

Revisión

Fitoestrógenos —isoflavonas— y menopausia

Juan Arbués Gabarre¹,
José M. Escalante Salinas¹,
José M. Hernández García¹,
Teresa Cabrera Sanz²

¹Médicos, especialistas en Obstetricia y Ginecología.

²Matrona, adjunta de Área Matronas.

Hospital Universitario «12 de Octubre». Madrid

RESUMEN

En los últimos años, se ha producido un cambio radical en el interés y el estudio e investigación de las plantas medicinales. El aumento del consumo de productos fitoterápicos en Estados Unidos y algunos países europeos ha hecho que muchas de estas plantas se evalúen de un modo mucho más científico y se compruebe si realmente existe una eficacia clínica mediante la realización de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que confirmen estas observaciones. Se han revisado las publicaciones existentes sobre los efectos biológicos de los fitoestrógenos en seres humanos, incluidos sus efectos sobre los sofocos, el aparato cardiovascular, la osteoporosis, el cáncer y el aparato genitourinario; también se han incluido estudios epidemiológicos y estudios realizados en animales y líneas celulares. Al final, se llega a la conclusión de que los fitoestrógenos tienen una serie de efectos en los seres humanos, destacando la acción estrogénica débil sobre los sofocos en mujeres posmenopáusicas. Parece también que las isoflavonas tienen acción sobre los lípidos y las lipoproteínas.

Palabras clave: fitoestrógenos, isoflavonas, menopausia

ABSTRACT

Title: Phytoestrogens —isoflavones— and menopause. In recent years, there has been a radical change in the study, research and interest in medicinal plants. As a result of the increase in the consumption of

phytotherapeutic products in the United States and some European countries, many of these plants are now being evaluated in a much more scientific way, and their possible clinical efficacy is being assessed through randomized, prospective clinical trials that confirm these observations. The existing literature concerning the biological effects of phytoestrogens in humans, including their effect on hot flashes, the cardiovascular system, osteoporosis, cancer and the genitourinary system has been reviewed. Epidemiological studies and studies performed in animals and cell lines have been also included. It has been concluded that phytoestrogens have a series of effects on humans, particularly their weak estrogenic activity relative to hot flashes in postmenopausal women. Isoflavones also appear to have an effect on lipids and lipoproteins.

Keywords: phytoestrogens, isoflavones, menopause

Arbués J, Escalante JM, Hernández JM, Cabrera T. Fitoestrógenos —isoflavonas— y menopausia. *Matronas Profesión* 2005; 6(1): 5-10.

INTRODUCCIÓN

Puede considerarse que el nacimiento de la terapia hormonal sustitutiva (THS) se produce en 1966, con la publicación del libro *Feminine for ever*, de Wilson. Desde entonces, millones de mujeres se han beneficiado de sus ventajas, al eliminar o mejorar los síntomas del síndrome climatérico. El uso de la THS se incrementó espectacularmente durante las dos últimas décadas, debido sobre todo a la gran difusión de los supuestos beneficios que ofrecía. De esta forma, el número de prescripciones aumentó de manera significativa entre 1985 y 1999; sin embargo, aunque permaneció estable durante los 6 primeros meses de 2002, tras la aparición de los estudios HERS II y WHI en julio de 2002, el número de prescripciones fue disminuyendo progresivamente¹. El porcentaje de mujeres de entre 50 y 74 años que tomaban THS se incrementó de un 33 a un 42% entre 1995 y 2001; desde julio de 2003, el empleo de THS en mujeres en este rango de edad ha disminuido a un 28%.

Los estudios HERS (agosto de 1998) y HERS II (julio de 2002) concluyeron que la combinación de estrógenos y progestágenos no ofrecía beneficios cardiovasculares en mujeres con enfermedad cardiovascular establecida. El estudio WHI (julio de 2002) demostró que la combinación de estrógenos y progestágenos provocaba un aumento del riesgo de cáncer de mama y enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas.

Dada la calidad científica de dichos estudios (ensayos clínicos aleatorizados), las nuevas recomendaciones van dirigidas a limitar el uso indiscriminado de la terapia hormonal. Estos resultados reflejan la rápida respuesta ante la evidencia científica de estos ensayos clínicos.

Aunque el HERS no tuvo un impacto inmediato, sí provocó una estabilización en el crecimiento de los últimos años, y supuso un anticipo del decaimiento de la THS tras los resultados del estudio WHI.

Este «vacío» en el tratamiento de los síntomas de la menopausia con THS ha sido ocupado, en gran parte, por los fitoestrógenos, que, a pesar de que no son el tratamiento «perfecto», sí constituyen una alternativa para cubrir algunas indicaciones en este período de la vida. Cada vez es mayor el interés que los fitoestrógenos despiertan entre las mujeres y los científicos, de modo que, mientras décadas atrás se utilizaban de forma empírica, en los últimos años continuamente aumenta el número de artículos sobre el tema publicados en revistas científicas de gran repercusión. Por un lado, algunos autores señalan que su administración reduce la sintomatología menopáusica, las enfermedades cardiovasculares (enfermedad coronaria, aterosclerosis, hipercolesterolemia), el cáncer de mama, endometrio, colon y próstata y la osteoporosis; sin embargo, otras publicaciones no son tan concluyentes, con discrepancias al respecto, sobre todo porque se trata de estudios observacionales y no de ensayos clínicos aleatorizados. La revisión bibliográfica se efectuó en las bases de datos MEDLINE con los términos *climateric*, *menopause*, *isoflavone*, *phytoestrogen* y *dietary soy*. No se efectuó ninguna limitación en los años de búsqueda.

DEFINICIÓN

Los fitoestrógenos son compuestos de origen vegetal que presentan una actividad biológica estrogénica débil debido a su similitud con los estrógenos naturales (17-beta-estradiol). Esta afirmación se realizó, por primera vez, en 1926²; unos años más tarde, Walz³ (1931) descubrió que los alimentos ricos en soja tenían alto contenido de isoflavonas, especialmente la genisteína y la daidzeína.

Los fitoestrógenos empezaron a tener cierta importancia biológica y económica en los años cuarenta, con la aparición en Australia occidental del síndrome de infertilidad de las ovejas criadas en pastos ricos en trébol subterráneo, conocido más tarde como «la enfermedad del trébol»⁴.

Los fitoestrógenos se identificaron por primera vez en la orina de primates no humanos en 1979⁵ y en la de humanos en 1982⁶. Actualmente, están descritos más de 4.000 fitoestrógenos, que se agrupan en cuatro familias: isoflavonas, lignanos, cumestanos y lactonas. Sin duda alguna, la familia de las isoflavonas es la más estudiada (tabla 1).

Los fitoestrógenos los podemos encontrar especialmente en cereales (trigo, cebada, arroz, centeno...), legumbres (lentejas, judías, habas, garbanos...) y hortalizas, aunque también están presentes en pequeñas cantidades en el vino, la cerveza o el whisky. Sin embargo, la fuente más abundante de estas moléculas son los granos de soja, un producto

Tabla 1. Clasificación y procedencia de los principales fitoestrógenos

Grupo	Compuestos	Alimentos
Isoflavonas	Genisteína Daidzeína	Granos de soja Harina de soja Tofu Legumbres
Lignanos	Enterodiol Enterolactona	Cereales Vegetales Fruta
Cumestanos	Cumestrol Metoxicumestrol	Alfalfa Coles
Lactonas	Micoestrógenos	Moho de cereales

vegetal típico de países orientales.

La información que tenemos actualmente sobre la cantidad de fitoestrógenos incluidos en las dietas es limitada. Se calcula que las poblaciones asiáticas, como taiwaneses y coreanos, consumen 20-150 mg/día de isoflavonas, y las japonesas hasta 200 mg/día, con una media de unos 40 mg de tofú y mijo; en cambio, la dieta occidental normal contiene unos 5 mg/día de isoflavonas⁷.

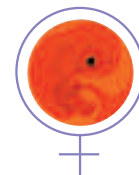
EFFECTOS BIOLÓGICOS EN LOS SERES HUMANOS

Efectos sobre los sofocos

El interés de los fitoestrógenos se fundamenta, sobre todo, en las evidencias científicas que avalan sus propiedades, de forma que actualmente una de las cuestiones que despierta la atención de los investigadores es la posibilidad de utilizarlos como, hoy en día, alternativa no hormonal a la THS.

Los sofocos son el síntoma más común de la menopausia, pero existen amplias variaciones en su frecuencia en diferentes partes del mundo. En los países occidentales, el 70-80% de las mujeres menopáusicas experimenta sofocos⁸, mientras que en los países orientales esta cifra se reduce al 14-18%⁹.

Estudios epidemiológicos retrospectivos atribuyen parcialmente esta diferencia a las variaciones dietéticas entre ambas poblaciones (isoflavonas de la soja), ya que existe una relación inversa entre el consumo de isoflavonas y la tasa de sofocos. No obstante, al revisar la bibliografía podemos afirmar que existen discrepancias al respecto: así, mientras que varios estudios efectuados con seres humanos demuestran que algunos fitoestrógenos pueden tener un leve efecto estrogénico sobre los sofocos en mujeres posmenopáusicas, otros estudios no han podido demostrar una correlación clara entre la respuesta a los cambios estrogénicos y la reducción de los sofocos. Para investigar la posible eficacia de las isoflavonas



sobre los sofocos, han sido seleccionados 10 ensayos clínicos aleatorizados¹⁰ (tabla 2). Seis de esos diez trabajos duraron 12 semanas, y los cuatro restantes, 6, 16 o 24 semanas.

En un estudio aleatorizado y doble ciego, realizado sobre 58 pacientes perimenopáusicas, Murkies observó que la administración de 45 g de harina de soja a la semana, rica en isoflavonas, disminuía los sofocos un 40% a las 12 semanas en comparación con los resultados del grupo control (25%) ($p < 0,001$). Sin embargo, las diferencias entre ambos grupos no fueron significativas¹¹.

En otro estudio aleatorizado y doble ciego, efectuado con 104 mujeres posmenopáusicas, Albertazzi comparó la administración de 60 g/día de proteína de soja con la de placebo durante 12 semanas, y constató una disminución significativa en el número de sofocos a las 4, 8 y 12 semanas ($p < 0,01$)¹².

Dalais, en un estudio aleatorizado y doble ciego, siguió la evolución de 52 mujeres menopáusicas a las que se suministró 45 g de soja durante 12 semanas. Aunque se registró una mejoría en la tasa de sofocos en los grupos estudiados, no se realizaron comparaciones entre los distintos grupos¹³.

En un estudio aleatorizado y doble ciego, Washburn estudió a 51 mujeres perimenopáusicas a las que se proporcionó complementos isocalóricos que contenían 20 g de carbohidratos complejos (control), 20 g de proteína de soja que contenían 34 mg de fitoestrógenos en una única dosis y 20 g de proteína de soja que contenían 34 mg de fitoestrógenos repartidos en 2 dosis. Se observó una mejoría en los sofocos en los dos grupos de la soja, pero sólo en el grupo de la dosis fraccionada de soja los resultados fueron estadísticamente significativos ($p < 0,01$)¹⁴.

Upmalis, en un estudio multicéntrico, aleatorizado y doble ciego, donde se administraron 50 mg de isoflavonas de soja (50/50 genisteína y daidzeína) en 2 dosis, no encontró diferencias significativas, pero sí una tendencia a la mejoría de los sofocos en el grupo de la soja ($p = 0,08$)¹⁵. Kotsopoulos, St. Germain y Knight, en estudios todos ellos aleatorizados, doble ciego y comparativos con placebo, no constataron diferencias significativas entre ambos grupos¹⁶⁻¹⁸.

En un estudio aleatorizado y doble ciego, Han administró 33,3 mg de isoflavonas en 3 tomas diarias y observó una disminución clínica significativa ($p < 0,001$) en el índice de Kupperman, al comparar el grupo de la soja con el placebo¹⁹.

Drapier Faure, en un estudio aleatorizado y doble ciego, realizado a 75 mujeres, a quienes administró 70 mg de genisteína y daidzeína diarios, observó que los sofocos disminuían de forma significativa en comparación con el grupo placebo ($p < 0,005$)²⁰.

Todos estos ensayos sugieren o evidencian que el uso de la soja a corto plazo alivia los síntomas perimenopáusicos, sin causar efectos secundarios importantes. Cuatro de los ensayos clínicos aleatorizados demuestran un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre los sofocos y seis fueron negativos,

mostrando uno de ellos una tendencia positiva.

Los estudios prospectivos aleatorizados y doble ciego que se han realizado son demasiado escasos para sacar conclusiones firmes. Todos ellos estudian numerosas variables y se centran sobre todo en los sofocos como síntoma principal de la menopausia. Los dos principales problemas que se observan a la hora de evaluar la eficacia de los fitoestrógenos sobre la sintomatología vasomotora son, por una parte, la mejoría que se observa (disminución en la tasa de sofocos) en aquellas mujeres que forman parte del grupo control, de hasta el 25-30% después de varias semanas de tratamiento, y por otra, la dificultad de valorar correctamente los resultados obtenidos, debido a que los sofocos tienden a disminuir con el paso del tiempo, y la duración de estos ensayos clínicos oscila entre 6 y 24 semanas. La dosis y la frecuencia de administración siguen sin estar del todo aclaradas, ya que, en estos trabajos, el tratamiento con isoflavonas varía entre 34 y 134,4 mg, siendo tal vez necesario buscar la dosis individual más efectiva. También se deduce de estos trabajos que las isoflavonas son menos eficaces en el control de otros síntomas del síndrome climatérico.

Afecciones cardiovasculares

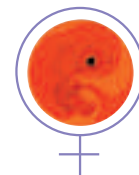
Existen trabajos que apoyan la hipótesis de que el consumo de fitoestrógenos ayuda a disminuir la incidencia de enfermedades cardiovasculares en los países asiáticos debido a su efecto cardioprotector²¹. Un estudio realizado en mujeres posmenopáusicas normolipémicas a las que se les administraba 40 mg de fitoestrógenos demostró un aumento del 22% del colesterol HDL, sin que el resto de parámetros variara de forma significativa²².

Un metanálisis realizado en 1995 por Anderson, donde se analizaban 38 estudios clínicos concluyó que el consumo medio de 47 g/día de proteína de soja, especialmente rica en fitoestrógenos, disminuye el colesterol total en un 9,3%, el colesterol LDL en un 12,9% y los triglicéridos en un 10,5%. El efecto hipocolesterolémico parece relacionarse de forma significativa con el colesterol del plasma antes del tratamiento²³.

Van der Schouw publicó otro metanálisis en el que analizó todo lo publicado desde 1966 hasta 1999, y encontró efectos positivos sobre el perfil cardiovascular tanto en animales como en humanos. Pese a estas evidencias positivas, no existen trabajos que demuestren una disminución de los episodios cardiovasculares. El autor concluye que es necesario realizar ensayos clínicos cuyo objetivo final sea intentar demostrar la disminución del número de episodios cardiovasculares²⁴. Los fitoestrógenos de la soja dietética pueden tener efectos cardioprotectores debido al efecto directo sobre los lípidos. Otras propiedades relacionadas serían la inhibición de la agregación plaquetaria (efecto antitrombótico), su efecto antioxidante (inhiben la formación de radicales libres) y su efecto directo en la pared vascular (acción protectora del desarrollo de la placa de aterosclerosis).

Tabla 2. Ensayos clínicos aleatorizados con soja para el tratamiento de síntomas perimenopáusicos

<i>Autor (año)</i>	<i>Pacientes del estudio</i>	<i>Duración</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Resultados</i>
Murkies (1995)	58 mujeres con ≥ 14 sofocos semanales (30-70 años)	12 semanas	45 g de harina de soja semanales	Diferencias no significativas entre ambos grupos
Albertazzi (1998)	104 mujeres con >7 sofocos moderados-graves al día. En amenorrea de al menos 6 meses y con FSH elevada (45-62 años)	12 semanas	60 g de proteínas de soja (76 mg de isoflavonas)	Disminución significativa de los sofocos a las 4, 8 y 12 semanas ($p < 0,01$)
Dalais (1998)	52 mujeres en amenorrea durante 12 meses, FSH elevada y >14 sofocos semanales (edad media: 54 años)	12 semanas	45 g de soja ($52,64 \pm 8,68$ mg de isoflavonas)	La tasa de sofocos mejoró en ambos grupos. No se comparó intergrupo
Washburn (1999)	51 mujeres con ≥ 1 sofoco/sudor nocturno diario ($51 \pm 4,8$ años)	6 semanas	20 g de proteína de soja (34 mg de fitoestrógenos en total)	Mejoría síntomas estrogénicos ($p < 0,05$) y sofocos ($p < 0,01$) con dosis fraccionadas
Upmalis (2000)	177 mujeres con ≥ 5 sofocos diarios. Amenorrea de al menos 6 meses (edad media: 54,8 años)	12 semanas	50 mg diarios de isoflavonas. 2 comprimidos (50% genisteína y daidzeína)	Diferencia no significativa entre grupos (tendencia positiva)
Kotsopoulos (2000)	94 mujeres con 12 meses de amenorrea y FSH elevada (edad media: 50-75 años)	12 semanas	Bebida de soja 2 veces/día (118 mg de isoflavonas)	Diferencias no significativas entre ambos grupos
St Germain (2001)	69 mujeres con >10 sofocos/sudoraciones nocturnas semanales. 12 meses de amenorrea (edad media: 50 años)	24 semanas	Dieta rica en isoflavonas (80,4 mg) y pobre en isoflavonas (4,4 mg)	Diferencias no significativas entre ambos grupos
Knight (2001)	24 mujeres en amenorrea durante 6 meses con síntomas y FSH elevada (media edad: 55 años)	12 semanas	Bebida de soja 60 g (134,4 mg de isoflavonas)	Diferencias no significativas entre ambos grupos
Han (2002)	80 mujeres con síntomas perimenopáusicos durante 12 meses (edad media: 45-55 años)	16 semanas	Cápsulas de soja. 33,3 mg de isoflavonas (3 veces/día)	↓ índice Kupperman con soja frente a placebo ($p < 0,01$)
Drapier Faure (2002)	75 mujeres menopáusicas con ≥ 7 sofocos diarios (edad media: 53 años)	16 semanas	2 x 2 cápsulas diarias de fitosoja (70 mg de genisteína y daidzeína)	↓ sofocos 65,8% en el grupo de la soja frente a 34,2% en el grupo control ($p < 0,01$)



Osteoporosis

Está relacionada con multitud de factores, incluidas la edad, las deficiencias hormonales, la raza y la dieta. Actualmente, no existen trabajos que demuestren la disminución de fracturas en pacientes que estén en tratamiento con isoflavonas, y aunque la mayoría de los estudios revela el papel positivo de los fitoestrógenos en la prevención de la osteoporosis, no existe unanimidad al respecto.

Un estudio realizado con mujeres posmenopáusicas a las que se les administró aleatoriamente caseína y proteína de soja con 1,39 mg de isoflavonas totales/g de proteína (ISP) o 2,25 mg de isoflavonas totales/g de proteína (ISP+) durante 6 meses, demostró un aumento del contenido mineral de los huesos y de la densidad con el aporte ISP+ ($p < 0,005$)²⁵.

Dalais observó que, en mujeres posmenopáusicas, el contenido mineral de los huesos aumentaba con la ingestión de 45 g de pan enriquecido con soja en comparación con la muestra de control en la que se administraba pan blanco ($p < 0,03$)¹³.

Alekel, en un estudio prospectivo, aleatorizado y doble ciego, demostró que una dosis de isoflavonas de 80,4 mg/día en mujeres perimenopáusicas durante 24 semanas disminuía la pérdida de masa ósea en la columna y mejoraba los marcadores de metabolismo óseo²⁶.

Estos estudios demuestran un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre la osteoporosis; otros trabajos, sin embargo, muestran acciones contrarias sobre la densidad mineral ósea asociada a la menopausia²⁷. Desconocemos cuál es la dosis mínima de isoflavonas necesaria para mantener un adecuado equilibrio entre la formación y la destrucción de la masa ósea, ya que son numerosas las variables que pueden influir en ello. Por tanto, aunque actualmente parece que los fitoestrógenos tienen un papel específico en la prevención de la osteoporosis, habría que disponer de estudios prospectivos de larga duración que pudieran aclarar algunas de las dudas que persisten hoy en día.

Cáncer

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres occidentales, pues afecta a 1 de cada 8-14, dependiendo del área geográfica considerada. La mayoría de los estudios epidemiológicos han analizado el consumo de alimentos ricos en soja y su relación con el cáncer de mama. Se ha observado que las mujeres orientales (especialmente las japonesas) tienen una incidencia más baja de cáncer de mama que las mujeres occidentales, y se ha observado, asimismo, que las mujeres japonesas que padecen cáncer de mama tienen mejor pronóstico, pues presentan un número mayor de tumores *in situ*, con escasas metástasis ganglionares y, cuando existen esas metástasis, la invasión ganglionar es menor que en el caso de las pacientes de cáncer estadounidenses o británicas^{28, 29}. En animales, también se ha estudiado el efecto protector de las isoflavonas, medido por el número de tumores, la incidencia, las metástasis y el periodo de latencia al inducir

cáncer de mama experimentalmente³⁰. Las ratas prepuberales tratadas con genisteína no suelen desarrollar glándulas con brotes terminales, y presentan un número significativamente más bajo de células en fase-S del ciclo celular y más lóbulos que la muestra control³¹. Aunque el mecanismo por el cual los fitoestrógenos ejercen su acción antitumoral, especialmente en la mama, es múltiple, se debe sobre todo a la inhibición de enzimas relacionadas con la diferenciación y el crecimiento tumoral, como la tirosinasa, las ADN topoisomerasas I y II, la cinasa ribosómica S6 y las aromatasas (que impiden la transformación de andrógenos en estrógenos a nivel intracelular)³². Otro mecanismo de acción es el efecto antioxidante sobre las cadenas de DNA, que inhibe el efecto nocivo del peróxido de hidrógeno *in vitro* e *in vivo*³³. La genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y anión superóxido.

Efectos sobre el aparato genitourinario

Existen discrepancias en la bibliografía en cuanto al papel que desempeñan los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal. Mientras que algunos autores encuentran modificaciones favorables en el índice de maduración del epitelio vaginal, otros no hallan diferencias al respecto^{13, 34}. En cambio, donde sí parece existir unanimidad es en el papel que juegan las isoflavonas sobre el endometrio. El útero no tiene receptores estrogénicos beta. Las isoflavonas tienen afinidad distinta por los receptores alfa y beta, con aproximadamente 10.000 veces mayor afinidad por el receptor estrogénico beta que por el alfa. Por tanto, su acción a este nivel es neutra, sin efectos sobre el endometrio³⁵.

CONCLUSIÓN

Los fitoestrógenos tienen una serie de efectos en los seres humanos, entre los cuales destaca la acción estrogénica débil sobre los sofocos en mujeres posmenopáusicas. Parece también que las isoflavonas tienen acción sobre los lípidos, las lipoproteínas y la función vascular. Con relación al cáncer, no se pueden sacar conclusiones firmes, dado que las extrapolaciones presentan bastantes limitaciones. A pesar de que los datos epidemiológicos y animales sugieren un papel protector en la mama, esta interpretación debe realizarse con mucho cuidado.

Se necesitan estudios más amplios y extensos, sobre todo para demostrar los efectos clínicos y los efectos en tejidos específicos como la mama, el endometrio y el hueso. Nuevas formas de presentación también darán lugar a nuevos diseños de estudios.

Finalmente, cabe recordar la importancia que tiene para mejorar la calidad de vida de la mujer menopáusica la realización de un ejercicio físico adaptado a la edad, la adopción de una dieta adecuada para controlar el peso (pobre en grasas saturadas y rica en grasas w-3) y el abandono de hábitos tóxicos, como tabaco y alcohol.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy annual trends and response to recent evidence. *JAMA*. 2004; 291: 47-53.
2. Allen E, Doisy EA. An ovarian hormone. Preliminary report on its localization, extraction and purification, and action in test animals. *JAMA*. 1923; 81: 819-821.
3. Walz E. Isoflavon-und Sapogenin-glycoside in Sojahlispi. *Justus Liebig's Ann Chem*. 1931; 489: 118-115.
4. 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: 131-138.
5. Setchell KDR, Adlercreutz H. The excretion of two new phenolic compounds (180/442 and 180/410) during the menstrual cycle and in pregnancy. *J Steroid Biochem*. 1979; 11: xv.
6. Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KDR. The identification of the weak oestrogen equol (7-hydroxy-3[hydroxyphenyl]chroman) in human urine. *Biochem J*. 1982; 201: 353-357.
7. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 297-303.
8. Rekers H. Mastering the menopause. En: Burger H, Boulet M, eds. *A portrait of the menopause*. Park Ridge, Nueva Jersey: The Parthenon Publishing Group, 1991; 23-43.
9. Boulet MI, Oddens BJ, Lehert P, Verner HM, Visser A. Climateric and menopause in seven south-east Asian countries. *Maturitas*. 1994; 19: 157-176.
10. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 1995; 21: 189-195.
11. Huntley A.L, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms. A systematic review. *Maturitas*. 2004; 47: 1-9.
12. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol*. 1999; 94(2): 229-231.
13. Dalais FS, Rice GE, Wahlquist ML, Grehan M, Muekies AL, Medley G, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climateric*. 1998;1: 124-129.
14. 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(1): 7-13.
15. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Larnia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000; 7(4): 236-242.
16. Kotsopoulos D, Dalais FS, Liang YL, MC Grath BP, Teede HJ. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climateric*. 2002; 3: 161-167.
17. St. Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich and isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001; 8(1): 17-26.
18. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climateric*. 2001; 4: 13-18.
19. Han KK, Soares JM, Haidar MA, Rodríguez de Lima G, Baracat EC. Benefices of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2002; 99: 389-394.
20. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Extract of a standardized soy extract on hot flushes: a multicentre, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002; 9(5): 329-334.
21. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest*. 1990; 50 suppl: 210: 3-23.
22. Eden JA, Knight DC, Howes JB. A controlled trial of isoflavones for menopausal symptoms. Abstract from the Eighth International Congress on the Menopause. Sydney Australia. 1996; noviembre: 3-7.
23. Anderson JW, Jhonstone BM, Cook-Newell ME. Metanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995; 333: 276-282.
24. Van der Schouw YT, De Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000; 10(3): 154-167.
25. Erdman JW, Stillman RJ, Lee KF. Short-term effects of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. Proceedings from the Second International Symposium in the role of soy in preventing and treating chronic disease. Bruselas, Bélgica, septiembre 1996; 15-18.
26. 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(3): 844-852.
27. Cardinal AF, Morton MS, Bruggemann-Rotgans IE, Van Beresteijn EC. Phytoestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr*. Noviembre 1998; 52(11): 850-855.
28. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol*. 1996; 87: 897-904.
29. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: An update. *Nutr Cancer*. 1993; 19: 1-10.
30. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis*. 1995; 16: 2.834-2.840.
31. Murril WB, Brown NM, Zhang JX, Mazonillo PA, Barnes S, Lamartiniere CA. Prepuberal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis*. 1996; 17: 1.451-1.457.
32. 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(7): 1.291-1.297.
33. 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 (1): 124-130.
34. Baird D, Umbach D, Lansdell L. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy, among postmenopausal women. *Clin Endocr*. 1995; 80(5): 1.685-1.690.
35. 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(10): 3.479-3.484.

Correspondencia

Juan Arbués
 jarbues.hdoc@salud.madrid.org