

Revisión de conjunto

Fitoestrógenos: conocimientos básicos y utilidad clínica

Phytoestrogens: basic knowledge and clinical utility

Haya, J.*; Camil Castelo-Branco, C.** y Pérez-Medina, T.*

* Hospital Universitario Santa Cristina (Madrid). ** Hospital Clínico (Barcelona).

RESUMEN

Los fitoestrógenos son moléculas de origen vegetal con acción estrogénica débil. Los más importantes, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, son las isoflavonas de la soja, en concreto la genisteína y la daidzeína. Las isoflavonas de la soja muestran una acción estrogénica débil, exclusivamente sobre el receptor estrogénico β . Esto tiene como consecuencia que únicamente se produzca efecto estrogénico sobre sistema nervioso central (SNC), hueso y aparato cardiovascular. Por el contrario, no existe acción estrogénica ni en útero ni en mama (que no tienen receptores β). Además de su actividad sobre el receptor estrogénico, las isoflavonas tienen otras acciones, tanto o más importantes que la primera: acción antioxidante, inhibición de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular, inhibición de la angiogénesis, aumento de los receptores hepáticos para la LDL y otros. Las isoflavonas de la soja se han mostrado útiles en la mejoría de los síntomas neurovegetativos del síndrome climatérico, especialmente en los sofocos, mantenimiento de la masa ósea, disminución de las cifras de LDL, protección frente al desarrollo de la placa de ateroma y disminución del riesgo de padecer un cáncer de mama o de próstata. Sus indicaciones principales serían las mujeres con síndrome climatérico (peri y postmenopáusicas), mujeres y varones con colesterol elevado y mujeres y varones con riesgo de padecer cáncer de mama o de próstata, respectivamente. En base a la dosis consumida en Oriente, se considera que la dosis ideal oscila entre 30 y 60 mg al día. No es preciso asociar gestágeno a las isoflavonas, dado que no estimulan el crecimiento del endometrio. Previamente, o durante el tratamiento, no es preciso ningún tipo de control extraordinario. Solamente se harán aquellos controles que sean precisos por la edad o situación de la paciente, pero no por el hecho de recibir isoflavonas. Actualmente no se conoce ningún efecto secundario ni contraindicación de las isoflavonas, pudiendo emplearse en mujeres con antecedentes de cáncer de mama, cáncer de endometrio o trombosis venosa

profunda. Se pueden asociar a cualquier otro tratamiento, sin que se hayan descrito interacciones medicamentosas.

PALABRAS CLAVE

Fitoestrógenos. Isoflavonas. Menopausia.

SUMMARY

The phytoestrogens are molecules of vegetable origin with weak estrogenic action. The most important, so much from the quantitative point of view as qualitative, are the isoflavones of the soybean, specially the genistein and the daidzein. The isoflavones of the soybean show a weak estrogenic action, exclusively on the estrogenic receiver β . This has as consequence that they only produce estrogenic effect on nervous central system (NCS), bone and cardiovascular system. On the contrary, estrogenic action does not exist in uterus nor in breast (because they do not have receivers β). Besides its activity on the estrogenic receiver, the isoflavones have other actions, so much or more important than the first one: antioxidant action, inhibition of certain enzymes that intervene in the cellular replication, inhibition of the angiogenesis, increase of the hepatic receivers for the LDL and others. The isoflavones of the soybean have showed themselves useful in the improvement of the neurovegetative symptoms of the climateric syndrome, specially in the blushes, maintenance of the osseous mass, decrease of the numbers of LDL, protection opposite to the development of the plate of atheroma, and diminution of risk of enduring a cancer of breast or of prostate. Its principal indications would be the women with climateric syndrome (peri and postmenopausal, women and males with high cholesterol and women and males at the risk of enduring cancer of breast or of prostate, respectively). In bases to the doses consumed in East, the ideal dose ranges between 30

and 60 mg a day. It is not necessary to associate progestogen to the isoflavones, provided that they do not stimulate the growth of the endometrium. Before, or during the treatment, it is not precise any type of extraordinary control. Only there will be done those controls that are precise for the age or situation of patient, but not for the fact of receiving isoflavones. Nowadays there is not known either any side effect nor contraindication of the isoflavones, being able to be used in women with precedents of cancer of breast, cancer of endometrium or thrombosis venous deep. They can be associated with any another treatment, without pharmacologic interactions.

KEY WORDS

Phytoestrogens. Isoflavones. Menopause.

INTRODUCCIÓN. PROBLEMÁTICA ACTUAL DE LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

Aunque los síntomas de la falta de estrógenos son algo que han sufrido millones de mujeres a lo largo de la historia de la Humanidad, éstos han sido ignorados por el estamento médico durante siglos. La primera referencia que existe acerca de los problemas asociados a la menopausia data de 1727, y se encuentra en un libro publicado en Inglaterra titulado «Guía para mujeres», de autor anónimo. El término «menopausia» fue propuesto en el primer libro enteramente dedicado a la materia, escrito por Gardanne en 1812. Pero no sería hasta 1857 cuando Edward Tilt sugirió que la menopausia y sus síntomas eran debidos a la involución ovárica. No obstante, los estrógenos no fueron identificados hasta 1923. El hallazgo de estas moléculas, que hoy en día nos resultan tan conocidas, fue hecho por Alan y Doisey en el líquido folicular ovárico. El estradiol, el estrógeno más importante en la mujer, no sería bien caracterizado hasta 1936 por Macquorcodale, Thayer y Doisey.

Durante los años 40 y 50 de este siglo, coincidiendo con el aumento de la longevidad y la mejora general de las condiciones de vida, se iniciaron los primeros intentos tímidos de tratamiento de la menopausia. A ello contribuyó de manera decisiva un avance importante en el conocimiento y en la síntesis de sustancias de acción estrogénica, como el dietilestilbestrol, los estrógenos conjugados equinos, el valerianato de estradiol, etc.

Sin embargo, podemos decir que el nacimiento de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) se produjo en 1966, coincidiendo con la publicación por Wilson de su célebre libro «Femenine for ever». Éste fue un auténtico hito, ya que a raíz de la difusión de esta obra, las mujeres norteamericanas ejercieron una enorme presión sobre los médicos para no sufrir la pérdida de calidad de vida que supone la menopausia. Y fruto de ello fue el inicio a gran escala de la THS, y el estudio serio de sus beneficios y de sus riesgos.

Desde el inicio de la THS, millones de mujeres se han beneficiado de sus virtudes. Las usuarias de esta terapia conocen bien su eficacia en la eliminación de los síntomas del síndrome climatérico, especialmente los sofocos, y en la mejoría de la atrofia urogenital. También está bien estudiado el efecto de los estrógenos sobre el mantenimiento de la masa ósea, aunque no existen datos sobre disminución de fracturas. Otros campos en los que la THS puede suponer beneficios son la prevención de la enfermedad vascular arterial, de la demencia de Alzheimer y del cáncer de colon.

A pesar de los beneficios indudables de la THS, actualmente pocas son las mujeres menopáusicas que la utilizan. En concreto en nuestro país, según el «Libro Blanco de la Menopausia en España» sólo el 11,9% de las mujeres entre 40 y 60 años ha seguido algún tratamiento. Esto quiere decir que existe casi un 90% de mujeres menopáusicas que no pueden, o más corrientemente, no quieren usar THS. Las razones de este desinterés son múltiples:

– *Miedo a los posibles efectos secundarios.* En este sentido lo que más preocupa a las mujeres es la posibilidad de engordar y de desarrollar vello. Esto posiblemente es una reminiscencia del pasado, cuando utilizábamos gestágenos 19-norderivados muy androgenizantes, que sí que tenían estas acciones no deseadas. Muchas mujeres asocian, como consecuencia de estos antiguos tratamientos, la palabra «hormona» a «aumento de peso» y «crecimiento del vello».

– *Miedo a presentar sangrados.* Los estrógenos producen un crecimiento endometrial siempre, que puede ser bien controlado generalmente mediante la adición de gestágenos. Pese a ello no es infrecuente la presentación de sangrados, que serán la norma en las pautas cíclicas y secuenciales, y menos frecuentes en las combinadas continuas. Muchas veces la presentación de sangrados vaginales en mujeres menopáusicas, especialmente en aquellas con varios años de amenorrea, les produce desconcierto, ya que no comprenden muy bien su ori-

gen, y piensan que el tratamiento les está resultando perjudicial. Además muchas asocian el hecho de tener nuevamente sangrados con la recuperación de la fertilidad, lo cual no les resulta agradable. Por ello interrumpen el tratamiento, o incluso no llegan a iniciarlo ante la posibilidad de experimentar «reglas».

– *Miedo a desarrollar cáncer de mama.* Mucho se ha escrito y hablado acerca de la relación entre los estrógenos y el cáncer de mama. El nexo entre ambos se basa en varios hechos:

1. Mayor frecuencia de cáncer de mama en mujeres con menopausia tardía.
2. Presencia de receptores estrogénicos en un elevado número de neoplasias de mama.
3. Buena respuesta al tratamiento con sustancias que se comportan como antiestrógenos, como es el caso del tamoxifeno.

Sin embargo, no está tan clara la relación entre THS y cáncer de mama. De hecho, a fecha de hoy, no se han publicado datos concluyentes acerca del incremento del riesgo de padecer cáncer de mama en mujeres usuarias de THS. Si de hecho existiera relación entre la terapia estrogénica y cáncer de mama, el aumento de éste sería pequeño y tras al menos siete años de tratamiento.

De todos modos, ha calado entre la población, y entre la clase médica, la idea de que la THS supone un claro riesgo de padecer una neoplasia maligna de mama. Esto ya es suficiente para que un elevado porcentaje de mujeres ni siquiera se plantee la posibilidad de iniciar una THS.

Además existe un problema añadido. Éste consiste en el efecto de los estrógenos sobre la mama, en el sentido de que éstos aumentan su turgencia y sensibilidad. Muchas mujeres, que tras la menopausia habían notado cómo la mama dejaba de molestarles, reflejo del inicio del proceso de atrofia glandular y sustitución por grasa, notan, tras iniciar la THS, que ésta «vuelve a cobrar vida», e incluso pueden sufrir pequeñas molestias. Esto les preocupa enormemente, dado que asocian esta leve mastodinia con el inicio del desarrollo de un cáncer de mama, y les motiva decisivamente para abandonar el tratamiento.

– *Falta de voluntad de la clase médica en la extensión de la THS.* A diferencia de Estados Unidos, la THS en Europa, y por tanto en España, es relativamente reciente, y gran parte de la clase médica de nuestro país no ha recibido formación alguna sobre esta materia. Esto tiene dos consecuencias:

1. *Cierta desconfianza entre los profesionales,* que en ocasiones piensan que los problemas de la menopausia son algo artificial, y creados por la industria farmacéutica con el fin de vender sus productos.

2. *Falta de seguridad* en el manejo de unos fármacos y pautas que desconocen en gran medida, así como los controles necesarios durante el tratamiento, los problemas que pueden aparecer y forma de solucionarlos, etc.

A ello se suma la sobrecarga en las consultas, que lleva muchas veces a que el médico intente «quitar-se problemas», y una forma de ello es convencer a la mujer de que la THS no es necesaria, o incluso que es peligrosa. De este modo se sortean, en el mejor de los casos, consultas, revisiones y consumo de recetas, y en el peor la presentación de efectos secundarios o problemas que no siempre se saben resolver.

Tampoco podemos olvidar la tendencia cada vez mayor a practicar una «medicina defensiva». En este sentido, se intenta evitar cualquier tratamiento que pudiera suponer un mínimo riesgo para la paciente, o que al menos deje un resquicio para una posible reclamación ante la presentación de cualquier problema. Sin duda, como ya hemos comentado anteriormente, el cáncer de mama planea sobre la THS, y puede ser un factor importante que desanime al clínico a iniciar un tratamiento hormonal. En esta misma línea se encuentra el pequeño aumento de riesgo de sufrir una trombosis venosa profunda (y de embolia pulmonar) que supone la terapia con estrógenos.

Sea como fuere, parece evidente que la THS es algo que únicamente llega a una minoría de mujeres. ¿Qué sucede con las demás? ¿Están condenadas a quedarse sin ningún tratamiento? No, siempre y cuando el tratamiento para estas mujeres cumpla una serie de requisitos:

- Ser eficaz, cuando menos, en la eliminación de síntomas del síndrome neurovegetativo, especialmente de los sofocos, que es lo más llamativo de éste.
- No ser considerado por la mujer como sustancia hormonal, y por lo tanto no ser relacionado con el aumento de peso o de vello.
- No ocasionar sangrados, ni otros efectos secundarios incómodos o preocupantes para la mujer.
- No tener relación con el cáncer de mama, o al menos no dar lugar a mastodinia.
- Ser bien aceptado por parte del colectivo médico. Ello supone buen conocimiento del tratamiento, sencillez en el manejo, ausencia de necesidad de con-

troles especiales, y seguridad de una buena tolerancia y de ausencia de efectos secundarios.

Este tratamiento ideal no existe. Sin embargo los fitoestrógenos, y en concreto un grupo de ellos (las isoflavonas), se acercan bastante a este perfil. Los fitoestrógenos, como iremos viendo, cumplen todos los requisitos, y únicamente podemos señalar un único punto débil: el escaso conocimiento que de ellos se tiene en el sector médico.

Ciertamente los fitoestrógenos están despertando un enorme interés en las mujeres (entre las cuales funciona perfectamente el mecanismo del «boca a boca»), y entre los investigadores. Prueba de la gran atención que están suscitando los fitoestrógenos en este último colectivo es el enorme volumen de artículos que se están publicando sobre ellos. Para que el lector se haga una idea, comentaremos que en la base de datos Medline, que es la más conocida y utilizada, desde 1965 hasta diciembre de 2000, existen recogidos un total de 3.052 artículos, de los cuales más de la mitad (1.549) han sido publicados entre 1998 y 2000. Además, es fácil comprobar que la progresión en el número de trabajos realizados y ponencias en los congresos sobre fitoestrógenos es imparable¹.

Es probable que con los fitoestrógenos se produzca una auténtica revolución en la THS, similar a la de 1966, ya que, como veremos más adelante, contamos por primera vez con un tratamiento sencillo, eficaz y sin ningún efecto secundario o contraindicación conocida²⁻⁷. Y es evidente que el clínico no se puede quedar al margen de los cambios profundos que están acaeciendo en la THS.

En la presente revisión se encontrará información objetiva y actual con respecto al papel que los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas de la soja, pueden jugar en el mantenimiento de la salud de la mujer, especialmente la menopáusica.

ASPECTOS HISTÓRICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS DE LOS FITOESTRÓGENOS

La historia de los fitoestrógenos es relativamente antigua, ya que desde 1927 se conoce que los extractos de algunas plantas muestran actividad estrogénica⁸. Esto, sin embargo, no se supo apreciar adecuadamente, ya que en aquel momento se estaba iniciando el conocimiento sobre las funciones fisiológicas de los estrógenos en los mamíferos. Más tarde fue Walz, en 1931, quien descubrió que los alimentos ricos en soja tienen un alto contenido de sustancias con acción estrogénica (isoflavonas),

especialmente genisteína y daidzeína⁹. En aquel momento este descubrimiento tampoco supuso nada especial, y esto quedaría «aparcado» durante muchos años.

Es solamente a partir de 1946 cuando se identifica que los compuestos vegetales con acción estrogénica (fitoestrógenos) pueden tener actividad biológica. El motor que inició la investigación fue económico. En concreto, el motivo que propició la investigación fue la esterilidad que sufría un grupo de ovejas de Australia Occidental. Pronto se identificó una isoflavona, el equol, como factor etiológico de la infertilidad de estas ovejas. El origen del equol estaba en el forraje que consumían, constituido básicamente por un trébol llamado *Trifolium subterraneum*¹⁰. Bastó con cambiar el alimento del ganado para que recuperaran la fertilidad. Estos problemas de fertilidad como consecuencia del consumo de fitoestrógenos es una rareza, y únicamente se han podido comprobar, además de en las ovejas australianas, en leopardos criados en cautividad y alimentados con compuestos para felinos con un alto contenido de fitoestrógenos, y en las codornices de California, que se vuelven estériles en los años de sequía. En este último caso, la dieta normal escasea y la comida disponible posee un contenido de fitoestrógenos superior al habitual, a consecuencia de las condiciones de la sequía¹¹. Salvo estos casos anecdóticos, no se observan problemas de fertilidad en ninguna especie animal, incluido el hombre, como consecuencia del consumo de fitoestrógenos.

Posteriormente a los estudios de las ovejas australianas hubo un período amplio de silencio, en el que no se publicó nada sobre fitoestrógenos. Sin embargo, en 1973 Utian dio a conocer los resultados de un compuesto estrogénico no esteroideo llamado inicialmente «P1496», que actualmente conocemos como ipriflavona, y que resulta ser un fitoestrógeno¹².

Sin embargo, el conocimiento profundo y actual que tenemos de los fitoestrógenos arranca de 1982, cuando Axelson¹³, y posteriormente, en 1984, Setchell¹⁴, identificaron isoflavonas (fitoestrógenos de la soja) en la orina de humanos. Es a partir de aquí cuando realmente se inician estudios epidemiológicos y de laboratorio para aclarar la importancia de la acción de estos compuestos de la dieta sobre la salud humana.

Gran parte de los estudios sobre fitoestrógenos realizados desde los inicios de la década de los ochenta son epidemiológicos. En ellos se comparan diversos aspectos sanitarios de poblaciones que consumen grandes cantidades de fitoestrógenos en su dieta

habitual, como la oriental, con otras que tienen un consumo muy bajo de estas sustancias, como la norteamericana. En este sentido, desde hace unos años se han venido publicando en la literatura varios estudios epidemiológicos que sugieren que una dieta rica en fitoestrógenos se relaciona con un menor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular^{15,16}, y algunos cánceres como el de mama¹⁷, endometrio¹⁸, próstata¹⁹ y colon²⁰.

Aunque inicialmente se pensaba que la menor incidencia de estas patologías entre la población oriental era debida a cuestiones genéticas o constitucionales, pronto se vio que esto no era así, ya que cuando los orientales (especialmente los japoneses) emigraban a Estados Unidos y adoptaban la dieta occidental, tenían la misma tasa de estas enfermedades que sus conciudadanos occidentales^{21,22}.

Esta observación hizo que la mayoría de los estudios se centraran en la comparación de la dieta occidental con la dieta oriental, especialmente la de Japón y otros países asiáticos, con la Estados Unidos. En estos trabajos se consideró que una diferencia fundamental, que justificaría las diferencias en la epidemiología de las enfermedades comentadas anteriormente, estaría en el consumo de productos derivados de la soja, y por tanto de isoflavonas (principales fitoestrógenos de la naturaleza)²³. En este sentido, se ha comprobado que la dieta occidental normal contiene unos 5 mg/día de isoflavonas, mientras que la de los países asiáticos 40-50 mg/día, y la del Japón hasta 200 mg/día²⁴.

A partir de estos hallazgos se han medido las concentraciones de isoflavonas en plasma y orina de pacientes, encontrándose relación de bajas concentraciones de estos compuestos con mayor incidencia y prevalencia de las dolencias anteriormente comentadas citadas^{25,26}. Si tenemos en cuenta la alta prevalencia y el coste sanitario y social de todas estas enfermedades, se entienden fácilmente las enormes expectativas que despiertan los fitoestrógenos, y en concreto las isoflavonas, como potenciales protectores.

Otro tema que ha sido motivo de estudios epidemiológicos es la sintomatología climatérica, y en especial la de los sofocos. Al igual que ocurría con la enfermedad cardiovascular, y los cánceres de mama, próstata y colon, también se encuentran diferencias en lo que respecta a la sintomatología climatérica entre las mujeres japonesas y las occidentales. Aproximadamente un 75-85% de las mujeres occidentales experimentan sofocos, mientras que sólo un 15-25% de las mujeres japonesas aquejan este síntoma²⁷. Muestra de la escasa importancia de

este problema para estas últimas es que en el idioma japonés no existe una palabra específica para describir este tipo de sintomatología vasomotora²⁸.

De igual modo que en la patología cardiovascular y oncológica, cuando las mujeres japonesas emigran a Estados Unidos, y adoptan su dieta, sufren la misma tasa de sofocos que las norteamericanas. Esto nos lleva a considerar a las isoflavonas de la soja también como las responsables de las diferencias epidemiológicas en lo que respecta a los síntomas del síndrome climatérico. Analizando la excreción urinaria de isoflavonas en mujeres japonesas, americanas y finlandesas, se ha comprobado que cuanto mayor es ésta (es decir, cuanto mayor en su nivel plasma), menores son los síntomas climatéricos²⁹. En este sentido, existe un campo de enorme presente y futuro en la utilización de fitoestrógenos de la soja (isoflavonas) para el tratamiento natural del síndrome climatérico, sin contraindicaciones ni efectos secundarios³⁰.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LOS FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son moléculas de origen vegetal con varias propiedades biológicas. Entre ellas, la más evidente y conocida está la de comportarse como estrógenos débiles. De hecho esta propiedad es la que da nombre a estas sustancias (*fito: vegetal, estrógeno: acción estrogénica*). Sin embargo, sus acciones van más allá de la de meros estrógenos débiles, como veremos más adelante.

Se han utilizado como sinónimos los términos «fitoesteroles» y «polifenoles». En cuanto al primero hay que decir que es totalmente erróneo, dado que estas sustancias no tienen la estructura típica de los «esteroles», es decir, la del «ciclo-pentano-perhidro-fenantreno», sino otra totalmente diferente. En cuanto al segundo término sí que es aceptable, dado que la estructura química de estas moléculas sí que tiene en común el poseer varios anillos fenólicos, que por otro lado parecen ser los responsables de gran parte de sus propiedades biológicas.

Existen más de 4.000 fitoestrógenos descritos, que se agrupan en cuatro familias farmacológicas: lignanos, cumestanos, lactonas del ácido resocílico e isoflavonas. De todos ellos el grupo más importante es el de las isoflavonas, de las cuales destacan dos: la genisteína y la daidzeína.

Estos compuestos se encuentran en una gran variedad de plantas, especialmente cereales, legumbres y hortalizas, y se puede decir que todos los humanos

consumimos fitoestrógenos en nuestra dieta, siendo más importante la ingesta de éstos cuanto más abundan los vegetales en ella. Señalar también que se encuentran no sólo en alimentos, sino también en bebidas como el vino tinto³¹, la cerveza^{32,33} o el whisky³⁴⁻³⁶, que contienen una pequeña cantidad de fitoestrógenos procedentes de los productos vegetales utilizados en su fabricación. Podemos decir que es prácticamente imposible no consumir fitoestrógenos de una u otra fuente.

Sin embargo, los granos de soja son la fuente más abundante de fitoestrógenos (isoflavonas), lo cual hará que las poblaciones que consumen habitualmente este producto vegetal (las orientales) sean las que tienen una mayor riqueza de fitoestrógenos en su dieta, lo cual repercutirá de manera positiva en diversos aspectos sanitarios.

Describiremos a continuación brevemente estas familias.

Lactonas del ácido resocílico

Son los fitoestrógenos menos importantes y su origen está en hongos, por lo que en sentido estricto deberían llamarse «micoestrógenos». En concreto su origen está en el moho que crece sobre el grano de cereales almacenado en condiciones de humedad. Su ingesta habitual es muy escasa, dado que el moho desaparece al eliminar la cáscara de los cereales, en el proceso habitual de preparación para el consumo.

Cumestanos

Los cumestanos también son fitoestrógenos con escasa importancia. Los más importantes dentro de esta familia son el cumestrol y el metoxicumestrol. Sus principales fuentes son las coles, la alfalfa y otras plantas destinadas al forraje de animales.

Lignanos

Los lignanos son después de las isoflavonas los fitoestrógenos más importantes. Los más destacables de los lignanos son el enterodiol y la enterolactona. Están ampliamente distribuidos en los cereales (trigo, cebada, lúpulo, centeno, arroz, etc.), frutas (manzanas, peras, cerezas, etc.) y casi todos los vegetales (zanahorias, cebollas, perejil, semillas de girasol,

etc.). Sin embargo, la concentración más elevada se encuentra en las semillas de lino (linaza).

Isoflavonas. Importancia de la soja

Son sin duda alguna las reinas de los fitoestrógenos, hasta el punto de que eclipsan a todos los demás. Es tal su supremacía, que a efectos prácticos se superponen los términos «isoflavonas» y «fitoestrógenos» y el uso los ha convertido en prácticamente sinónimos. Casi todos los datos conocidos sobre los fitoestrógenos provienen del estudio de las isoflavonas, especialmente de la genisteína y la daidzeína, que son sus representantes más importantes.

Las isoflavonas son prácticamente exclusivas de las legumbres, tales como las lentejas, las alubias, los garbanzos, los guisantes, etc. La concentración más alta de isoflavonas se encuentra en la soja. Los productos derivados de la semilla de la soja (tales como la harina, la leche, o el tofu) contienen concentraciones importantes de isoflavonas, mientras que otros productos procedentes de la soja, pero no de su semilla (como los brotes o la salsa), contienen escasa cantidad de éstas.

La soja es conocida en Oriente como la «carne del campo». Tal denominación no es gratuita, pues resulta ser una excelente fuente de proteínas: nada menos que el 36% de la semilla de la soja está constituida por proteínas de alta calidad (ricas en aminoácidos esenciales). Es por ello que el organismo aprovecha sus proteínas en más del 60%, por encima de cualquier otro alimento vegetal.

Por otro lado, las semillas de soja tienen un alto contenido en fibra (4,5%), un bajo índice energético (130 kcal/100 g), no contienen colesterol y prácticamente, tampoco grasas saturadas. La grasa presente (aproximadamente un 5%) contiene gran cantidad de lecitina, un fosfolípido vital para las membranas celulares, el cerebro y el sistema nervioso. Fósforo, nitrógeno, ácido linoleico, oleico y linoléico, estigmasterol y sitosterol, son otros de los componentes de la soja, así como una gran cantidad de vitaminas del grupo B, sobre todo riboflavina, y vitaminas E y K.

Aunque en Occidente es una recién llegada, la soja se ha cultivado durante miles de años en el lejano Oriente. Su importancia era tal que los chinos de la antigüedad la consideraban como uno de los cinco cereales sagrados (junto con el arroz, el trigo, la cebada y el mijo). Su utilización alimenticia se remonta en la historia hasta el año 2838 a. C. en China, hasta el siglo VI en Japón y al siglo XVII en Europa. Hoy en

día, Estados Unidos produce un tercio del consumo mundial, que se utiliza principalmente como alimento para el ganado y productos no alimenticios, con sólo el 2% destinado al consumo humano. Aun así, en algunas zonas de China, donde se preparan alimentos con soja de al menos 10 formas diferentes, su consumo diario puede llegar a 55-60 g.

En Occidente, los derivados más conocidos de esta legumbre tan versátil son el tofu, la leche de soja y demás productos lácteos, como los yogures, así como análogos de la carne, tales como la proteína vegetal texturizada.

No cabe duda de que la soja es un alimento magnífico. Pero sin duda, lo mejor de la soja son sus fitoestrógenos: las isoflavonas. La concentración de isoflavonas en la soja es variable en función del tipo de soja (verde, amarilla, negra, etc.), de las condiciones de cultivo, etc., pero se puede estimar una media de 300 mg/100 g de soja.

La importancia de las isoflavonas no va a venir dada solamente por la circunstancia de que son los fitoestrógenos más abundantes en la naturaleza, sino también por la particularidad de pertenecer a una familia farmacológica muy importante: la de los flavonoides. Este hecho va a permitir el que a su actividad estrogénica débil se sume la antioxidante propia de los flavonoides. A continuación, con el fin de comprender mejor las isoflavonas, vamos a describir los flavonoides.

Flavonoides

Definición y clasificación

Desde el punto de vista bioquímico existe una gran confusión entre los clínicos con respecto a términos como «flavonas», «flavonoides» e «isoflavonas», sin que se tenga muy claro a qué corresponde exactamente cada término. Con el fin de aclararlo, vamos a dedicar unas líneas a las «procelosas aguas» de la bioquímica. Esto además nos permitirá comprender más adelante algunas de las propiedades de las isoflavonas no relacionadas con su acción estrogénica, como su capacidad antioxidante.

Denominados «vitamina P» por su descubridor, Stent-Gyorgyi, los flavonoides existen desde que existen las plantas, pero no fueron reconocidos hasta 1930. En este año el investigador aisló de la cáscara del limón una sustancia, denominada citrina, que regulaba la permeabilidad de los capilares en animales de experimentación. Ahora sabemos que los flavonoides en realidad no son vitaminas en el

sentido estricto de la palabra, aunque tienen un importante papel en la fisiología humana³⁷.

Actualmente se denominan flavonoides a varias clases de sustancias naturales que contienen dos anillos aromáticos unidos mediante una cadena de tres átomos de carbono, compuestos éstos que se encuentran ampliamente distribuidos en los vegetales. En general se trata de moléculas pigmentadas, y cuya función primordial parece ser la de servir de protección a las plantas de la acción nociva de las radiaciones solares ultravioleta, actuando como captadoras de radicales libres potencialmente agresivos por su acción oxidante. Se trataría por tanto de potentes antioxidantes vegetales. También se han relacionado con la resistencia de ciertas plantas a determinadas infecciones bacterianas, víricas y micóticas (serían como «antibióticos vegetales») y con la regulación del crecimiento vegetal.

Clasificación

La familia de los flavonoides es extremadamente amplia, habiéndose reconocido en ella al menos 5.000 moléculas diferentes. Dentro de ella distinguimos los siguientes grupos: flavonas, flavonoles, flavanonas, flavanonoles, antocianidinas, catequinas, auronas, chalconas, rotenoides, citroflavonoides, *isoflavonas*, etc.

Podemos observar que las isoflavonas, principales representantes de los fitoestrógenos, pertenecen a la familia de los flavonoides. Este es el motivo por el cual las isoflavonas tienen, además de su actividad estrogénica débil, otras propiedades biológicas, que serán compartidas con los demás flavonoides.

Acciones biológicas

En el ser humano los flavonoides van a tener unas actividades biológicas características comunes para todos, y las isoflavonas, como pertenecientes al grupo, las van a compartir. Pero sólo las isoflavonas entre todos los flavonoides van a tener además actividad estrogénica. Es importante destacar que flavonoides y flavonas no son fitoestrógenos. Si bien comparten con las isoflavonas la pertenencia a la familia de los flavonoides, no tienen actividad estrogénica, por lo que en ningún caso pueden considerarse fitoestrógenos.

Acción antioxidante

Hoy en día conocemos el papel importante de los flavonoides de la dieta como antioxidantes, formando parte del «batallón» de sustancias que protegen al organismo de la oxidación³⁸. Los antioxidantes tienen al menos tres importantes papeles en la fisiología animal:

1. Captan radicales libres que se producen durante el metabolismo celular normal o por acción de noxas (como la radiación ultravioleta), y cuya unión a las membranas celulares produciría su destrucción³⁹.
2. Impiden el desarrollo de mutaciones, protegiendo las cadenas de ADN, a través de un complejo mecanismo que parece implicar átomos de cobre^{40,41}.
3. Protegen a la molécula de LDL de la oxidación, que es el paso previo a su fagocitosis por los macrófagos⁴², con la consiguiente formación de las células espumosas e inicio de la formación de la placa de ateroma en el endotelio arterial.

Acción antineoplásica

Un campo menos explorado es el de los efectos citotóxicos de los flavonoides sobre las células cancerosas. Se ha visto que algunos flavonoides (en concreto flavonas, isoflavonas, flavononas) inhiben la proliferación de las células cancerosas *in vitro*^{43,44}, y también existen algunos datos en humanos⁴⁵.

Es posible que al menos parte de este efecto sea consecuencia de su acción antimutagénica, por el efecto antioxidante sobre el ADN, aunque no se pueden descartar otros mecanismos.

FARMACOLOGÍA DE LAS ISOFLAVONAS

Descripción

Las isoflavonas son moléculas pertenecientes a la familia de los flavonoides, y principales representantes de los fitoestrógenos, tanto desde el punto de vista cuantitativo (son los más abundantes en la naturaleza, especialmente en la soja), como desde el cualitativo (son los que tienen unas características biológicas más atractivas). Por este motivo no es de extrañar que sean con mucho los fitoestrógenos más conocidos y estudiados.

Lo más característico desde el punto de vista bioquímico de todas las isoflavonas es la estructura polife-

nólica de todas ellas, que recuerda en cierto modo a la del dietilestilbestrol.

Dentro del grupo de las isoflavonas las principales son la genisteína, la daidzeína y la gliciteína (esta última es la menos importante), las cuales son formas activas no glicosiladas. Otras isoflavonas menos importantes son la castanina, la odoratina, la pseudo-baptogenina, la fujikinetina, la cuneatina, etc⁴⁶.

Activación

Las tres isoflavonas principales, genisteína, daidzeína y gliciteína, provienen de sus precursores glicosilados genistín, daidzín y glicitín, respectivamente. La activación de la forma activa no glicosilada desde la inactiva glicosilada se produce por acción de las glicosidasas presentes en las bacterias de la flora intestinal.

Además, la genisteína y daidzeína pueden proceder también de otros precursores: la biochanina A (o simplemente biochanina) y formononetina, en este caso mediante demetilación. La transformación desde precursores inactivos hasta moléculas activas también es debida en este caso a la acción de enzimas de bacterias intestinales. La biochanina y formononetina se encuentran en los vegetales, al igual que la genisteína y la daidzeína, en sus formas inactivas glicosiladas, que son respectivamente sisotrín para la primera y ononín para la segunda.

Absorción

Aunque tanto la genisteína como la daidzeína son formas activas, para mejorar su absorción sufren una serie de cambios, que nuevamente son realizados por las bacterias pobladoras del intestino. En el caso de la genisteína, mediante una acción enzimática, ésta es transformada a dihidrogenisteína y a 6-hidroxi-O-desmetilangiolsina, las cuales son entonces absorbidas fácilmente⁴⁷. En el caso de la daidzeína, ésta es convertida en equol y O-desmetilangiolsina, y de esta manera se absorbe mejor a través del epitelio intestinal⁴⁸.

Importancia de la flora bacteriana intestinal. Variaciones interindividuales

La intervención trascendental de las bacterias en la activación y absorción de las isoflavonas resulta interesante a la hora de valorar la razón por la cual en

determinadas pacientes las isoflavonas no son tan eficaces como podríamos esperar. En este sentido, probablemente la variabilidad individual en la microflora colónica tiene un papel importante para determinar las vías metabólicas de las isoflavonas.

Sabemos que no todas las bacterias intestinales se comportan de la misma manera en cuanto la biotransformación de los precursores⁴⁹. En función de la flora bacteriana se favorecerá la activación de unas isoflavonas en detrimento de otras. Así, el equol puede estar presente en grandes cantidades en la orina (y por tanto en la sangre) de determinadas personas, y ausente en las muestras de otras personas⁵⁰⁻⁵². Hay estudios^{53,54} que confirman que la absorción y la metabolización intestinal influyen notablemente en la biodisponibilidad de las isoflavonas. El que las bacterias intestinales transformen más unas isoflavonas que otras tiene importancia si tenemos en cuenta que la potencia estrogénica de cada isoflavona no es la misma (la más potente es la genisteína y la de menor actividad estrogénica la formononetina). De este modo, podemos entender por qué la misma cantidad de isoflavonas ingeridas puede producir un mayor o menor efecto estrogénico.

Eliminación

La eliminación de las isoflavonas tiene un mecanismo común para todas: conjugación con ácido glucurónico en el hígado y excreción por orina. Los principales fitoestrógenos presentes en la orina humana son, en este orden, la daidzeína, la genisteína, el equol y la 6-hidroxi-O-desmetilangolensina⁵⁵.

La eliminación urinaria de las isoflavonas tiene importancia desde el punto de vista clínico, ya que nos permite calcular cuántas ha ingerido una persona⁵⁶ («tantas eliminaste, tantas tomaste»).

Ipriflavona

Un compuesto cuyos efectos se han venido estudiando en los últimos años, es la ipriflavona, que se trata de una isoflavona sintética, comercializada en diversos países, como Estados Unidos.

Esta molécula, no presente en la naturaleza, es producida a partir de una lactona del ácido resocílico, y más tarde es convertida en el organismo en genisteína, con una tasa de conversión equivalente al 10%. Es de esta forma como ejerce sus acciones biológicas, por lo que en realidad deberemos consi-

derar a la ipriflavona como un precursor de la genisteína⁵⁷.

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LAS ISOFLAVONAS

Los mecanismos de acción de las isoflavonas son variados, y no sólo relacionados con su acción estrogénica débil, que es lo que caracteriza a los fitoestrógenos. Esto significa que las isoflavonas van a tener propiedades suplementarias a la del resto de fitoestrógenos, en los que únicamente hasta ahora se ha demostrado una acción biológica a través de su acción sobre el receptor estrogénico. Esto es lo que convierte a las isoflavonas en los fitoestrógenos más interesantes desde el punto de vista biológico, además de ser los más abundantes en la naturaleza.

Podemos señalar como mecanismos de acción de las isoflavonas, cuando menos los siguientes:

1. Acción sobre el receptor estrogénico.
2. Acción antioxidante, captadora de radicales libres.
3. Acción inhibitoria de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular.
4. Otras acciones.

Es interesante destacar que, aunque clínicamente tengan un perfil bastante similar al de los SERM (Moduladores Selectivos del Receptor Estrogénico), como veremos al describir su perfil clínico, las isoflavonas tienen mecanismo de acción diferente de éstos. También es necesario señalar que pese a que en algunos artículos se habla de la acción antiestrogénica de las isoflavonas, ésta en realidad no existe, como comentaremos más adelante.

Merece la pena que dediquemos algunas líneas al comentario de cada uno de los mecanismos de acción de escritos para las isoflavonas.

Acción sobre el receptor estrogénico

Este mecanismo de acción es común a todos los fitoestrógenos. Las isoflavonas, como pertenecientes al grupo de los fitoestrógenos, van a tener acción estrogénica débil, si bien esta no va ser igual para todas las moléculas. Para evaluar su potencia estrogénica relativa en cultivos de células humanas se ha usado como punto de referencia arbitrario un valor de 1,00 para el estradiol, y de esta forma se han obtenido los siguientes resultados:

Genisteína:	0,084.
Equol:	0,061.

Daidzeína:	0,013.
Biochanina A:	0,0006.
Formononetina:	menor de 0,0006.

Además, se ha visto que la bioactividad de los complejos hormona-receptor producidos por las isoflavonas y el estradiol son similares, lo que las diferencia claramente de los SERM, que producen complejos diferentes tridimensionalmente a los de los estrógenos (motivo éste por el que se definen como moduladores selectivos del receptor estrogénico).

La diferencia con los estrógenos producidos por los ovarios de los mamíferos estriba en la afinidad que las isoflavonas tienen hacia el receptor estrogénico. En concreto, y refiriéndonos a la genisteína, la afinidad de ésta por el receptor estrogénico, determinada en estudios de unión competitiva, es 100 a 10.000 veces menor que el estradiol y el dietilestilbestrol. Es por ello que consideramos que las isoflavonas son estrógenos débiles, con poca afinidad por el receptor estrogénico.

La acción directa de las isoflavonas sobre el receptor estrogénico se confirma mediante la inhibición de la acción éstas utilizando sustancias que se comportan como antiestrógenos, como el tamoxifeno. Esto quiere decir que la genisteína y las demás isoflavonas se comportan como auténticos estrógenos⁵⁸. Su menor potencia (o afinidad por el receptor estrogénico) en relación con estradiol implica la necesidad de dosis mayores de isoflavonas para conseguir los mismos efectos biológicos. Pero hemos de tener claro que con una concentración suficiente de isoflavonas vamos a conseguir efectos superponibles a los de los estrógenos más potentes.

Aunque las isoflavonas no tienen la estructura típica de los estrógenos esteroides, sí que tienen alguna característica estructural común con éstos, y que es la responsable de su capacidad de activar receptores estrogénicos. En concreto, los biólogos moleculares dan gran importancia a los grupos hidroxilos de los extremos.

Sin embargo, las cosas no son tan sencillas, ya que desde hace unos pocos años sabemos de la existencia de dos poblaciones claramente diferentes de receptores estrogénicos: los receptores α y los β . La distribución de estos receptores es desigual en el organismo, habiendo determinados órganos y sistemas que tienen de los dos tipos de receptores, mientras que otros sólo tienen α ⁵⁹, como el útero y la mama.

El estradiol tiene una afinidad similar por ambos tipos de receptores⁶⁰. Sin embargo, la afinidad de las isoflavonas por cada tipo de receptor estrogénico es

claramente diferente, siendo aproximadamente unas 10.000 veces mayor por el receptor estrogénico β en relación con el α ⁶¹. Esto quiere decir que las isoflavonas van a manifestar su acción estrogénica débil únicamente en aquellos lugares en donde existan receptores estrogénicos β . En aquellos órganos o sistemas en los que sólo existan receptores estrogénicos α , las isoflavonas no van a manifestar acción estrogénica, aunque tampoco antiestrogénica. En estos sitios su acción sería neutra: ni estrogénica ni antiestrogénica.

Únicamente se conoce un fitoestrógeno que tiene una acción similar sobre receptor α y β : el resveratrol, que se encuentra presente en el vino tinto, y que puede ser uno de los factores que hace de esta bebida un protector cardiovascular^{62,63}. De hecho se han descrito efectos estrogénicos en mujeres menopáusicas que consumen cantidades moderadas de vino tinto⁶⁴.

La mayor afinidad de las isoflavonas por el receptor estrogénico β en relación al α es fundamental para comprender su perfil clínico. En este sentido ya adelantamos, aunque más adelante lo comentaremos con mayor profundidad, la acción estrogénica de las isoflavonas sobre el cerebro, el hueso, el sistema lipídico, y el aparato cardiovascular (lugares éstos en donde existen receptores estrogénicos β), mientras que no manifiestan en ninguna acción sobre hígado, mama ni útero (que sólo tienen receptores estrogénicos α)^{65,66}. Ésta es la base sobre la que se están comenzando a utilizar de manera masiva las isoflavonas para tratar todos los problemas del síndrome climatérico, tanto los síntomas a corto plazo como las complicaciones tardías, sin producir sangrados ni molestias mamarias.

Aunque la acción estrogénica de las isoflavonas es evidente, sus acciones van más allá, produciendo parte de sus acciones biológicas por otros mecanismos, que son tan importantes o más que éste⁶⁷.

Acción antioxidante

El segundo mecanismo de acción, tan interesante al menos como el anterior, es mediante la capacidad de las isoflavonas, como moléculas pertenecientes al grupo de los flavonoides, de actuar como antioxidantes, captando a radicales libres potencialmente peligrosos⁶⁸. Este mecanismo de acción es exclusivo de las isoflavonas, ya que ninguna otra familia de fitoestrógenos ha mostrado actividad antioxidante.

Con respecto a las propiedades antioxidantes de las isoflavonas nos debemos remitir por completo al

apartado de los flavonoides, ya que son totalmente superponibles. En este sentido, las isoflavonas manifestarán una actividad protectora de las membranas celulares, de las mutaciones genéticas y de la oxidación de la LDL previa a la formación de la placa de ateroma⁶⁹.

La actividad antioxidante interviene de manera determinante en la producción de los beneficios demostrados de las isoflavonas sobre el aparato cardiovascular, y es posible que también tenga algún papel en la protección frente al desarrollo de determinadas neoplasias, por la protección del ADN de mutaciones inducidas por los radicales libres⁷⁰.

Inhibición enzimática

Un tercer mecanismo de acción menos conocido, pero no por ello menos importante, es la capacidad e inhibición enzimática de las isoflavonas. En concreto, la genisteína, que es la isoflavona más importante, ha demostrado una actividad inhibitoria sobre diversas enzimas^{71,72}:

- Cinasas (o quinasas) de tirosina (o tirosín-quinasa).
- Topoisomerasas del ADN I y II.
- Cinasa (o quinasa) ribosómica S6.

La inhibición de las cinasas de tirosina es de gran importancia biológica, ya que estas enzimas participan en el control de la mitogénesis, en la regulación del ciclo celular y en la supervivencia de las células. Se trata, en suma, de enzimas que intervienen de una manera decisiva en la replicación celular. La inhibición de estas enzimas afectará especialmente a las células que más rápidamente se dividen, que no dejan de ser otras que las tumorales. Por otro lado, las cinasas de tirosina también intervienen en la diferenciación de los tejidos, modulando diversos factores de crecimiento. Este efecto lo realizan mediante su unión a estas moléculas. Los factores de control del crecimiento modulados por las cinasas de tirosina son: factor de crecimiento epidérmico, factor transformante del crecimiento <?>, factor de crecimiento derivado de las plaquetas y factores del crecimiento relacionados con la insulina (*insulin-like*) y afines. Todos ellos han sido implicados en el crecimiento de diversos tumores, lo que explica la importancia de la inhibición estas enzimas por parte de la genisteína.

Otras acciones

La genisteína inhibe la angiogénesis, por un mecanismo no bien conocido^{73,74}. Esta acción tendrá importancia en lo que respecta al crecimiento tumoral, e incluso en el establecimiento de tumores secundarios (metástasis)^{75,76}.

Las isoflavonas son buenas reductoras del colesterol LDL⁷⁷, como veremos más adelante. Esta acción parece que no tiene que ver con los mecanismos anteriormente descritos, sino que sería independiente de ellos. En concreto se han involucrado dos modos de actuación:

1. Aumento de los receptores (*up-regulation*) hepáticos para la LDL, lo que aumenta la actividad de este receptor y estimula el aclaramiento de dicha sustancia⁷⁸.
2. Inhibición de la síntesis de colesterol endógeno, mediante la disminución de la actividad enzimática de la 7- α -hidroxilasa⁷⁹.

PERFIL CLÍNICO

El perfil clínico de las isoflavonas es extremadamente variado, teniendo efectos en las mujeres e incluso en los varones. Podemos decir a grandes rasgos, que los fitoestrógenos, y en concreto las isoflavonas, ha demostrado tener acción sobre los sofocos, el mantenimiento de la masa ósea, la mejoría de los factores de riesgo subrogados de patología cardiovascular y protección frente a ciertas neoplasias malignas⁸⁰. A continuación iremos comentando los diversos aspectos clínicos de las isoflavonas, profundizando en cada uno de estos apartados.

Es interesante señalar que gran parte de las publicaciones que cimantan los datos aquí comentados proceden de estudios epidemiológicos, especialmente los más antiguos. Veremos que una parte importante de los datos documentales están basados en diferencias relacionadas con el consumo de productos derivados de la soja en las distintas poblaciones a nivel mundial. Conviene recordar, quizá, que la soja es la principal fuente de isoflavonas.

La ingesta de fitoestrógenos varía ampliamente entre diferentes culturas: una mujer asiática recibe alrededor de 40 mg diarios en su dieta, llegando a 150-200 mg diarios en las japonesas. En cambio, en la dieta occidental típica (especialmente en la norteamericana) su cantidad es entre 4 y 7 mg diarios⁸¹.

Un lugar excepcional para hacer este tipo de investigaciones epidemiológicas es Hawai, en donde con-

viven sin mezclarse cinco grupos étnicos, cuyos riesgos de enfermedad son notablemente diferentes.

Realmente, ensayos clínicos con isoflavonas se vienen haciendo desde hace pocos años. En este sentido es conveniente señalar que los datos aportados por estos últimos reafirman hasta el momento los conocimientos aportados por las investigaciones epidemiológicas.

Efectos sobre el ciclo femenino

Varios trabajos sugieren que la ingesta de una dieta rica en soja puede aumentar la duración del ciclo menstrual de la mujer, sin alterar la ovulación ni la capacidad de ser fecundada.

En este sentido las observaciones son varias:

- Cassidy comunicó que la ingesta de 60 g/día de proteína de soja (lo que equivale aproximadamente a 45 mg/día de isoflavonas) incrementa la duración de la fase folicular, asociado a una reducción del 300% en los niveles de LH y del 200% en los niveles de FSH⁸².
- Lu ha publicado que la ingesta de 12 onzas de leche de soja tres veces al día, disminuye los niveles séricos de 17-β-estradiol y progesterona durante la fase lútea⁸³.
- Aunque *in vitro* se ha observado un aumento en la síntesis de SHBG (del inglés *Sexual Hormone Binding Globuline*), los estudios *in vivo* realizados en pacientes premenopáusicas no han mostrado dicho incremento⁸⁴.
- Nagata también comprueba en un estudio prospectivo, con grupo control y randomizado⁸⁵, la disminución de la estrona y el estradiol, en torno a un 20-25% de las cifras iniciales en mujeres premenopáusicas mediante la administración de leche de soja, que es especialmente rica en isoflavonas.
- Wu, en un reciente trabajo prospectivo y randomizado, también observa una reducción significativa de las cifras de estradiol en la fase lútea en las mujeres que tomaban 32 mg al día de isoflavonas, aunque sin cambios en la folicular ni tampoco en las cifras de progesterona⁸⁶.

Estos hallazgos pudieran relacionarse con una acción agonista estrogénica a nivel hipotalámico (el hipotálamo tiene receptores estrogénicos β), con disminución de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH) y, por tanto, de las gonadotropinas hipofisarias y de los esteroides ováricos.

Por otro lado, estos hallazgos darían una explicación al hecho de que las mujeres japonesas tienen ciclos menstruales más largos, y además soportarían la hipótesis de que los ciclos menstruales más cortos en las mujeres occidentales aumentarían el riesgo de padecer un cáncer de mama. Esta suposición se basa en que durante la fase lútea existe, por acción gestagénica, una tasa mitótica en el tejido mamario que es casi cuatro veces mayor que la observada durante la fase folicular, de tal forma que una mujer con ciclos menstruales más prolongados tendría menos fases lúteas durante su período reproductivo y, por tanto, se disminuiría la posibilidad de desarrollar un cáncer mamario.

Como ya hemos comentado anteriormente, estos cambios hormonales no alteran la capacidad reproductiva de la mujer, como así lo indican algunos trabajos centrados específicamente sobre este tema⁸⁷, y lo que quizá sea más importante, la evidencia de que en Japón y en el resto de Oriente siguen naciendo niños (y posiblemente a un ritmo mayor de lo que les gustaría a las autoridades políticas).

Efectos sobre los síntomas del síndrome climatérico

El síndrome climatérico es el conjunto de síntomas derivado de la falta de estrógenos. Si bien la sensación de sofocamiento es el síntoma más común de la menopausia, existen amplias variaciones en su frecuencia en diferentes partes del mundo. En Europa, del 70 al 80% de las mujeres menopáusicas experimentan sofocos, cifra que es del 57% en Malasia, del 18% en China y del 14% en Singapur. La razón de estas diferencias está en el consumo de isoflavonas de soja, existiendo una relación inversa entre éste y los síntomas climatéricos.

Uno de los principales interrogantes que han suscitado los fitoestrógenos es su uso como alternativa no hormonal a la THS⁸⁸. Para que ello sea posible, lo primero que hemos de considerar es su eficacia en la eliminación de la sintomatología climatérica, especialmente su síntoma principal, que son los sofocos.

Los sofocos son sin duda el síntoma más frecuente y llamativo de las mujeres climatéricas. La incidencia de sofocos es muy variable en las distintas culturas. Hay que destacar que se observa en múltiples estudios retrospectivos epidemiológicos una clara relación inversa entre la dosis de isoflavonas consumidas y la tasa de sofocos.

Son pocos los estudios prospectivos que se han llevado a cabo, y el principal problema radica en que el

placebo produce una mejoría del 25-30% después de 12 semanas de tratamiento, y además, esta sintomatología tiende a disminuir con el paso del tiempo, lo cual dificulta la valoración de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. Sin embargo, contamos con suficientes datos como para poder afirmar la eficacia de los fitoestrógenos en la reducción de los sofocos.

De entre los estudios prospectivos destacamos los siguientes:

- Murkies encontró que suplementar la dieta con harina de soja rica en isoflavonas disminuye significativamente los sofocos (un 40%) después de 12 semanas, al compararlo con el grupo control (25%)⁸⁹.
- Albertazzi administró 60 g/día de proteína de soja a un grupo de pacientes, y al grupo control 60 g/día de placebo (caseína), encontrando una disminución significativa de los sofocos en el grupo de estudio (45%), al compararlo con el grupo control (30%) después de 12 semanas de tratamiento; además describe como principales efectos secundarios los problemas gastrointestinales, especialmente el estreñimiento (48% de las pacientes)⁹⁰.
- Brzezinski también encontró una disminución de la sintomatología menopáusica en 114 mujeres a quienes se les administró una dieta rica en fitoestrógenos por 12 semanas⁹¹.
- Scambia, en un estudio randomizado y doble ciego con placebo, valoró el efecto de 50 mg de isoflavonas sobre los síntomas, comprobando la eficacia en la disminución de los sofocos⁹².

Estos resultados demuestran un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre la sintomatología climatérica, particularmente los sofocos. Este efecto se explica con la hipótesis de una acción agonista estrogénica a nivel del centro termorregulador en el hipotálamo. Sin embargo, es interesante tener en cuenta que los fitoestrógenos son menos eficaces para el control de otros síntomas del síndrome climatérico. En este sentido se ha comprobado que las mujeres japonesas tienen una incidencia prácticamente similar a las occidentales de otro tipo de manifestaciones asociadas a la menopausia, tales como el insomnio, la cefalea y los dolores articulares.

Con los datos de que disponemos actualmente, podemos afirmar que los fitoestrógenos de la soja son una buena alternativa para el tratamiento de los sofocos del síndrome climatérico⁹³.

Efectos sobre el aparato genital

Con respecto a la influencia de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal, los datos existentes son contradictorios. Por un lado, existen autores que encuentran cambios estrogénicos en el índice de maduración del epitelio vaginal en pacientes que reciben suplementos dietéticos de isoflavonas⁹⁴, mientras que otros no lo consiguen. Estos últimos son más abundantes, pudiéndose señalar los siguientes:

- Cline estudió el efecto de los fitoestrógenos derivados de la soja sobre el índice de maduración vaginal en primates no humanos (macacos hembras), sin encontrar efectos estrogénicos⁹⁵.
- Tansey, al analizar la acción de los fitoestrógenos derivados de la soja en el tracto reproductor de ratas ooforectomizadas, no encontró efectos a nivel del peso del útero o de la citología vaginal⁹⁶.
- Baird no evidenció efectos en la citología vaginal después de suplementar la dieta con soja durante 4 semanas⁹⁷.

El endometrio es uno de los parámetros de seguridad que debemos considerar en los fitoestrógenos. A la luz de los datos disponibles, podemos asegurar que las isoflavonas no tienen efecto proliferativo sobre el endometrio.

Dejando a un lado los estudios en animales, como los de Foth con macacas castradas^{98,99} (en donde se comprueba la ausencia de efecto estrogénico de las isoflavonas sobre el endometrio), y los datos epidemiológicos procedentes de las poblaciones de Oriente sobre patología endometrial (que resulta menos frecuente que en Occidente), disponemos también de algunos estudios prospectivos en humanos:

- Baber estudió, mediante la medición del grosor por ecografía transvaginal, el endometrio a 43 pacientes postmenopáusicas a quienes administró un extracto de trébol (que también tiene un alto contenido en isoflavonas) durante 12 semanas, sin encontrar patología¹⁰⁰.
- Más valor tiene el trabajo de Duncan, en cual la valoración del endometrio fue histológica. En este estudio, un total de 18 mujeres postmenopáusicas fueron tratadas durante 90 días con isoflavonas, a una dosis de entre 1 y 2 miligramos por kilo de peso, sin que se observaran cambios en el endometrio en ninguna de ellas¹⁰¹.
- Muy recientemente, Scambia comprobó que 50 mg al día de isoflavonas, tras 6 semanas de trata-

miento, no tenía ningún efecto sobre el endometrio⁹³.

Efectos en el hueso

A nivel mundial, las mujeres tienen un riesgo del 30 al 40% a lo largo de su vida de padecer fracturas causadas por la osteoporosis. Se estima que se producirá un incremento mundial en el número de fracturas de cadera de un millón en 1990 a 6,3 millones en 2050. Estamos, pues, ante un problema de envergadura social importante, que supone una auténtica epidemia. De hecho a la osteoporosis se la denomina muchas veces *la epidemia silenciosa*.

Los fitoestrógenos se han mostrado útiles en la conservación de la masa ósea en la mujer postmenopáusica, siendo una alternativa viable al tratamiento con estrógenos¹⁰². Existen evidencias procedentes de diferentes fuentes:

Datos epidemiológicos

Al igual que en los otros apartados, la mayoría de los estudios que poseemos son observacionales y epidemiológicos. En este sentido es fácil comprobar que la incidencia de osteoporosis difiere en diferentes regiones geográficas. De hecho existe una baja incidencia de esta enfermedad entre las mujeres asiáticas en comparación con las mujeres occidentales¹⁰³. Además, las fracturas óseas relacionadas con la osteoporosis también son menores en Asia que en la mayoría de las comunidades occidentales¹⁰⁴. Autores, como Ho, incluso comunican que en las fracturas de cadera de varones y de mujeres de edad superior a 85 años es un tercio de las que ocurren en Estados Unidos¹⁰⁵.

Estas observaciones se han relacionado con la nutrición rica en fitoestrógenos de la soja, que, como ya hemos comentado, se consume en gran cantidad por los orientales¹⁰⁶. Las diferencias pueden ser debidas también a otros factores diferentes de la dieta, como el tipo constitucional o el ejercicio.

Datos de la experimentación animal y celular

Además de los estudios epidemiológicos, también contamos con trabajos en animales y líneas celulares. Trabajando en esta línea, se ha visto que la genisteína en pequeñas dosis tiene la misma capaci-

dad para mantener la masa ósea que los estrógenos conjugados en ratas castradas¹⁰⁷⁻¹⁰⁹.

También se ha demostrado *in vitro* la acción de la genisteína y daidzeína sobre osteoblastos y osteoclastos, en el sentido de estimular a los primeros e inhibir a los segundos^{110,111}. En cultivos celulares, el claro efecto estimulante de los osteoblastos por parte de la genisteína es neutralizado mediante la adición a los cultivos de pequeñas cantidades de tamoxifeno, lo que parece indicar un efecto mediado por el receptor estrogénico¹¹².

En animales (ratas ovariectomizadas) la daidzeína se ha mostrado más eficaz que la genisteína en la preservación de la masa ósea¹¹³, sin que se sepa si esto se puede trasladar al ser humano.

Datos de experimentación en humanos

Sin duda, los datos más interesantes son los que provienen de la experimentación en humanos. Por el momento no hay muchos, y algunos son con la ipriflavona (la isoflavona sintética ya mencionada), aunque ya podemos recoger algunos interesantes:

- Un estudio dirigido por Potter y dedicado a valorar el efecto de las proteínas de la soja y los fitoestrógenos sobre la densidad mineral ósea de mujeres postmenopáusicas, describe su aumento en la columna lumbar¹¹⁴.
- Dalais demostró que la ingesta de 45 mg/día de isoflavonas por un período de 12 semanas en 13 mujeres postmenopáusicas incrementó significativamente la densidad mineral ósea¹¹⁵.
- Agnusdei encontró que la administración de ipriflavona 600 mg/día, previene la pérdida ósea a nivel del radio distal en mujeres postmenopáusicas osteoporóticas, y demuestra que esta isoflavona sintética inhibe el reclutamiento osteoclástico¹¹⁶. Existen multitud de estudios prospectivos, randomizados y con placebo, que demuestran la efectividad de la ipriflavona en el mantenimiento de la masa ósea de las mujeres postmenopáusicas¹¹⁷⁻¹²³.
- Wangen estudió diversos marcadores de metabolismo óseo (fosfatasa alcalina osteo-específica, osteocalcina, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I o IGF-I, deoxipiridolina y el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I), encontrando mejoría en ellos en las mujeres menopáusicas que recibían isoflavonas (entre 65 y 130 mg al día) en relación con las que no tomaban estas sustancias¹²⁴.
- El trabajo de más calidad publicado hasta el momento es un estudio prospectivo, randomizado y do-

ble ciego, efectuado con mujeres perimenopáusicas, dirigido por Alekel, en el que se demuestra que una dosis de isoflavonas de 80,4 mg al día durante 24 semanas disminuye la pérdida de masa ósea en la columna y mejora los marcadores de metabolismo óseo (telopéptidos N-terminales y fosfatasa alcalina osteo-específica)¹²⁵.

A pesar de los datos positivos sobre masa ósea, hasta el momento no se ha publicado nada acerca de la disminución de fracturas con isoflavonas, por lo que éstas están en este momento en la misma situación que los estrógenos y la tibolona: sólo se ha evidenciado profilaxis de la osteoporosis.

Efectos en el sistema cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de alrededor del 20% de todas las muertes a nivel mundial. Son la causa principal de muerte en todos los países desarrollados, representando el 50% de la totalidad de los fallecimientos, y están también surgiendo como un problema prominente de salud pública en los países en vías de desarrollo, en los que ocupan el tercer lugar, con aproximadamente el 16% de todas las muertes.

Datos de protección cardiovascular

Los efectos sobre el sistema cardiovascular de las isoflavonas son muy claros, y están refrendados por diversos estudios epidemiológicos, básicos y clínicos.

En relación con los estudios epidemiológicos, la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares entre las poblaciones asiáticas que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos sugiere una acción protectora de éstos^{126,127}. No obstante, estos efectos observados quizá pudieran deberse a otras diferencias en los hábitos alimenticios, como el bajo consumo de grasas saturadas.

Si consideramos los ensayos clínicos, podemos señalar varios interesantes:

- Eden encontró que la administración de 40 mg/día de isoflavonas a 36 mujeres postmenopáusicas durante 12 semanas producía un incremento del 18% en el colesterol HDL, y también observó un efecto bifásico dependiente de la dosis, ya que con la administración de 160 mg/día curiosamente no tuvo efecto sobre el colesterol HDL¹²⁸.

- Howes, en un estudio prospectivo y controlado, realizado con pacientes postmenopáusicas con placebo, encuentra descensos en los niveles de colesterol plasmático, pero sólo en las mujeres que tenían moderadas o importantes elevaciones de este lípido¹²⁹.

- Sin embargo, Takatsuka observó la disminución de las cifras de LDL incluso en mujeres con cifras de colesterol normal¹³⁰.

- Anderson realizó en 1995 un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados, encontrando que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soja, que es especialmente rica en fitoestrógenos, disminuye el colesterol total en un 9,3%, el colesterol LDL en 12,9%, y los triglicéridos en 10,5%¹³¹.

- Sin duda el documento publicado más útil en este área es el muy reciente (año 2000) metaanálisis de Van der Schouw¹³², en donde evidencia, analizando todo lo publicado desde 1966 hasta 1999, los efectos claramente positivos sobre todos los factores subrogados de riesgo cardiovascular, tanto en animales como en humanos, y concluye que ante estos datos es necesario iniciar ensayos clínicos cuyo objetivo último sea la valoración de la disminución de los accidentes vasculares arteriales.

Ciertamente, aunque no disponemos de datos del evento final que queremos prevenir (el accidente vascular arterial), tenemos suficientes evidencias como para apreciar un efecto positivo de las isoflavonas sobre el área cardiovascular. Un hecho interesante a tener en cuenta es que los beneficios cardiovasculares parecen ser similares en mujeres y varones¹³³, y tanto en mujeres postmenopáusicas como premenopáusicas¹³⁴, lo cual tendrá importancia a la hora de sentar indicaciones, como veremos más adelante.

Mecanismos de protección cardiovascular

La intensidad de la protección cardiovascular viene dada por la actuación en diversos aspectos simultáneamente. De hecho, la contribución de los fitoestrógenos en la disminución del riesgo cardiovascular depende de¹³⁵⁻¹³⁸:

- Las modificaciones en el perfil lipídico.
- Su actividad antioxidante.
- Sus efectos directos a nivel de la pared vascular.
- La inhibición de la agregación plaquetaria.
- El bloqueo de los canales lentos del calcio (acción calcio-antagonista).

Analizaremos someramente cada uno de estos mecanismos.

Disminución del colesterol

Ya hemos comentado en el apartado dedicado a los mecanismos de acción que esta acción de disminución del colesterol LDL es producida a través de tres mecanismos:

- Aumento de los receptores hepáticos para LDL y, por tanto, de su aclaramiento plasmático.
- Disminución de la producción del colesterol endógeno por inhibición de la 7- α -hidroxilasa.

Otro posible mecanismo que se ha considerado, aunque está menos estudiado, es el aumento de la excreción fecal de colesterol¹³⁹.

Actividad antioxidante

En lo que refiere a su actividad antioxidante, se ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido¹⁴⁰.

Ruiz-Larrea realizó un estudio en 1997¹⁴¹ sobre la potencia antioxidante de algunas isoflavonas, cuantificada como inhibición de radicales libres en fase acuosa, encontrando los siguientes resultados en lo referente a la actividad antioxidante: Genisteína > Daidzeína = Genistín = Biochanina A = Daidzeín > Formononetina

El efecto antioxidante se manifiesta en todos los tejidos, ya que los radicales libres son un subproducto producido durante la utilización del oxígeno por parte de la célula, pero en este caso nos interesa resaltar esta acción en relación con la LDL. La oxidación de esta lipoproteína es la fase previa a su fagocitosis por parte de los macrófagos, que se transforman por esta acción en células espumosas. Éstas son la primera etapa en la formación de la placa de ateroma. Los fitoestrógenos han probado una intensa actividad antioxidante de las moléculas de LDL, especialmente la genisteína, la daidzeína y el equol^{142,143}. Esto hace que las isoflavonas prevengan el proceso de aterogénesis al margen de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos¹⁴⁴.

Acción directa sobre la pared vascular

La acción protectora del desarrollo de la placa de ateroma también parece ejercerse a nivel de las células

endoteliales, que proliferan desordenadamente cuando se forma la lesión.

Con respecto a las acciones de las isoflavonas en el ámbito de la fisiología de la células endoteliales, la mayoría de los estudios han sido realizados en primates y han mostrado efectos similares a los del estradiol.

- Honore encontró una respuesta vasodilatadora a la acetil-colina en macacos hembras con aterosclerosis, lo que le lleva a concluir que los fitoestrógenos derivados de la soja pueden tener un efecto protector a nivel del endotelio vascular similar al del estradiol¹⁴⁵.
- Hallazgos similares ha publicado recientemente Squadrito, en este caso en ratas ovariectomizadas¹⁴⁶.

Se ha visto que en cultivos de células endoteliales proliferantes, la genisteína produce marcados cambios morfológicos compatibles con la detención del crecimiento^{147,148}. Incluso, los fitoestrógenos hacen más resistentes a las células endoteliales frente a las agresiones externas¹⁴⁹.

Efecto antiagregante plaquetario

Existen estudios que sugieren un efecto antitrombótico de la genisteína^{150,151}. Esta acción es debida a la inhibición de la activación y agregación plaquetaria, por efecto de la inhibición de la fosforilación de la tirosina. Esta acción contribuiría a la evitación de accidentes vasculares.

Bloqueo de los canales lentos del calcio

Existen estudios que demuestran en animales (conejos) una vasodilatación de las arterias coronarias por un mecanismo que tiene que ver con el antagonismo del calcio¹⁵².

Quizá también este mecanismo pueda explicar una cardioprotección frente a la isquemia miocárdica, con una mejor recuperación de los tejidos tras la reperfusión y una menor cantidad de tejido necrótico en animales de experimentación¹⁵³.

EFFECTOS SOBRE TUMORES

Aspectos generales

De los aproximadamente 5,2 millones de muertes estimadas por cáncer en 1990, el 55% fue en los países en vías de desarrollo. Sin duda las enfermedades neoplásicas son una de las causas principales de muerte en los países occidentales.

Los fitoestrógenos, y en concreto las isoflavonas, parecen tener un efecto protector sobre diferentes cánceres¹⁵⁴, especialmente el cáncer de mama¹⁵⁵ y el de próstata¹⁵⁶. También existen algunos indicios sobre el cáncer de colon¹⁵⁷⁻¹⁵⁹, pero a día de hoy los datos son tan escasos que por el momento es mejor no considerar este aspecto.

Con respecto al cáncer de próstata, si bien es un tema francamente interesante para los varones, excede las pretensiones de esta revisión, por lo que tampoco lo vamos a examinar. Únicamente señalaremos que en los países orientales, este tipo de cáncer es mucho menos frecuente que en Occidente, como puede observarse en la tabla adyacente. Si bien no se pueden descartar otros factores, este hecho se ha atribuido a la ingesta de altas cantidades de isoflavonas de la soja.

Cáncer de mama

Estados Unidos:	22,0 por 100.000
Reino Unido:	27,7 por 100.000
Japón:	6,6 por 100.000

Cáncer de próstata

Estados Unidos:	17,5 por 100.000
Reino Unido:	17,1 por 100.000
Japón:	4,0 por 100.000

Adaptada de la Sociedad Americana para el Cáncer. Hechos y Cifras del Cáncer-1996.

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres occidentales, afectando a una de cada 8-14, dependiendo del área geográfica considerada.

Existen datos que sugieren el efecto protector frente al cáncer de mama por parte de los fitoestrógenos, que proceden de estudios epidemiológicos, estudios en animales, cultivos celulares y ensayos clínicos en humanos.

Estudios epidemiológicos

La mayoría de los estudios sobre cáncer de mama y fitoestrógenos han analizado el consumo de alimentos ricos en soja y su relación con este cáncer^{160,161}, ya que se ha visto en estudios epidemiológicos que las mujeres japonesas, además de tener una incidencia más baja de esta patología, cuando la desarrollan tienen un mejor pronóstico¹⁶². De hecho presentan un mayor número de tumores *in situ*, tienen menos metástasis ganglionares, y aquellas con metástasis tienen menos probabilidad de tener tres o más ganglios afectados^{163,164}.

Estudios en animales

Existen varios estudios en animales que sugieren que la genisteína retrasa el desarrollo de tumores mamarios, siendo los más destacables los de Lamartiniere, que ha demostrado la protección que produce la genisteína frente a la inducción de cáncer de mama con benzoantraceno en ratas^{165,166}.

Estudios en cultivos celulares

Se ha comprobado que los lignanos¹⁶⁷, y sobre todo las isoflavonas¹⁶⁸⁻¹⁷⁰, reducen la proliferación de líneas celulares procedentes de cánceres de mama.

Los efectos antiproliferativos son dosis-dependientes y parecen ejercerse tanto sobre líneas celulares con receptores estrogénicos (RE+), como en aquellas que no los tienen (RE-)¹⁷¹.

Ensayos clínicos en humanos

Existen varios ensayos clínicos realizados con humanos:

- Murkies ha publicado muy recientemente (septiembre de 2000) un estudio retrospectivo analizando la excreción urinaria de fitoestrógenos (genisteína y daidzeína) en mujeres postmenopáusicas con cáncer de mama, comprobado que ésta es menor que los controles sin cáncer¹⁷², deduciendo que es posible que el mayor consumo de estas sustancias ejerza un efecto protector.
- Uno de los ensayos clínicos más ilustrativos fue el conducido por Ingram en 1997, quien realizó un estudio de casos-control, donde comparó 144 mujeres con cáncer de mama recientemente diagnosticado con mujeres sanas, encontrando que la excreción

urinaria de isoflavonas medida durante tres días consecutivos era significativamente menor en las mujeres que desarrollaron cáncer de mama¹⁷³.

Mecanismos de acción antitumoral

El mecanismo mediante el cual los fitoestrógenos exhiben su potencial anticancerígeno, especialmente en la mama, es múltiple, y en parte ya ha sido comentado:

- Se debe primordialmente a la inhibición de ciertas enzimas, como son: tirosina cinasa, ADN topoisomerasas I y II, cinasa ribosómica S6, y aromatasas, todas implicadas en la diferenciación y crecimiento tumoral¹⁷⁴⁻¹⁷⁶.
- Otro mecanismo de acción interesante en el campo de la oncología es la actividad antioxidante sobre las cadenas de ADN, lo que impide el desarrollo de mutaciones. De hecho, las isoflavonas inhiben de forma muy evidente el efecto promotor tumoral del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) *in vitro* e *in vivo*^{177,178}.
- Además, la genisteína ha mostrado en estudios *in vitro* inhibir la angiogénesis, que resulta importante para el desarrollo tumoral, y la progresión del ciclo celular¹⁷⁹⁻¹⁸¹.
- Otro efecto que ha sido estudiado es el aumento en la concentración plasmática de SHBG observado en pacientes postmenopáusicas (acción contraria a la observada en pacientes premenopáusicas), lo cual puede redundar en una disminución de los estrógenos libres plasmáticos, que son los que pudieran tener algún papel en el desarrollo del cáncer de mama. Adlercreutz estudió 30 mujeres postmenopáusicas encontrando una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de SHBG y la excreción urinaria de fitoestrógenos, y una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de SHBG y la excreción urinaria de 16 α -hidroxiestrona, por lo cual sugiere que el potencial anticancerígeno de estos compuestos puede deberse en parte a la regulación del metabolismo de las hormonas esteroideas, al aumentar los niveles de SHBG^{182,183}.
- Se ha visto que los fitoestrógenos pueden ejercer una cierta acción inhibitoria de la aromataasa, lo que impide la transformación de los andrógenos a estrógenos a nivel intracelular¹⁸⁴⁻¹⁸⁶. Quizá sea conveniente recordar aquí el papel creciente que están adquiriendo los inhibidores de la aromataasa en el tratamiento del cáncer de mama.
- Un posible mecanismo descrito muy recientemente es la modulación del metabolismo estrogénico en la mujer postmenopáusica, evitando la producción de determinados metabolitos potencialmente carcinogénicos, como 16- α -hidroxiestrona, 4-hidroxiestrona, y 4-hidroxiestradiol^{187,188}. En este caso, los fitoestrógenos facilitarían la transformación de los estrógenos en metabolitos que no tienen acciones peligrosas en el organismo

POSIBLES INDICACIONES DE LAS ISOFLAVONAS

Son varias las posibles indicaciones de las isoflavonas:

- Mujeres climatéricas con síntomas, especialmente en las que predominen los sofocos⁽¹⁸⁹⁾. Son especialmente candidatas a esta terapia las mujeres sintomáticas que no quieren o no pueden utilizar los tratamientos tradicionales.
- Varones y mujeres, de cualquier edad, con perfil lipídico deteriorado^{190,191}.
- Varones con riesgo de padecer patología prostática^{192,193}, si bien esta revisión no es lugar más adecuado para comentar esta indicación, ya que entra de lleno en el campo de la urología.

Comentaremos a continuación cada una de estas indicaciones.

Mujeres climatéricas

Dentro de las indicaciones, hoy por hoy, la más importante es el tratamiento del síndrome climatérico en la mujer menopáusica, dado que en ella van a mejorar o desaparecer gran parte de los síntomas, especialmente los sofocos. Junto con ello, podemos esperar también una protección frente a la descalcificación ósea, la enfermedad cardiovascular, y probablemente frente al cáncer de mama¹⁹⁴. Y todo ello con la tranquilidad que proporciona a médico y paciente el manejar unas sustancias que a día de hoy no tienen ningún efecto secundario conocido ni ninguna contraindicación.

Los fitoestrógenos no tienen por qué desterrar a los demás tratamientos existentes hasta el momento, que, como ya hemos comentado, se han mostrado eficaces en muchos aspectos. Existen mujeres que aceptan sin problemas los tratamientos tradicionales, fundamentalmente parches de estrógenos y tibolona, y también clínicos que los manejan con sol-

tura y seguridad. En estos casos, si se estima oportuno, este tipo de terapia será de gran utilidad y eficacia.

Posiblemente en donde los fitoestrógenos tengan su campo de acción más claro sea en ese enorme grupo de mujeres (más de un 90%) que no quiere hacer los tratamientos tradicionales, bien porque les da miedo o porque no los toleran, o aquellas en las que está formalmente contraindicado, por ejemplo, las que han sufrido un cáncer de mama. En todas ellas, los fitoestrógenos representan una alternativa eficaz, especialmente para los sofocos, y segura, siendo muy bien aceptados por las pacientes, ya que no ven en ellos un tratamiento farmacológico. Además debemos considerar los efectos positivos sobre hueso, aparato cardiovascular y mama¹⁹⁵.

También es una buena opción para aquellos clínicos que no disponen de la seguridad o experiencia necesaria para el manejo de los estrógenos, o de los medios o tiempo necesarios para su control (especialmente de una mamografía periódica, dentro de unos plazos de tiempo razonables). En esta situación, el manejo de las isoflavonas es posible, dado que no requieren ninguna experiencia previa ni ningún control específico.

Varones y mujeres con perfil lipídico deteriorado

Hemos comentado ampliamente el efecto positivo que las isoflavonas tienen sobre el colesterol LDL. Recientemente la FDA norteamericana ha aprobado el uso de la proteína de soja y sus isoflavonas como tratamiento indicado para normalizar el colesterol, en varones y en mujeres. Dicha aprobación se acompaña de una abundante documentación que la justifica, y que se puede conseguir en Internet, en la siguiente dirección: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/fd-soypr.html>.

Cierto es que existen fármacos que se han mostrado eficaces en la normalización de las cifras altas de colesterol, como las estatinas, pero también tienen efectos secundarios, la tolerancia no siempre es buena, y tienen un precio muy elevado, para el paciente y la sociedad. Por ello, una buena medida inicial podrían ser las isoflavonas de la soja junto con una dieta adecuada, y quedando reservadas las estatinas para un segundo escalón. Además como complemento la mejoría en las cifras de colesterol, en el varón podemos obtener una protección frente al desarrollo del cáncer de próstata, y en la mujer frente al de mama.

Pudiera pensarse que en el varón el tratamiento podría producir algún tipo de feminización, lo cual sería un precio muy alto por la normalización de las cifras de colesterol. Sin embargo, esto no ocurre. Posiblemente la demostración más evidente es la comprobación de los varones orientales, como los chinos o los japoneses, no parecen tener pérdida de libido o de fecundidad, y de hecho en estas zonas hay una alta tasa de natalidad. La explicación radica en el hecho de que los varones carecen de receptores estrogénicos β ¹⁹⁶. Esto no implica ausencia de efecto terapéutico, ya que, como hemos visto, la disminución del colesterol no guarda relación con la actividad estrogénica, al igual que la protección frente al desarrollo de neoplasias, que es debido a la inhibición de determinadas rutas enzimáticas.

MANEJO PRÁCTICO DE LAS ISOFLAVONAS

El manejo de las isoflavonas es muy sencillo. Se trata de remedar dentro de lo posible lo que hacen las mujeres orientales. Por ello, lo que debemos hacer es administrar las isoflavonas junto con la comida. La ingesta conjunta con la comida tiene como fin aprovechar al máximo la acción bacteriana. Se sabe que los hidratos de carbono y las fibras vegetales de la comida favorecen la proliferación de las bacterias intestinales, que encuentran substratos adecuados para la fermentación (y la obtención de energía) y su multiplicación¹⁹⁷. Por el contrario, el consumo de grasas parece entorpecer el metabolismo de los precursores activos hacia moléculas activas¹⁹⁸.

La dosis única facilita el cumplimiento del tratamiento a largo plazo. Resulta evidente que cuanto más fácil pongamos las pautas de tratamiento, tanto más probable es que la paciente lo continúe durante un período prolongado de tiempo. En este sentido, cuanto mayor sea la duración del tratamiento, mayores serán sus beneficios, al igual que ocurre con la THS. Idealmente, la terapia con isoflavonas debería prolongarse toda la vida.

Dado que no produce proliferación endometrial no es necesario añadir ningún gestágeno para proteger el endometrio. Sí que resulta conveniente asegurar un buen aporte de calcio, con el fin de que las isoflavonas tengan «substrato cálcico» suficiente para manifestar su acción beneficiosa sobre el hueso.

Previamente al tratamiento, o durante él, no es necesario ningún tipo de control especial. Únicamente será necesario hacer aquello que se estime oportuno por la edad o patologías previas que pudiera tener la paciente. Pero por el hecho de que la mujer tome

isoflavonas no es necesario hacer nada que no haríamos en esa misma paciente si no las tomara.

La experiencia clínica acumulada hasta el momento con los fitoestrógenos de la soja nos ha mostrado que la respuesta clínica (principalmente la eliminación de los sofocos) se obtiene en torno a las 10 semanas de tratamiento. Cuando una paciente no muestra mejoría clínica tras la administración de isoflavonas, lo cual sucede en aproximadamente en un 20-30% de ellas¹⁹⁹, podemos pensar en varias causas:

- *Dosis insuficiente.* No todas las pacientes son iguales, existiendo importantes diferencias en cuanto al peso (volumen de distribución), actividad hepática (velocidad de eliminación de las isoflavonas), etc. Por ello no nos debe de extrañar que una determinada dosis, que sea más que suficiente para una mujer, sea insuficiente para otra. Teniendo esto en cuenta, y sobre todo la ausencia de problemas por manejar dosis muy altas, es una buena medida probar a aumentar a la dosis si tras ocho o diez semanas de tratamiento no conseguimos una adecuada respuesta terapéutica.

- *Mala absorción.* Hemos visto que la absorción y activación de las isoflavonas es compleja, y que en ella intervienen de manera decisiva las bacterias intestinales. No es descabellado pensar que en algunas pacientes el complicado proceso de transformación de los precursores en moléculas activas no se lleve a cabo adecuadamente por no disponer de una adecuada flora bacteriana, bien en cantidad o calidad. Quizá la administración de alimentos ricos en bacterias, como el yogurt, sea una buena estrategia para mejorar la absorción de las isoflavonas.

EFFECTOS SECUNDARIOS Y CONTRAINDICACIONES

No cabe duda de que cualquier tratamiento que quiere ser útil debe reunir dos cualidades: la eficacia y la tolerancia. El más eficaz de los tratamientos no será útil si no se tolera.

Así como en cuanto la eficacia se podrá argumentar que los estrógenos son superiores a los fitoestrógenos, en lo que respecta a la tolerancia ocurre justo al revés. En este sentido sí que podemos estar seguros de que cumplimos unos de los principios fundamentales de la Medicina: «*Primum, non nocere*» («lo primero es no causar daño»). A día de hoy, enero de 2001, no existen efectos secundarios descritos en relación con placebo. Este hecho sin duda proporciona una enorme tranquilidad al clínico, que no debe

estar preocupado por la presentación de algún efecto no deseado más o menos grave.

Especial importancia tiene la no presentación de dos efectos secundarios frecuentes en los estrógenos: la mastodinia y los sangrados. La primera, con frecuencia es relacionada por la paciente con el desarrollo de un cáncer de mama, lo que hace que abandone con premura el tratamiento con estrógenos. Los segundos también son motivo de gran preocupación por parte de la paciente, que no ve «normal» la presencia de sangrados a una edad en la cual presumiblemente no deberían tenerlos. Además con frecuencia relaciona el tener sangrados más o menos periódicos con la permanencia de una fertilidad no deseada. El hecho de que los fitoestrógenos no presenten estos efectos es un elemento que facilita el tratamiento.

Con respecto a las contraindicaciones, el tratamiento con fitoestrógenos se puede utilizar en cualquier mujer, incluso en aquellas con antecedentes de cáncer de mama²⁰⁰. El hecho de que la paciente tenga alguna patología o siga algún tratamiento no es óbice para la administración de isoflavonas. No se ha descrito ninguna interacción medicamentosa o agravamiento de ninguna enfermedad preexistente por el consumo de isoflavonas. Incluso enfermedades que contraindican formalmente el uso de la THS tradicional, como el cáncer de mama o el de endometrio, o los antecedentes de trombosis venosa, son subsidiarias de tratamiento con isoflavonas²⁰¹. Pensemos siempre que disponemos del mayor laboratorio del mundo para testar los fitoestrógenos, que son los miles de millones de personas que viven en Asia y que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos en su dieta, y que los siguen consumiendo a pesar de tener cualquier patología o recibir algún tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Newman L. Phyto-oestrogens get more attention at menopause meeting. *Lancet* 1999;354:1184.
2. Umland EM, Cauffield JS, Kirk JK, Thomason TE. Phytoestrogens as therapeutic alternatives to traditional hormone replacement in postmenopausal women. *Pharmacotherapy* 2000;20:981-90.
3. Maroulis GB. Alternatives to estrogen replacement therapy. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:413-5.
4. Messina M. Soyfoods and soybean phyto-oestrogens (isoflavones) as possible alternatives to hormone replacement therapy. *Eur J Cancer* 2000;36 Suppl 4:71-2.
5. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:215-29.

6. Burke GL, Vitolins MZ, Bland D. Soybean isoflavones as an alternative to traditional hormone replacement therapy: are we there yet? *J Nutr* 2000;130:664S-5S.
7. Anderson JJ, Anthony MS, Cline JM, Washburn SA, Garner SC. Health potential of soy isoflavones for menopausal women. *Public Health Nutr* 1999;2:489-504.
8. Loewe S, Lange F, Spohr E. Über weibliche sexual hormone (Thelytropine). *Biochem Zeitschr* 1927;180:1-26.
9. Walz E. Isoflavon-und Sapogenin-glucoside in Sojaispiz. *Justus Liebig's Ann Chem* 1931;489:118-55.
10. Bennetts HN, Underwood EJ, Shien FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust J Agric Pres* 1946;22:131-8.
11. Leopold AS, Erwin M, Oh J, Browning B. Phytoestrogens: adverse effects on reproduction in California quail. *Science* 1976;191:98-100.
12. Utian WH. Comparative trial of P1496, a new non steroidal oestrogen. *Br Med J* 1973;1:579-81.
13. Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KDR. The identification of the weak oestrogen equol (7-hidroxi-3'(hidroxifenil) cromano) in human urine. *Biochem J* 1982;201:353-57.
14. Setchell KDR, Borriello SP, Kirk DN, Axelson M. Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984;40:569-78.
15. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1390S-3S.
16. Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J Nutr* 1998;128:1589-92.
17. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, Shu XO, Wen WQ, Jin F, Franke AA. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999;8:35-40.
18. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1997;146:294-306.
19. Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Study. *Cancer Causes Control* 1998;9:553-7.
20. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR. The isoflavones genistein and daidzein in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* 1993;41:1961-7.
21. Kolonel LN. Variability in diet and its relation to risk in ethnic and migrant groups. *Basis Life Sci* 1988;43:129-35.
22. Smith RL. Recorded and expected mortality among the japanese of the United States and Hawaii, with special reference to cancer. *J Natl Cancer Inst* 1956;17:459-73.
23. Stemmerman GN, Catts A, Fukunaga FH, Horie A, Nomura AMY. Breast cancer in women of japanese and caucasian ancestry in Hawaii. *Cancer* 1985;56:206-9.
24. Murkies AI, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297-303.
25. Adlercreutz H, Fotsis T, Lampe J, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T. Quantitative determination of lignans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1993;215:5-18.
26. Zeleniuch-Jacquotte A, Adlercreutz H, Akhmedkhanov A, Toniolo P. Reliability of serum measurements of lignans and isoflavonoid phytoestrogens over a two-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:885-9.
27. Mc Kinlay SM, Jeffreys M. The menopausal Syndrome. *Br J Med Soc Med* 1974;28:108-15.
28. Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. *Climacteric* 1998;1:302-8.
29. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanism and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50(Suppl 210):3-23.
30. Ramsey LA, Ross BS, Fischer RG. Phytoestrogens and the management of menopause. *Adv Nurse Pract* 1999;7:26-30.
31. Maxwell S, Cruickshank A, Thorpe G. Red wine and antioxidant activity in serum. *Lancet* 1994;344:193-4.
32. Rosenblum ER, Campbell IM, Van Thiel DH, Gavalier JS. Isolation and identification of phytoestrogens from beer. *Alcohol Clin Exp Res* 1992;16:843-5.
33. Lapcik O, Hill M, Hampl R, Wahala K, Adlercreutz H. Identification of isoflavonoids in beer. *Steroids* 1998;63:14-20.
34. Rosenblum ER, Van Thiel DH, Campbell IM, Gavalier JS. Quantitation of beta-sitosterol in bourbon. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:205-6.
35. Van Thiel DH, Galvao-Teles A, Monteiro E, Rosenblum E, Gavalier JS. The phytoestrogens present in de-ethanolized bourbon are biologically active: a preliminary study in a postmenopausal woman. *Alcohol Clin Exp Res* 1991;15:822-3.
36. Gavalier JS, Rosenblum ER, Van Thiel DH, Eagon PK, Pohl CR, Campbell IM, Gavalier J. Biologically active phytoestrogens are present in bourbon. *Alcohol Clin Exp Res* 1987; 11:399-406.
37. Cody V, Middleton E, Harborne JB, et al. Plant flavonoids in biology and medicine. Biochemical, pharmacological and structure-activity relationships. New York: Alan R, Liss; 1998.
38. Cadenas E, Packer L. Handbook of antioxidants. Marcel New York: Dekker Inc; 1996.
39. Bors W, Michel C, Stettmaier K. Antioxidant effects of flavonoids. *Biofactors* 1997;6:399-402.
40. Ahmad MS, Fazal F, Rahaman, et al. Activities of flavonoids for the cleavage of DNA in the presence of Cu(II): correlation with generation of active oxygen species. *Carcinogenesis* 1992;13:605-8.
41. Miyazawa M, Sakano K, Nakamura Si, Kosaka H. Antimutagenic activity of isoflavones from soybean seeds (Glycine max merrill). *J Agric Food Chem* 1999;47:1346-9.
42. Rankin SM, De Whalley CV, Hoult JRS, et al. The modification of low density lipoprotein by the flavonoid myricetin and gossypetin. *Biochem Pharmacol* 1993;45:67-75.
43. Edwards JM, Raffauf RF, Le Quesne PW. Antineoplastic activity and cytotoxicity of flavones, isoflavones and flavanones. *J Natl Prod* 1979;42:85-91.

44. Heo MY, Yu KS, Kim KH, et al. Anticlastogenic effect of flavonoids against mutagen-induced micronuclei in mice. *Mutat Res* 1992;284:243-9.
45. Kuo SM. Dietary flavonoid and cancer prevention: evidence and potential mechanism. *Crit Rev Oncog* 1997;8:47-69.
46. Khan IA, Avery MA, Burandt CL, Goins DK, Mikell JR, Nash TE, Azadegan A, Walker LA. Antiangiogenic activity of isoflavones from *dalbergia frutescens* bark. *J Nat Prod* 2000;63:1414-6.
47. Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J Nutr* 2000;130:1695-9.
48. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
49. Hur H, Rafii F. Biotransformation of the isoflavonoids biochanin A, formononetin, and glycitein by eubacterium *limosum*. *FEMS Microbiol Lett* 2000;192:21-5.
50. Hutchins AM, Lampe JW, Martini MC, Campbell DR, Slavin JL. Vegetables, fruits, and legumes: effect on urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion. *J Am Diet Assoc* 1995;95:769-74.
51. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995;125:2307-15.
52. Setchell KD, Borriello SP, Hulme P, Kirk DN, Axelson M. Nonsteroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone-dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984;40:569-78.
53. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:63-70.
54. Lu LJ, Grady JJ, Marshall MV, Ramanujam VM, Anderson KE. Altered time course of urinary daidzein and genistein excretion during chronic soya diet in healthy male subjects. *Nutr Cancer* 1995;24:311-23.
55. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: A review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2223-35.
56. Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H, Watanabe S. Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol* 2000;10:127-35.
57. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997;28:75-81.
58. Kurzer MS. Hormonal effects of soy isoflavones: studies in premenopausal and postmenopausal women. *J Nutr* 2000;130:660S-1S.
59. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
60. Kuiper GG, Shughrue PJ, Merchenthaler I, Gustafsson JA. The estrogen receptor beta subtype: a novel mediator of estrogen action in neuroendocrine systems. *Front Neuroendocrinol* 1998;19:253-86.
61. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
62. Bowers JL, Tyulmenkov VV, Jernigan SC, Klinge CM. Resveratrol acts as a mixed agonist/antagonist for estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 2000;141:3657-67.
63. Kopp P. Resveratrol, a phytoestrogen found in red wine. A possible explanation for the conundrum of the 'French paradox'? *Eur J Endocrinol* 1998;138:619-20.
64. Calabrese G. Nonalcoholic compounds of wine: the phytoestrogen resveratrol and moderate red wine consumption during menopause. *Drugs Exp Clin Res* 1999;25:111-4.
65. Foth D, Cline JM, Romer T. Effect of isoflavones on mammary gland and endometrium of postmenopausal macaques. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:96-102.
66. Foth D, Cline JM. Effects of mammalian and plant estrogens on mammary glands and uteri of macaques. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Suppl):1413S-7S.
67. Barnes S, Kim H, Darley-Usmar V, Patel R, Xu J, Boersma B, Luo M. Beyond ERalpha and ERbeta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story. *J Nutr* 2000;130:656S-7S.
68. 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.
69. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR, Sanders TA. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000;72:395-400.
70. Harper A, Kerr DJ, Gescher A, Chipman JK. Antioxidant effects of isoflavonoids and lignans, and protection against DNA oxidation. *Free Radic Res* 1999;31:149-60.
71. Wang C, Kurzer MS. Effects of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Nutr Cancer* 1998;31:90-100.
72. Martín-Cordero C, López-Lázaro M, Pinero J, Ortiz T, Cortés F, Ayuso MJ. Glucosylated isoflavones as DNA topoisomerase II poisons. *J Enzyme Inhib* 2000;15:455-60.
73. Fotsis T, Pepper MS, Montesano R, Aktas E, Breit S, Schweigerer L, Rasku S, Wahala K, Adlercreutz H. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:649-66.
74. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2690-4.
75. Fotsis T, Zhang Y, Pepper MS, Adlercreutz H, Montesano R, Nawroth PP, Schweigerer L. The endogenous oestro-

- gen metabolite 2-methoxyoestradiol inhibits angiogenesis and suppresses tumour growth. *Nature* 1994;368:237-9.
76. Fotsis T, Pepper MS, Montesano R, Aktas E, Breit S, Schweigerer L, Rasku S, Wahala K, Adlercreutz H. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:649-66.
 77. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. *J Nutr* 2000;130:662S-3S.
 78. Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C, Monetti M, Pazzucconi F, Gatti E. Soy and cholesterol reduction: clinical experience. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):598S-605S.
 79. 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.
 80. Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 2000;57:135-55.
 81. Kirk P, Patterson RE, Lampe J. Development of a soy food frequency questionnaire to estimate isoflavone consumption in US adults. *J Am Diet Assoc* 1999;99:558-63.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro a in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:331-7.
 85. Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J Natl Cancer Inst* 1998;90:1830-5.
 86. Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer* 2000;82:1879-86.
 87. Whitten PL, Naftolin F. Reproductive actions of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:667-90.
 88. Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogens. *J Clin Pharm Ther* 1996;21:101-11.
 89. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:189-95.
 90. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998;1:6-11.
 91. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4:89-94.
 92. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi 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.
 93. Kessel B. Alternatives to estrogen for menopausal women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:38-44.
 94. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *BMJ* 1990;301:905-6.
 95. Cline JM, Pashold 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.
 96. Tansey G, Hughes CL, Cline JM, Krummer A, Walmer DK, Shmoltzer S. Effects of dietary soybean estrogens on the reproductive tract in female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:340-4.
 97. Baird D, Umbach D, Lansdell L. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy, among postmenopausal women. *Clin Endocr* 1995;80:1685-90.
 98. Foth D, Cline JM, Romer T. Effect of isoflavones on mammary gland and endometrium of postmenopausal macaques. *Zentralbl Gynakol* 2000;122:96-102.
 99. Foth D, Cline JM. Effects of mammalian and plant estrogens on mammary glands and uteri of macaques. *Am J Clin Nutr* 1998;68(6 Suppl):1413S-7S.
 100. Baber R, Templeman C, Morton T. A study of clover extract as a treatment of menopausal symptoms. In *Proceedings of the 1st Australian Menopause Society Congress, Perth, October. Oestrogen and the Meaning of life* 73. 1997.
 101. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:3479-84.
 102. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause* 1999 Fall;6:233-41.
 103. Report a a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO Technical Report Series 1994;843:11-3.
 104. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3d. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992;2:285-9.
 105. 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.
 106. Kao PC, P'eng FK. How to reduce the risk factors of osteoporosis in Asia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995;55:209-13.
 107. Anderson JJ, Ambrose WW, Garner SC. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models. *J Nutr* 1995;125:799S.
 108. 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.
 109. Draper CR, Edell 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.

110. Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. *Clinical Nutrition Insights* 1998;6:1-4.
111. Sugimoto E, Yamaguchi M. Stimulatory effect of Daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol* 2000;59:471-5.
112. Sugimoto E, Yamaguchi M. Anabolic effect of genistein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Int J Mol Med* 2000;5: 515-20.
113. Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Nutr* 2000;130:1675-81.
114. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW, Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998;68(Suppl):1375S-9S.
115. Dalais FS, Rice GE, Walquist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJG. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998;1:124-9.
116. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992;19:S43-8.
117. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas* 1997;28:75-81.
118. Arjmandi BH, Birnbaum RS, Juma S, Barengolts E, Kukreja SC. The synthetic phytoestrogen, ipriflavone, and estrogen prevent bone loss by different mechanisms. *Calcif Tissue Int* 2000;66:61-5.
119. Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Horm Res* 1999; 51:178-83.
120. Nozaki M, Hashimoto K, Inoue Y, Ogata R, Okuma A, Nakano H. Treatment of bone loss in oophorectomized women with a combination of ipriflavone and conjugated equine estrogen. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62:69-75.
121. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Bufalino L, Passeri M. Effect of ipriflavone-a synthetic derivative of natural isoflavones-on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998;5:9-15.
122. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Passeri M, Bufalino L, Gennari C. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997;61:142-7.
123. Gennari C, Adami S, Agnusdei D, Bufalino L, Cervetti R, Crepaldi G, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, Isaia GC, Mazzuoli GF, Ortolani S, Passeri M, Serni U, Vecchiet L. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1997;61 Suppl 1:S19-22.
124. 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.
125. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72:844-52.
126. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993;88:2771-9.
127. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordjevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984;13:141-54.
128. Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney. Section D: Abstr 320. 1996.
129. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, West L, Eden JA, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 152:143-7.
130. Takatsuka N, Nagata C, Kurisu Y, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Hypocholesterolemic effect of soymilk supplementation with usual diet in premenopausal normolipidemic japanese women. *Prev Med* 2000;31:308-14.
131. 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.
132. Van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2000;10:154-67.
133. Clarkson TB, Anthony MS. Phytoestrogens and coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12: 589-604.
134. Merz-Demlow BE, Duncan AM, Wangen KE, Xu X, Carr TP, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1462-9.
135. 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.
136. Marsh JD. Phytoestrogens and vascular therapy. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1986-7.
137. Tikkanen MJ, Adlercreutz H. Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could they have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem Pharmacol* 2000;60: 1-5.
138. Lissin LW, Cooke JP. Phytoestrogens and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1403-10.
139. Wang MF, Yamamoto S, Chung HM, Chung SY, Miyatani S, Mori M, Okita T, Sugano M. Antihypercholesterolemic effect of undigested fraction of soybean protein in young female volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995;41:187-95.

140. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81.
141. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga J, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of Phytoestrogenic isoflavones. *Free Rad Res* 1997;26:63-70.
142. Hwang J, Sevanian A, Hodis HN, Ursini F. Synergistic inhibition of LDL oxidation by phytoestrogens and ascorbic acid. *Free Radic Biol Med* 2000;29:79-89.
143. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity-a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000;49:537-43.
144. Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):624S-30S.
145. Honore EK, Koudy Williams J, Anthony M, Clarkson T. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997;67:148-54.
146. *Int J Mol Med* 2000;5:515-20. Genistein supplementation and estrogen replacement therapy improve endothelial dysfunction induced by ovariectomy in rats. *Cardiovasc Res* 2000;45:454-62.
147. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):790-7.
148. Finking G, Wohlfrom M, Lenz C, Wolkenhauer M, Eberle C, Brehme U, Bruck B, Hanke H. The effect of 17beta-estradiol, and the phytoestrogens genistein and daidzein on neointima development in endothelium-denuded female rabbit aortae-an in vitro study. *Endothelium* 2000;7:99-107.
149. Finking G, Wohlfrom M, Lenz C, Wolkenhauer M, Eberle C, Hanke H. The phytoestrogens Genistein and Daidzein, and 17 beta-estradiol inhibit development of neointima in aortas from male and female rabbits in vitro after injury. *Coron Artery Dis* 1999;10:607-15.
150. Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):631-8.
151. Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995;125: 624-30.
152. Figtree GA, Griffiths H, Lu YQ, Webb CM, MacLeod K, Collins P. Plant-derived estrogens relax coronary arteries in vitro by a calcium antagonistic mechanism. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1977-85.
153. 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 myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1999;128:1683-90.
154. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995;103 Suppl 7:103-12.
155. Otto AM. Phytoestrogens: potential agents for prevention and treatment of breast cancer: *Pharm Unserer Zeit* 2000;29:40-5.
156. Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P, Elomaa V, Watanabe S, Wahala K, Landstrom M, Lundin E, Bergh A, Damber JE, Aman P, Widmark A, Johansson A, Zhang JX, Hallmans G. Phytoestrogens and prostate disease. *J Nutr* 2000;130:658-9.
157. Adlercreutz H. Epidemiology of phytoestrogens. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:605-23.
158. Salti GI, Grewal S, Mehta RR, Das Gupta TK, Boddie AW, Jr. Constantinou AI Genistein induces apoptosis and topoisomerase II-mediated DNA breakage in colon cancer cells. *Eur J Cancer* 2000;36:796-802.
159. Messina M, Bennink M. Soyfoods, isoflavones and risk of colonic cancer: a review of the in vitro and in vivo data. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:707-28.
160. Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6:567-73.
161. Murkies A. Phytoestrogens-What is the current knowledge? *Aust Fam Physician* 1998;27:47-51.
162. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: an update. *Nutr Cancer* 1993;19:1-10.
163. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
164. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationales for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: An update. *Nutr cancer* 1993;19:1-10.
165. Lamartiniere CA, Moore J, Holland M, Barnes S. Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:120-3.
166. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995;16:2833-40.
167. Hirano T, Fukuoka K, Oka K, Naito T, Hosaka K, Mitsuhashi H, Matsumoto Y. Antiproliferative activity of mammalian lignan derivatives against the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest* 1990;8:595-602.
168. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer* 1997;27:31-40.
169. Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoids and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. *Adv Exp Med Biol* 1996;401:87-100.
170. Scholar EM, Toews ML. Inhibition of invasion of murine mammary carcinoma cells by the tyrosine kinase inhibitor genistein. *Cancer Lett* 1994;87:159-62.
171. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, Barsky SH. Genistein's «ER-dependent and independent» actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 2000;20:2409-16.

172. Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, Burger HG, Healy DL, Wahlqvist ML, Davis SR. Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women: a case control study. *Menopause* 2000;7:289-96.
173. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M. Case-control study of phito-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997;350:990-4.
174. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S. Genistein: A specific inhibitor of tyrosine specific protein kinase. *J Biol Chem* 1987;262:5592-5.
175. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000;71(6 Suppl):1705S-7S; discussion 1708S-9S.
176. Ji S, Willis GM, Frank GR, Cornelius SG, Spurlock ME. Soybean isoflavones, genistein and genistin, inhibit rat myoblast proliferation, fusion and myotube protein synthesis. *J Nutr* 1999;129:1291-7.
177. Wei H, Wei L, Frenkel K, Bowen R, Barnes S. Inhibition of tumor promoter-induced hydrogen peroxide formation in vitro and in vivo by genistein. *Nutr Cancer* 1993;20:1-12.
178. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995;208:124-30.
179. Fotsis T, Pepper MS, Montesano R, Aktas E, Breit S, Schweigerer L, Rasku S, Wahala K, Adlercreutz H. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:649-66.
180. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J Nutr* 1995;125(3 Suppl):790S-7S.
181. Fotsis T, Pepper MS, Aktas E, Breit S, Rasku S, Adlercreutz H, Wahala K, Montesano R, Schweigerer L. Flavonoids, dietary-derived inhibitors of cell proliferation and in vitro angiogenesis. *Cancer Res* 1997;57:2916-21.
182. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro a in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992;41:331-7.
183. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000;60:4112-21.
184. Le Bail JC, Champavier Y, Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3beta and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sci* 2000;66:1281-91.
185. Chen S. Aromatase and breast cancer. *Front Biosci* 1998;3:922-33.
186. Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T, Arosemena PJ, Kellis JT Jr, Vickery LE. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993;44:147-53.
187. 16 alpha-(OH) estrone, 4-(OH) estrone, and 4-(OH) estradiol. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:781-6.
188. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998;7:1101-8.
189. Brockie J. An alternative approach to menopausal symptoms. *Community Nurse* 1999;5:39-40.
190. Samman S, Lyons Wall PM, Chan GS, Smith SJ, Petocz P. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in premenopausal women. *Atherosclerosis* 1999;147:277-83.
191. Ho SC, Woo JL, Leung SS, Sham AL, Lam TH, Janus ED. Intake of soy products is associated with better plasma lipid profiles in the Hong Kong Chinese population. *J Nutr* 2000;130:2590-3.
192. Griffiths K, Denis L, Turkes A, Morton MS. Phytoestrogens and diseases of the prostate gland. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:625-47.
193. Moyad MA. Soy, disease prevention, and prostate cancer. *Semin Urol Oncol* 1999;17:97-102.
194. Barnes S. Phytoestrogens and breast cancer. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:559-79.
195. 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;6:7-13.
196. Manson JE. The way, doctor... I've started drinking soy milk instead of cow's milk because I've developed an intolerance to lactose. I know there are so-called phytoestrogens in soy products and that they are probably of some benefit to me. However, is there a problem for my husband? *Harv Health Lett* 2000;25:8.
197. Patrick De Boever, Deplancke B, Verstraete W. Fermentation by gut microbiota cultured in a simulator of the human intestinal microbial ecosystem is improved by supplementing a soygerm powder. *J Nutr* 2000;130:2599-606.
198. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TA, Adlercreutz H, Bovey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000;36:27-32.
199. Eden J. Phytoestrogens and the menopause. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998;12:581-7.
200. This P, de la Rochefordiere A, Clough K, Fourquet A, Magdelenat H. Phytoestrogens in the contraindication of hormone replacement therapy. The problem of breast cancer *Gynecol Obstet Fertil* 2000;28:401-7.
201. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, 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.