. Y los cambios histomorfológicos tras la ovariectomía (volumen óseo, grosor trabecular, espaciado entre las trabéculas) se restauraron a los niveles normales en el grupo de animales tratados (45). Sin embargo, la suplementación dietética con isoflavonas (35-40 mg/día), no previno la pérdida ósea tras la ovariectomía en monas, y solo hubo cambios transitorios y de poca relevancia sobre los marcadores de recambio óseo (46), lo que quizá sea expresión de diferencias interespecies en la respuesta a las isoflavonas.

En humanos, los numerosos estudios disponibles basados en cuestionarios o encuestas dietéticas, ofrecen resultados ocasionalmente contradictorios, pero en conjunto la mayoría muestran efectos positivos de la dieta rica en isoflavonas sobre el hueso. Sin embargo, este tipo de estudios no permite sino una estimación aproximada de la ingesta de isoflavonas, y por tanto su fiabilidad real podría ser puesta en duda. Distinto es el caso de los ensayos clínicos en los que se administran cantidades conocidas de fitoestrógenos, poniéndolos en relación con diversos parámetros óseos y permitiendo así obtener conclusiones más fiablas

En este sentido, y por lo que respecta a los parámetros bioquímicos de recambio óseo (TABLA 4), casi todos los ensayos clínicos publicados hasta la fecha encuentran una reducción en cuanto a las tasas de los diversos marcadores de reabsorción (47-55). Tan solo un estudio, realizado sobre un



Autor/es (cita)	Nº pacientes	Duración	Tratamiento	Resultados
Pansini et al. (47)	40	12 semanas	Soja 60 mg isoflavonas/ placebo	Reducción 10% uDpyr (p<0,05)Reducción 24% uNtx (p<0,001)
Wangen et al. (48)	17	12 semanas	Proteína soja con 8/65/130 mg/día isoflavonas	No cambios uDpyr ni uCtx
Arjmandi et al. (49)	44	12 semanas	Proteína soja 90 mg/día isoflavonas/ placebo	Reducción significativa uDpyr
Scheiber et al. (50)	42	12 semanas	Soja 60 mg/día isoflavonas (estudio abierto)	Reducción 13,9% uNtx (p<0,02)
Teramoto et al. (51)	26	16 semanas	Soja 40 mg/día isoflavonas/ placebo	Reducción uDpyr (p=0,05)
Uesugi et al. (52)	23	4 semanas	Cápsulas soja 6,81 mg/día isoflavonas/ placebo	Reducción significativa uPyr y uDpyr
Morabito et al. (53)	90	1 año	Genisteína 54 mg/día/ THS/ placebo	Reducción uPyr y uDpyr (p<0,001)
Uesugi et al. (54)	22	12 semanas	Cápsulas soja 61,8 mg/día isoflavonas/ placebo	Reducción uPyr y uDpyr (p=0,01)
Arjmandi et al. (55)	71	12 semanas	Proteína soja 88 mg/día isoflavonas/ placebo	Reducción uDpyr (p<0,01)

uDpyr: desoxipiridinolinas urinarias uPvr: piridinolinas urinarias

uNtx: N-telopéptidos urinarios del colágeno tipo I

uCtx: telopéptido carboxiterminal urinario del colágeno tipo I

TABLA 4. Efectos de las isoflavonas sobre los marcadores de reabsorción ósea en ensayos clínicos sobre mujeres postmenopáusicas.

número muy reducido de pacientes, no encontró dichas diferencias entre grupos de menopáusicas sometidas a un alto o bajo aporte de isoflavonas, o a placebo (48).

Al respecto de los marcadores de formación ósea (TABLA 5), los datos disponibles, aún no siendo del todo homogéneos, parecen indicar una cierta acción estimulante de la misma, a juzgar por los niveles incrementados de osteocalcina e IGF1 generalmente observados. Como dato de interés, uno de los ensayos citados ⁽⁵⁶⁾, encontró un aumento significativo de las concentraciones de osteocalcina en el grupo de pacientes tratadas con soja con respecto a las tratadas con THS o con placebo.

Por lo que respecta a la repercusión sobre la densidad mineral ósea (DMO), la situación es parecida: la mayoría de las publicaciones basadas sobre cuestionarios dietéticos comunican una relación positiva entre el consumo de soja/ isoflavonas con la DMO, sobre todo en los grupos de mayor ingesta ⁽⁵⁷⁻⁶⁵⁾, pero no existe unanimidad en los hallazgos. Y tampoco los ensayos clínicos disponibles hasta la fecha ofrecen resultados homogéneos: si bien algunos de ellos encuentran efectos positivos (en el sentido de un incremento discreto de la densidad mineral de frenar la pérdida observada en el grupo control), otros estudios no aprecian mejorías significativas ^(6, 53, 56, 66-70) (TABLA 6).

Probablemente la explicación a la falta de homogeneidad de los hallazgos en relación con este tema esté en el diverso diseño de los estudios publicados, el tipo de preparado utilizado o la edad de los sujetos y el tiempo transcurrido desde la menopausia, entre otros. Y de una manera muy importante, la duración de los ensayos es



Autor/es (cita)	N° pacientes	Duración	Tratamiento	Resultados
Wangen et al. (48)	17	12 semanas	Proteína soja con 8/65/130 mg/día isoflavonas	Aumento de OC, FAo y IFG1 en los tres grupos con respecto a linea de base. Pero tendencia a disminuir la OC, FAo y IFG1 en el grupo de alta ingesta respecto al control. Cambios de poca magnitud.
Arjmandi et al. (49)	44	12 semanas	Proteína soja 90 mg/día isoflavonas/ placebo	Incremento significativo de IGF1. No cambios en FAo
Scheiber et al. (50)	42	12 semanas	Soja 60 mg/día isoflavonas (estudio abierto)	Incremento (10,3%) de OC (p<0,02). No cambios en FAo.
Morabito et al. (53)	90	1 año	Genisteína 54 mg/día/ THS/ placebo	Incremento FAo y OC (p<0,05)
Chiechi et al. (56)	187	24 semanas	Suplemento dietético soja/ THS/ placebo	Incremento significativo OC
Arjmandi et al. (55)	71	12 semanas	Proteína soja 88 mg/día isoflavonas/ placebo	Incremento IGF1 (p<0,0001)

OC: osteocalcina

FAo: fosfatasa alcalina óseal FG1: insulin growth factor tipo 1

TABLA 5. Efectos de las isoflavonas sobre los marcadores de formación ósea en ensayos clínicos sobre mujeres postmenopáusicas.

crítica, puesto que, mientras es posible apreciar diferencias en los marcadores del metabolismo óseo con relativa prontitud, la DMO tarda mucho más tiempo en modificarse, y por tanto, requiere de periodos largos de estudio para poder ser evidenciada.

En todo caso, y comparativamente, la eficacia de las isoflavonas para frenar la pérdida ósea postmenopáusica en comparación con otras medidas terapéuticas (bifosfonatos, THS, raloxifeno, tibolona) parece limitada, y desde luego hasta el momento no se dispone todavía de los necesarios ensayos clínicos que puedan ofrecer luz sobre la cuestión más relevante acerca del tema, esto es, si la soja o sus derivados pueden ayudar a reducir efectivamente el riesgo de fracturas en la práctica clínica.

Riesgo cardiovascular

La morbimortalidad cardiovascular asciende bruscamente en las mujeres tras la menopausia hasta convertirse en una de las principales causas de muerte en los países occidentales, habiéndose barajado la cesación del papel protector de los estrógenos como una de las posibles causas de este hecho.

Por otra parte, existen ciertas evidencias que parecen asociar los fitoestrógenos de la dieta con efectos globalmente beneficiosos sobre el sistema cardiovascular, y que podrían ayudar a explicar la menor incidencia de enfermedades cardiovasculares observadas en la población asiática y en los individuos de hábitos vegetarianos ⁽⁷¹⁾.

Así, en trabajos de experimentación animal sobre primates, la suplementación dietética con proteína de soja rica en isoflavonas consiguió una reducción de valores de colesterol total, LDLc y VLDLc, así como un incremento del HDLc, de mayor cuantía en las hembras ^(72, 73); también la suplementación con proteína de soja conteniendo isoflavonas en monos sometidos a una dieta aterogénica, previno el desarrollo de lesiones de aterosclerosis coronaria ⁽⁷⁴⁾. Otros investigadores compararon los efectos de las isoflavonas con los de los estrógenos en monas ovariectomizadas: tras 3 años de tratamiento, aparte de una reduc-



Autor/es (cita)	N° pacientes	Duración	Tratamiento	Resultados
Potter et al. (66)	66	24 semanas	Isoflavonas 55 mg/ 90 mg/ día/ placebo	Incremento (2,2%) en DMO lumbar en grupo de 90 mg/dia de isoflavonas (p<0,05 VS placebo). No cambios en DMO fémur.
Dalais et al. ⁽⁶⁾	45	12 semanas	45 g/día polvo soja/ lino/ trigo	No cambios en la DMO total. Incremento (5,2%) en el CMO en el grupo de soja (p=0,03)
Alekel et al. (67)	69	24 semanas	Isoflavonas de soja 40 mg/80 mg/día/ placebo	No cambios en DMO y CMO lumbar en grupo de 80 mg/día de isoflavonas, pero pérdida significativa de DMO y CMO en grupo placebo (p=0,01) y perdida mínima no significativa en grupo de 40 mg/día de isoflavonas.
Gallagher et al. (68)	65	36 semanas	Soja con 0/52/96 mg/día de isoflavonas	No cambios en DMO lumbar ni femoral.
Clifton-Bligh et al. (69)	46	24 semanas	lsoflavonas de trébol rojo 25 mg/ 57 mg/ 85 mg/día	Incremento DMO en radio proximal a partir de 57 mg/dia (p<0,02)
Morabito et al. (53)	90	1 año	Genisteína 54 mg/día/ THS/ placebo	Incremento DMO grupo de genisteina: 3,6% fémur, 3% lumbar (p<0,001)Incremento DMO grupo de THS: 2,4% fémur, 3,8% lumbar.
Lydeking-Olsen et al.	89	1 año	Leche de soja con isoflavonas <1 mg/ 85 mg/día/ progesterona	Incremento no significativo (1,1% y 2,2%) de la DMO y CMO lumbar en el grupo de 85 mg/día de isoflavonas, pero pérdida del 4,2% y 4,3% respectivamente en el grupo control.Cambios no significativos en DMO femoral.
Chiechi et al. (56)	187	24 semanas	Suplemento dietético soja/ THS/ placebo	No mejoría significativa de la DMO en ningún grupo, pero el grupo de soja y el de THS mostraron una menor pérdida en la densidad trabecular, y el grupo de soja presentó un discreto aumento en la densidad cortical.

DMO: densidad mineral ósea CMO: contenido mineral óseo

TABLA 6. Efectos de las isoflavonas sobre las medidas densitométricas en ensayos clínicos sobre mujeres menopáusicas.

ción en los niveles de colesterol en ambos grupos de tratamiento, un aumento en los triglicéridos en el grupo de estrógenos y un incremento en los niveles de HDL-c en el grupo de isoflavonas, se observó que en el grupo control el 63% de los individuos presentaron una progresión significativa de las lesiones arterioscleróticas, hecho que solo se dio en el 39% del grupo de isoflavonas y en el 35% del grupo tratado con estrógenos conjugados equinos ⁽⁷⁵⁾. Finalmente, otro estudio sobre monas ovariectomizadas a las que se administró proteína de soja confirmó los efectos positivos

sobre el perfil lipídico ya citados, y observó una reducción significativa en los niveles de peroxidación lipídica arterial en la aorta. (76)

En cuanto a los ensayos clínicos realizados sobre humanos, si bien algunos estudios (en su mayoría realizados sobre población normocolesterolémica) no han podido demostrar efectos claros sobre los lípidos plasmáticos (20, 77, 78), la mayoría sugieren que la suplementación alimentaria con proteína de soja conteniendo isoflavonas produce efectos globalmente favorables sobre el perfil lipídico. Así, un metaanálisis realizado sobre 38 ensayos



clínicos controlados, que como media administraban 47 g/día de proteína de soja en la dieta, encontró reducciones medias del colesterol total (9,3%), del LDLc (12,9%), y de los triglicéridos (10,5%), con un aumento del 2% del HDLc. Este metaanálisis concluyó sugiriendo que los fitoestrógenos de la soja serían los responsables del 60-70% de los efectos observados. Finalmente, la magnitud de la mejoría en los niveles de LDLc parece estar directamente relacionada con los niveles iniciales de colesterol, y sería además dosis-dependiente, es decir, proporcional a la cantidad de soja ingerida ⁽⁷⁹⁾.

Existen algunos ensayos clínicos realizados específicamente sobre menopáusicas hipercolesterolémicas, que potencialmente serían las más beneficiadas por el tratamiento (TABLA 7): en uno de ellos, un ensayo aleatorizado, a doble ciego, en el que las pacientes recibieron harina de trigo o harina de soja, se apreció una ligera reducción del colesterol total en ambos grupos que no llegó a alcanzar significación estadística, no encontrándose tampoco diferencias en cuanto a los niveles

de triglicéridos ni de HDLc (5). Contrariamente, en otro estudio aleatorizado en el que participaron 66 mujeres menopáusicas a las que se les administró un suplemento protéico de origen láctico, o bien de proteína de soja normal o con un contenido reducido de fitoestrógenos; ambas dietas a base de soia reduieron el LDLc v VLDLc v elevaron el HDLc significativamente con respecto al grupo control. Sin embargo, no hubo cambios en cuanto los niveles de colesterol total (66). En otro estudio de diseño similar, los grupos tratados con soja tuvieron mejores perfiles lipídicos al final del ensayo (descenso desde la basal de un 8,2% del colesterol no-HDL, y aumento del 4,4% del HDLc), pero tampoco se modificó el colesterol total con el tratamiento ⁽⁸⁰⁾. Esta ausencia de cambios en los niveles de colesterol total se vuelve a confirmar en un estudio reciente (81). A este respecto, tan solo un ensayo encuentra una reducción significativa del mismo (p=0,005) en un grupo de menopáusicas tratadas con proteína de soja con 80 mg/día de isoflavonas, al compararlas con otro grupo tratado con proteína de soja desprovista de las mismas (82).

Autor/es (cita)	N° pacientes	Duración	Tratamiento	Resultados
Murkies et al. ⁽⁵⁾	58	12 semanas	45 g/día harina de soja o harina de trigo	Reducción no significativa de colesterol total y triglicéridos. Aumento no significativo de HDL-colesterol
Potter et al. (66)	66	24 semanas	Isoflavonas 55 mg/ 90 mg/dia/ placebo	No cambios en colesterol total. Reducción del colesterol no-HDL (LDL y VLDL) en grupos de isoflavonas (p<0,05). Aumento del HDL-colesterol en grupos de isoflavonas (p<0,05)
Baum et al. (80)	66	24 semanas	Isoflavonas 55 mg/ 90 mg/dia/ placebo	No cambios en colesterol total. Reducción del colesterol no-HDL (8,2% desde la basal, p<0,05) y aumento del HDL-colesterol (4,4% desde la basal, p<0,05) en ambos grupos de isoflavonas.
Gardner et al. ⁽⁸²⁾	94	12 semanas	Proteína de soja sin isoflavonas/ proteína de soja con 80 mg/día de isoflavonas/ proteína de leche.	Reducción del colesterol total y del LDL- colesterol en grupo de soja con isoflavonas (p<0,005 respecto a grupo de soja sin isoflavonas). No diferencias en HDL- colesterol ni triacilglicerol.
Dewell et al. (81)	36	24 semanas	Extracto de soja con 150 mg/día de isoflavonas/ placebo	Descenso <i>no significativo</i> en colesterol total. No cambios en triacilglicerol

TABLA 7. Efectos de las isoflavonas sobre los lípidos plasmáticos en ensayos clínicos sobre menopáusicas hipercolesterolémicas.

Fuente: www.fitoterapia.net

En resumen, y si bien no existe unanimidad acerca de la influencia real de la suplementación dietética con isoflavonas sobre el patrón lipídico, en términos generales puede afirmarse que presentan unos efectos discretamente favorables sobre los lípidos plasmáticos. En consonancia con este hecho, la Food and Drug Administration americana autorizó en octubre de 1999 que los productos a base de soja pudieran anunciar en la etiqueta que "el consumo de 25 g/día de proteína de soja, como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol, puede reducir el riesgo de enfermedad cardiaca coronaria" ⁽⁸³⁾.

Independientemente de la influencia de la soja y sus derivados sobre los lípidos plasmáticos, existen otros posibles mecanismos mediante los cuales su consumo puede resultar protector sobre el sistema cardiovascular. Así, la suplementación dietética con proteína de soja rica en fitoestrógenos mejora la reactividad vascular en monas sometidas a dieta aterogénica, un efecto de carácter similar al observado con la THS. El efecto parece dependiente del contenido en isoflavonas de la soja, y no se observa cuando los animales son alimentados con proteína de soja desprovista de los fitoestrógenos (74). Un estudio in vitro realizado sobre arterias coronarias de conejo demostró que el efecto es probablemente debido a un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio (84), aunque es también posible que esté implicado el receptor estrogénico beta (85). Y en ensayos clínicos realizados sobre humanos, se ha observado que las isoflavonas, bien procedentes de la soja o bien del trébol rojo (FIGURA 4), producen una mejora en la compliance arterial sistémica en menopáusicas (86-89). También la administración de genisteína a menopáusicas sanas mejoró la función endotelial a juzgar por el incremento observado a los 6 meses de tratamiento de la vasodilatación mediada por flujo. hecho que se acompañó de un aumento en los niveles de nitritos/nitratos y una disminución de los valores plasmáticos de endotelina-1, en una mejoría similar a la obtenida con el THS (90, 91). Efectos parecidos se observaron también al administrar genisteína o daidzeína vía intravenosa a hombres y mujeres no menopáusicas sanos, de manera dosis-dependiente, y con potencia similar a la del 17-β-estradiol ⁽⁹²⁾. Contrariamente, un



FIGURA 4. Trifolium pratensis L. Foto: Carlos Hermosilla.

ensayo sobre 20 menopáusicas sanas a las que se administró una tableta de 80 mg de isoflavonas al día no pudo demostrar efectos vasodilatadores medidos por ultrasonidos tras 8 semanas de tratamiento ⁽⁹³⁾.

Del mismo modo, los fitoestrógenos han mostrado efectos antiagregantes plaquetarios in vitro, bien por su actividad como inhibidor de la tirosinkinasa (94-96), o bien por inhibición de la unión del tromboxano A-2 a su receptor plaquetario (97), lo que resultaría en una teórica acción antitrombótica de los mismos. Esta acción ha sido comprobada con respecto a la genisteína sobre un modelo experimental de ratón, con una eficacia similar a la del ácido acetil-salicílico (98). Sin embargo, un estudio clínico sobre 20 varones sanos suplementados con 60 g/día de proteína de soja durante 28 días, no mostró efectos significativos sobre la agregación plaquetaria in vivo (77). Por otra parte, un preparado dietético a base de soja rico en isoflavonas (56 mg/día) administrado a sujetos sanos no modificó significativamente los niveles de fibrinógeno, la actividad del factor VII ni la actividad del PAI tipo 1, factores todos ellos bien conocidos de riesgo coronario (99).

Finalmente, las isoflavonas presentan propiedades antioxidantes, lo que les confiere un papel positivo como inhibidores de los procesos de peroxidación lipídica a nivel de la pared arterial en animales de experimentación, fenómeno crucial en la patogenia de la aterosclerosis ⁽⁷⁶⁾. También en humanos se ha podido comprobar un efecto inhibidor de la proteína de soja con sus isoflavo-



FIGURA 5. Cimicifuga racemosa. Foto: Martin Wall.

nas o de la genisteína aislada sobre la oxidación de la LDL-c (100-102). Y sobre modelos experimentales de infarto de miocardio se ha comprobado que la suplementación con genisteína purificada reduce la extensión de las lesiones isquémicas (103), efecto probablemente mediado por esta acción antioxidante.

Queda, sin embargo, por establecer la importancia real de estos hallazgos en la práctica clínica, y faltan todavía los estudios a largo plazo para determinar los efectos de la suplementación con soja o sus isoflavonas sobre la morbimortalidad cardiovascular.

Otros usos de las isoflavonas en Ginecología

Una de las muchas posibilidades terapéuticas manejadas para el tratamiento preventivo de la migraña menstrual ha sido la manipulación hormonal mediante el uso de estrógenos percutáneos en la fase previa a la menstruación. Con una idea similar, un ensayo reciente (104), aleatorizado y doble ciego, ha comunicado la utilidad de un preparado a base de extracto de soja, dong quai (Angelica sinensis) y cimicífuga (FIGURA 5) en el tratamiento profiláctico de la migraña menstrual,

con buenos resultados con respecto al placebo. Se trata de un estudio aislado y hasta la fecha sin confirmación, pero que podría abrir ciertas perspectivas para el tratamiento de estas pacientes.

Otro estudio aislado de diseño cruzado doble ciego sobre pacientes con mastalgia cíclica (105) consiguió demostrar una cierta mejoría del dolor mamario durante la toma de un preparado de proteína de soja con isoflavonas en algo más de la mitad de los casos en comparación con el placebo, que solo consiguió alivio en un 11% de las pacientes.

Finalmente, y acerca del posible uso de los fitoestrógenos en la profilaxis de ciertos cánceres ginecológicos hormonodependientes (mama, endometrio, ovario), si bien existen datos epidemiológicos que apoyarían un posible efecto protector de la dieta rica en isoflavonas, parece poco probable que una administración farmacológica y tardía como la que se realiza usualmente en nuestros países occidentales pueda tener efectos protectores reales. Y hasta la fecha faltan estudios clínicos que permitan una evaluación adecuada de la presencia o ausencia de dichos efectos en la práctica.

En conclusión, y a la luz de las evidencias actuales, se puede afirmar que los fitoestrógenos pueden suponer una alternativa a la THS clásica en un porcentaje sustancial de mujeres para el tratamiento de los síntomas menopáusicos: también parecen ser efectivos para la prevención de la pérdida ósea postmenopáusica, si bien no consiguen incrementos en la densidad mineral ósea del mismo nivel que otras alternativas terapéuticas. Presentan además diversos efectos beneficiosos para el sistema cardiovascular, y, finalmente, carecen de efectos secundarios (sangrados, trombogénesis, efectos nulos o mínimos en mama) de importancia. Otros posibles usos de los fitoestrógenos están todavía por confirmar y desarrollar en el futuro.

Dirección de contacto

Estanislao Beltrán Montalbán Departamento de Ginecología y Obstetricia Facultad de Medicina Universidad de Granada Avenida de Madrid s/n 18071- Granada ebeltran@ugr.es



Referencias bibliográficas

- 1. Rekers H. Mastering the menopause. En: Burger H, Boulet M. (eds). A portrait of the menopause. Park Ridge, New Jersey: The Partenon Publishing Group,1991: 23-43
- 2. Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, Verner HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven south-east Asian countries. Maturitas 1994; 19: 157-76.
- 3. Tang GWK. The climacteric of Chinese factory workers. Maturitas 1994; 19: 177-82.
- 4. Barnes S, Peterson TG, Coward L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. J Cell Biochem 1995; 22: 181-187.
- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. Maturitas 1995; 21: 189-95.
- Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJ. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. Climacteric 1998; 1: 124-9.
- 7. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomised placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. Climacteric 1999; 2: 85-92.
- 8. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of PromensiITM, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. Climacteric 1999; 2: 79-84.
- Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, McGrath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. Climacteric 2000; 3: 161-7.
- 10. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. Menopause 2001; 8: 17-26.
- 11. 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.
- 12. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. Fertil Steril 2003; 79: 1112-7.
- 13. Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. Menopause 2003; 10: 147-53.
- 14. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment

- of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. JAMA 2003: 290: 207-14.
- 15. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, La Vasseur Bl, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a North Central Cancer Treatment Group trial. J Clin Oncol 2000; 18: 1068-74.
- 16. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. J Clin Oncol 2002; 20: 1449-55.
- 17. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkila M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, et al. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. Obstet Gynecol 2003; 101: 1213-20.
- 18. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. Obstet. Gynaecol 1998; 91: 6-11.
- 19. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. Menopause 1999; 6: 7-12.
- 20. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. Menopause 2000; 7: 105-11.
- 21. 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; 7: 236-42.
- 22. Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. Obstet Gynaecol 2002; 99: 389-94.
- 23. Drapier-Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double blind, randomized, placebo-controlled study. Menopause 2002; 9: 329-34
- 24. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. Maturitas 2002; 42: 187-93.
- 25. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women Menopause 1997; 4: 89-94.
- 26. Albert A, Altabre C, Baro F, Buendía E, Cabero A, Cancelo MJ, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and non-randomized trial. Phytomedicine 2002; 9: 85-92.



- 27. Duncan AM, Underhill KEW, Xu X, et al. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 3479-84.
- 28. Gilabert J, Abad A, Coloma F, Costa S, Payá V, Diago V, Gilabert-Estellés J. Estudio prospectivo histeroscópico de la acción de las isoflavonas sobre el endometrio. Acta Gin 2002: 49: 217-20.
- 29. Cooper C, Campion G, Melton LJ III. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis Int 1992; 2: 285-9.
- 30. Ho SC, Bacon WE, Harris T, Looker A, Maggi S. Hip fracture rates in Hong Kong and the United States, 1988 through 1989. Am J Public Health 1993; 83: 694-7.
- 31. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risks and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva, Switzerland: WHO Technical Report Series 1994: 843: 11-3.
- 32. 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.
- 33. Gao YH, Yamaguchi M. Anabolic effects of daidzein on cortical bone in tissue culture: comparison with genistein effect. Mol Cell Biochem 1999; 194: 93-7.
- 34. Rickard DJ, Monroe DG, Ruesink TJ, Khosla S, Riggs BL, Spelsberg TC. Phytoestrogen genistein acts as an estrogen agonist on human osteoblastic cells through esterogen receptors alpha and beta. J Cell Biochem 2003; 89: 633-46.
- 35. Gao YH, Yamaguchi M. Suppresive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation. Int J Mol Med 2000; 5: 261-7.
- 36. Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointilliart A, Cournot G. Down-reguloation of osteoclastic differentiation by daidzein via caspase 3. J Bone Miner Res 2002; 17: 630-8.
- 37. Viereck V, Grundker C, Blaschke S, Siggelkow H, Emons G, Hofbauer LC. Phytoestrogen genistein stimulates the production of osteoprotegerin by human trabecular osteoblasts. J Cell Biochem 2002; 84: 725-35.
- 38. Chen XW, Garner SC, Anderson JJ. Isoflavones regulate interleukin-6 and osteoprotegerin synthesis during osteoblast cell differentiation via an estrogen-receptor-dependent pathway. Biochem Biophys Res Commun 2002; 295: 417-22.
- 39. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteo-porosis. J Nutr 1996; 126: 161-7.
- 40. Arjmandi BH, Bimbaum R, Goyal NV, Getlinger MJ, Juma S, Alekel L, Hasler CM, Drum ML, Hollis BW, Kukreja SC. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone deficiency is related to its isoflavone content. Am J Clin Nutr 1998; 68 suppl: 1364s-8s.
- 41. Picherit C, Chanteranne B, Bennetau-Pelissero C, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP, Coxam V. Dose-dependent

- bone-sparing effects of dietary isoflavones in the ovariectomized rat. Br J Nutr 2001; 85: 307-16.
- 42. Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. J Nutr 1997: 127: 1795-9.
- 43. Uesugi T, Toda T, Tsuji K, Ishida H. Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomized rats by soy isoflavones, daidzein, genistein, and glycitin. Biol Pharm Bull 2001; 24: 368-72.
- 44. Fanti P, Monier-Faugere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D, Malluche HH. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. Osteoporos Int 1998; 8: 274-81.
- 45. Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-limphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. Endocrinology 1999; 140: 1893-900.
- 46. Register TC, Jayo MJ, Anthony MS. Soy phytoestrogens do not prevent bone loss in postmenopausal monkeys. J Clin Endocrinol Metab 2003: 88: 4362-70.
- 47. Pansini F, Bonnacorsi G, Albertazzi P, et al. Soy phytoestrogens and bone. En: Proceedings of the North American Menopause Society. 1997: 44 (abstr).
- 48. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3043-8.
- 49. Arjmandi BH, Khalil DA, Lucas EA, et al. Soy protein with its isoflavones improves bone markers in middle-aged and elderly women. FASEB 2000; 15: A728 (abstr).
- 50. Scheiber M, Liu J, Subía M, Rebar R, Setchell KDR. Dietary soy supplementation reduces LDL oxidation and bone turnover in healthy postmenopausal women. Menopause 2001; 8: 384-92.
- 51. Teramoto T, Sakamoto A, Toda T, Okihura T, Kokestu I. Effects of ingesting a beverage containing soy isoflavones on urinary bone resorption markers. J Nutr 2002; 132: 614S (abstr).
- 52. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soy bean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal japanese women. A four-week study. J Am Coll Nutr 2002; 21: 97-102.
- 53. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. J Bone Miner Res 2002; 17: 1904-12.
- 54. Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT. Evidence of estrogenic effect by three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. Endocr J. 2003; 50: 613-9.



- 55. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, Wild RA. Soy protein has a greater effects on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 1048-54
- 56. Chiechi LM, Secreto G, D'Amore M, Fanelli M, Venturelli E, Cantatore F, Valerio T, Laselva G, Loizzi P. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. Maturitas 2002; 42: 295-300
- 57. Kimira M, Arai Y, Shimoi K, et al. Japanese intake of flavonoids and isoflavonoids from foods. J Epidemiol 1998; 8: 168-75.
- 58. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake and serum isoflavonoid and estradiol concentrations in relation to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2002; 13: 200-4.
- 59. Tsuchida K, Mizushima S, Toba M, Soda K. Dietary soybean intake and bone mineral density among 995 middleaged women in Yokohama. J Epidemiol 1999; 9: 14-9.
- 60. Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effects of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int 2000; 11: 721-4.
- 61. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Obstet Gynec 2001; 97: 109-15.
- 62. Mei J, Yeung SS, 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. Ho SC, Chan SG, Yi Q, Wong E, Leung PC. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. J Bone Miner Res 2001; 16: 1363-9.
- 64. Greendale GA, Fitzgerald G, Huang MH, Sternfeld B, Gold E, Seeman T, et al. Diatary soy isoflavonas and bone mineral density: results from the study of women's health across the nation. Am J Epidemiol 2002; 155: 746-54.
- 65. Kritz-Silverstein D, Goodman-Gruen DL. Usual dietary isoflavone intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11: 69-78.
- 66. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998; 68 suppl: 1375s-1379s.
- 67. Alekel DL, St Germain A, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate atenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr 2000; 72: 844-52.

- 68. Gallagher JC, Rafferty K, Haynatzka V, Wilson M. Effects of soy protein on bone metabolism. J Nutr 2000; 130: 667s (abstr).
- 69. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavonas extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. Menopause 2001; 8: 259-65.
- 70. Lydeking-Olsen E, Jensen JBE, Setchell KDR, Damhus M, Jensen TH. Isoflavone-rich soymilk prevents bone-loss in the lumbar spine of postmenopausal women: a 2 year study. J Nutr 2002; 132: 582S (abstr).
- 71. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Invest suppl 1990; 210: 3-23.
- 72. Anthony MS, Clarkson TB, Weddle DL. Effects of soy protein phytoestrogens on cardiovascular risk factors in rhesus monkeys. J Nutr 1995; 125 suppl: 803s-4s.
- 73. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes Jr CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. J Nutr 1996; 126: 43-50.
- 74. Honoré EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. Fertil Steril 1997; 67: 148-54.
- 75. Clarkson TB, Anthony, MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 41-7.
- 76. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. Metabolism 1997; 46: 698-705.
- 77. Gooderham MJ, 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.
- 78. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. J Nutr 1998; 128: 728-32.
- 79. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. N Engl J Med 1995; 333: 276-82.
- 80. Baum JA, Teng H, Erdman JW Jr, Weigel RM, Klein BP, Persky WW, Freels S, Surya P, Bakhit RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell LDL receptor mRNA in hypercholesterolemic postmenopausal women. Am J Clin Nutr 1998; 68: 545-51.



- 81. Dewell A, Hollenbeck CB, Bruce B. The effects of soyderived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2002; 87: 118-121.
- 82. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavonas relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. Am J Clin Nutr 2001; 73: 728-35.
- 83. FDA. Food labeling, health claims, soy protein, and coronary heart disease. Fed Reg 1999; 64: 699-733.
- 84. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, Mc Leod K, Collins P. Plant-derived estrogen relax coronary artery in vitro by a calcium antagonist mechanism. Am J Coll Cardiol 2000; 35: 1977-85.
- 85. Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafson JA, Hayry P. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 7077-82.
- 86. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, Owen A, Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997; 17: 3392-8.
- 87. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 895-8.
- 88. van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CEI, Bots ML, Peeters P, van Staveren WA, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. Arterioscl Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1316-22.
- 89. Teede HJ, McGrath BP, DeSilva L, Cehun M, Fassoulakis A, Nestel PJ. Isoflavones reduce arterial stiffness. A Placebocontrolled study in men and postmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003;23: 1066-7.
- 90. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium-dependent vasodilation in postmenopausal women. Atherosclerosis 2002; 163: 339-47.
- 91. Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, et al. Effect of genistein on endotelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. Am J Med 2003; 114: 470-6.
- 92. Walker HA, Dean TS, Sanders TAB, Jackson G, Ritter JM, Chowienczyk PJ. The phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17b-estradiol. Circulation 2001; 103: 258-62.

- 93. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endotelial function in healthy, postmenopausal women. Am J Cardiol 2000: 85: 1297-301.
- 94. Sargeant P, Farndale RW, Sage SO. The tyrosine kinase inhibitors methyl 2,5-dihydroxycinnamate and genistein reduce thrombin-evoked tyrosine phosphorylation and Ca 2+entry in human platelets. FEBS Lett 1993; 315: 242-6.
- 95. Sargeant P, Farndale RW, Sage SO. ADP and thapsigargin-evoked Ca2+ entry and protein-tyrosine phosphorylation are inhibited by tyrosine kinase inhibitors genistein and methyl-2,5-dihydroxycinnamate in fura-2-loaded human platelets. J Biol Chem 1993; 268: 18151-6.
- 96. Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. J Nutr 1995; 125 suppl: 631s-8s.
- 97. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein kinase inhibitor, inhibits trmboxane A2- mediated human platelet responses. Mol Pharmacol 1990; 39: 475-480.
- 98. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. Eur J Pharmacol 2002; 455: 53-7.
- 99. Sanders TA, Dean TS, Grainger D, Miller GJ, Wiseman H. Moderate intakes of intact soy protein rich in isoflavonas compared with ethanol-extracted soy protein increase HDL but do not influence transforming growth factor beta (1) concentrations and hemostatic risk factors for coronary heart disease in healthy subjects. Am J Clin Nutr 2002; 76: 373-7.
- 100. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. Free Radic Res 1997; 26: 63-70.
- 101. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 17: 3106-10.
- 102. Jenkins DJA, Kendall CWC, Garsetti M, et al. Effects of soy protein food on low density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity–a controlled crossover trial. Metabolism 2000; 49: 537-43.
- 103. Deodato B, Altavilla D, Squadrito G, Campo GM, Arlotta M, Minutoli L, Saitta A, Cucinotta D, Calapai G, Caputi AP, Miano M, Squadrito F. Cardioprotection by the phytoestrogen genistein in experimental ischaemia-reperfusion injury. Br J Pharmacol 1999; 128: 1683-90.
- 104. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Randomized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. Biomed Pharmacother 2002; 56: 283-8. 105. McFayden IJ, Chetty U, Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Stanley E, Miller WR. A randomized double blindcross over trial of soya protein for the treatment of cyclical breast pain. The Breast 2000; 9: 271-6.