

Bonilla, Carlos Alberto
Isoflavonas en ginecología, terapia no convencional
Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología, vol. 55, núm. 3, 2004, pp. 209-217
Federación Colombiana de Asociaciones de Obstetricia y Ginecología
Bogotá, Colombia

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=195214312005>



ISOFLAVONAS EN GINECOLOGÍA, TERAPIA NO CONVENCIONAL

ISOFLAVONES IN GYNECOLOGY, NON CONVENTIONAL THERAPY

Carlos Alberto Bonilla, M.D.*

Recibido: octubre 15/2003 – Revisado: junio 29/2004 – Aceptado: septiembre 23/2004

RESUMEN

La soya y sus componentes las isoflavonas como la genisteína, daidzeína e ipriflavona son comercializadas hoy en día por quienes ejercen la medicina alternativa con fines de promoción y prevención de enfermedades neoplásicas, osteoporosis, asociadas al climaterio y cardiovasculares. Diferentes publicaciones médicas presentan estudios realizados con el fin de confirmar sus beneficios farmacológicos a la luz del método científico. Aunque hay clara evidencia de sus efectos al interactuar con receptores esteroideos en el organismo humano, reconocidos por entidades como la *Food and Drugs Administration* de Estados Unidos, aún faltan estudios controlados para determinar su real impacto terapéutico; se deben mejorar los sesgos en las poblaciones analizadas y realizar más estudios dedicados a cada uno de los componentes de las isoflavonas por separado con el propósito de valorar su propio espectro terapéutico.

Palabras clave: polifenoles, fitoestrógenos, isoflavonas, genisteína, daidzeína, ipriflavona, SERM.

SUMMARY

Soy and its isoflavone compounds genisteine, daidzeine and ipriflavone, are used today by alternative medicine practitioners for neoplastic disease, osteoporosis, climacteric and cardiovascular promotion

and prevention. At the present time medical publications present studies to evaluate the isoflavones pharmacological benefits under scientific method. There is evidence about their interaction effects to steroid receptors in the human body, acknowledged by entities as U.S. FDA. Nevertheless, there is lack of controlled studies to determinate their real therapeutic impact. Population statistical problems must be first eliminated and the isoflavones must be studied separately and to study the isoflavones compounds separately.

Key words: polyphenols, phytoestrogens, isoflavones, genisteine, daidzeine, ipriflavone, SERMs.

INTRODUCCIÓN

El concepto que como especialistas tenemos de los productos de medicina alternativa, de sus reacciones en la salud y en especial en nuestro campo, respecto a los efectos terapéuticos en el climaterio es una pregunta común en los últimos tiempos por parte de las pacientes. Ante el auge y la difusión por los medios de comunicación masiva de este tipo de sustancias, es necesario tener un conocimiento concreto basado en los resultados de la experiencia bajo la luz del método científico, los cuales aparecen cada vez con mayor frecuencia en publicaciones médicas reconocidas.

En 1992, por demanda de los consumidores, el Congreso de Estados Unidos emitió un decreto de ley con el cual se creó el *National Center for Complementary and Alternative Medicine* (NCCM), brazo del

* Médico Ginecoobstetra. Universidad Militar Nueva Granada. Adscrito Clínica de Marly. Bogotá, Colombia. Correo electrónico: karboni_bt@yahoo.com

National Institute of Health (NIH); con este reconocimiento la terapéutica farmacológica no convencional se adjudica el estatus de práctica médica.¹

El uso de terapias alternativas y complementarias con fines de promoción y prevención de enfermedades neoplásicas, osteoporosis, climaterio y cardiovasculares, se calculó que en Estados Unidos en el año 2000 alcanzó entre un 40% a 55% de la población adulta, con un gasto de aproximadamente 20 billones de dólares.^{2,3} Con fines terapéuticos de problemas asociados sólo con la menopausia, se vendieron 600 millones de dólares en productos de medicina alternativa.⁴ Un 24% de estos productos incluían componentes herbales y fitoestrógenos.²

La clasificación en la cual se agrupan los distintos tipos de práctica de medicina alternativa y complementaria descrita por el NIH en 1992, se presenta en la **tabla 1**.^{1,5}

La *Food and Drugs Administration* (FDA), entidad reguladora de la producción y distribución de sustancias con efecto farmacológico en Norteamérica, no exige control de los productos generados para este tipo de práctica previo a su comercialización, independientemente de cuál sea su origen. El

pronunciamiento de esta entidad se reduce a la verificación de la autenticidad de los productos en su sitio de expendio. No se exigen pruebas a las casas productoras sobre la capacidad farmacológica de sus componentes ni de sus posibles efectos secundarios, por considerarse hasta la fecha una ausencia de pruebas en contra de la seguridad en quienes las consumen.^{1,2,6}

FITOESTRÓGENOS, ISOFLAVONAS

En la naturaleza existen sustancias diferentes a los esteroides endógenos humanos con capacidad de unirse a sus receptores esteroideos, incluidos los estrogénicos. Su origen puede ser natural como los estrógenos equinos o los fitoestrógenos, o sintéticos como los *Selective Estrogen Receptor Modulator* (SERM), los equinilestrógenos y los xantoestrógenos (productos industriales como el DDT).⁶

La observación por la medicina moderna de productos naturales con propiedades farmacológicas del folcloré, se remonta al inicio del siglo XX con la publicación de Allen Doisy, en 1923, en la cual describe productos derivados de las plantas con actividad estrogénica.⁶

Tabla 1. Clasificación de prácticas de medicina alternativa y complementaria NIH, 1992

Sistemas de práctica médica alternativa

Acupuntura, terapias de tiempos pasados, prácticas de las comunidades, homeopatía, alternativa americana, de América Latina, oriental, del Tíbet, productos naturales, medicina ambiental, neuropráctica, chamanismo.

Aplicaciones bioelectromagnéticas

Electroacupuntura, electroestimulación, magnetorresonancia espectroscópica, luz azul y estimulación neuromagnética.

Cambios de estilo de vida, dieta y nutrición

Macrobióticos, megavitaminas, suplementos nutricionales.

Medicina herbal

Ginkgo biloba, ginseng, algas.

Sanación manual

Medicina quiropráctica, masajes, reflexología.

Control mente – cuerpo

Arte terapia, biofeedback, danzaterapia, humorterapia, hipnoterapia, musicoterapia, olorterapia, colorterapia, yoga, técnicas de relajación, psicoterapia, grupos de apoyo.

Tratamientos farmacológicos y biológicos

Antioxidantes, tratamientos celulares, quelantes, terapia metabólica, ozonoterapia

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos derivados de las plantas, con débil actividad estrogénica, 100 a 1.000 veces menor que el estradiol. Pertenecen químicamente al grupo de los polifenoles y se dividen en forma estructural en tres grupos según su estructura molecular: *isoflavones*, *lignans* y *coumestans*. Se han aislado fitoestrógenos de muchos tipos de plantas, entre las cuales la soya es el alimento con mayor concentración. De los constituyentes polifenoles de la soya están las saponinas, los *lignans*, los fitoesteroles, los inhibidores de proteasa, los fitatos y las isoflavonas, todos en investigación por sus propiedades farmacológicas. Las isoflavonas (entre 600 tipos de isoflavonoides) son el grupo más ampliamente conocido, al cual pertenecen la genisteína, la daidzeína y la ipriflavona.^{4, 6, 7}

La investigación de la soya se originó de la observación por algunos autores de la diferencia del riesgo para la población de occidente y las regiones de Asia donde existe un alto consumo de la soya para el cáncer de seno, de próstata y de colon.⁶⁻⁸ A su vez observaron una diferencia en la incidencia de síntomas vasomotores por climaterio del 75% en occidente contra un 25% en la población femenina del Japón, región donde no existe una palabra para describirlos.⁷ Se demostró una diferencia del consumo de isoflavonas en la dieta entre las dos culturas: en occidente se ingieren 5 mg/día, mientras que en los países asiáticos 40-50 mg/día y en el Japón 200 mg/día.⁷ Sin embargo, la concentración de isoflavonas en cada gramo de soya puede diferir entre distintas regiones del mundo por diferencias genéticas de las semillas, según su variedad o subtipo, por la diversidad de los suelos, por el uso de pesticidas o por su forma de cultivo, entre otras variables.⁶

METABOLISMO Y ABSORCIÓN

Las isoflavonas se encuentran en los alimentos vegetales como precursores, la *biochanin A* para la genisteína y la *formononetina* para la daidzeína. Las bacterias del intestino delgado las transforman por medio de enzimas a sus formas activas: *equol*,

o-desmetilangolensis, dihidrogenisteína y *p*-etilfenol. La dieta rica en fibra altera su absorción hasta en un 55%, así como el uso de antibióticos. Tras su absorción, por vía porta, son transportados y conjugados en el hígado, luego son excretados por la bilis y por la orina.^{7,9} Los *lignans* y las isoflavonas han sido aislados y medidos en los humanos en orina, plasma, heces, semen, bilis, saliva y en leche materna en todas las culturas del mundo.⁶

MECANISMO DE ACCIÓN ESTROGÉNICA

La base molecular sobre la cual se sustenta su acción esteroidea radica inicialmente en su similitud estructural con los estrógenos.^{2,7,9}

La capacidad de unión de los fitoestrógenos a los receptores estrogénicos fue valorada en un estudio de cultivo de células humanas con respecto al 17 beta-estradiol, al que se le dio un número arbitrario de 1:00; se observaron los siguientes resultados:^{6,10}

Cumestrol	0,202
Genisteína	0,084
Equol	0,061
Daidzeína	0,013
Biocanina	0,0006
Formononetina	0,0006

Posterior a su unión a los receptores esteroideos, las isoflavonas se comportan como los SERM para los receptores estrogénicos alfa, beta o delta.^{2,4,6,11} En cultivos de células humanas se demostró la selectividad de la genisteína por los receptores estrogénicos con una afinidad 7 a 30 veces más por el tipo beta (Er β), desencadenando una actividad 10 a 300 veces más inhibitoria de la transcripción, comparado con activación, a diferencia del 17 β -estradiol, que presenta igual afinidad a ER α y Er β sin actividad selectiva.^{2,9} Este estudio demostró una pobre regulación de la genisteína mediada por receptores alfa (Er α), lo cual se traduce teóricamente en una poca incidencia de efectos secundarios sobre el seno y el endometrio; se determinó también su capacidad de unión a los

receptores de progesterona, de andrógenos y de oxitocina, con un significado clínico aún desconocido.⁹ Otro estudio demostró la actividad como los SERM de algunos isoflavonoides, al descartar algún tipo de acción agonista estrogénica en cultivo de células cancerígenas de seno MCF-7 del equol, de la enterolactona, del ácido nordihidroguaiarétilo y del kaempferol.^{9, 12}

También se ha identificado un mecanismo de acción celular no esteroideo, el cual es mediado por enzimas. Su capacidad de inhibición del ciclo celular se ha demostrado en algunos tipos celulares por inhibición de la ADN topoisomerasa I y II, la inhibición de la proteína tirosín kinasa (PTK) y la inhibición de la H⁺/K⁺ATPasa gástrica.^{2, 7}

Asimismo, se ha identificado la posibilidad de acción antiestrogénica por las isoflavonas. Existen estudios que han mostrado evidencia de cómo la genisteína y el coumestrol inhiben la conversión de estrona a 17 -beta estradiol,⁷ así como para el aumento en la síntesis hepática de la *sex hormone-binding globulin* (SHBG), con la cual se modulan las concentraciones séricas de esteroides.^{6, 7, 9}

FARMACOLOGÍA

Los constituyentes polifenoles de la soya han sido expuestos en la literatura médica mundial con capacidad farmacológica de tipo: estrogénica, antiestrogénica, antiviral, anticarcinogénica, bactericida y antifúngica (**tabla 2**).⁷

MEDICINA BASADA EN LAS PRUEBAS

La revisión basada en la evidencia se resume según los principales objetivos de la literatura médica para las isoflavonas: su efecto epidemiológico en las poblaciones y su potencial farmacológico sobre problemas específicos.

Efectos de la soya en la población

Modelos experimentales en animales, en los cuales se han administrado altas concentraciones de isoflavonas, demuestran una posible interferencia,

similar a la producida por los estrógenos en el desarrollo del sistema reproductivo de los fetos durante la gestación.¹³ Sin embargo, luego de cientos de años, millones de asiáticos han consumido la soya en el embarazo sin efectos teratogénicos evidentes. Al realizar mediciones en la leche materna en distintas poblaciones a nivel mundial, se han aislado concentraciones de isoflavonas directamente proporcionales a su consumo por la madre, las cuales son ingeridas por los lactantes; de igual forma, en la actualidad muchas de las fórmulas lácteas para recién nacidos e infantes son hechas con base en la soya, sin evidencia epidemiológica de efectos adversos.^{6, 7}

Existen estudios en los cuales la administración de altas dosis de isoflavonas en mujeres en premenopausia disminuyó los niveles séricos de estradiol un 31% en los días 5 a 7 del ciclo, y la progesterona un 81% los días 12 – 14, un 49% los días 20 – 22 y un 35% en la fase lútea.¹⁴ Se logró una disminución de andrógenos suprarrenales DHEA sulfato del 14 - 30%.^{7, 9, 15} En otro estudio se alcanzó la supresión de los picos de mitad de ciclo de FSH y LH.^{7, 9, 14, 16} En un tercer estudio se obtuvo un efecto estimulador en el tejido mamario, con aumento de la secreción mamaria, desarrollo de hiperplasia de células epiteliales y elevación del estradiol sérico.^{6, 17} Sin embargo, las características fisiológicas del ciclo menstrual en las mujeres asiáticas no difiere de las demás culturas.

Por otro lado, en un estudio en el cual se administraron dosis bajas de isoflavonas, se demostró una reducción de la concentración de los esteroides ováricos circulantes, principalmente 17 beta-estradiol, sin alteración de las gonadotropinas ni de sus picos preovulatorios, lo que determina su papel protector en patologías esteroide-dependientes por medio de la modulación de la producción hepática de SHBG, entre otros mecanismos.^{18, 19}

Problemas asociados con la menopausia

Atrofia genital

La administración de productos derivados de la soya o de isoflavonas valorada en estudios de casos

Tabla 2. Constituyentes polifenoles incluidos en la soya

Saponinas
Antineoplásicos
Antioxidantes
Unión a colesterol y bilis (animales)
Antiviral
Saponina B1 <i>in vitro</i> HIV cambios citopáticos y expresión antigénica viral
Lignans
<i>Enterolactona</i>
<i>Enterodiol</i>
Antineoplásico
Antiviral
Fitoesteroles
<i>Beta sitosterol</i>
Inhibidores de la proteasa (Pi)
<i>Inhibidor Bowman – Birk (BBBI)</i>
<i>Kunitz-Trypsin Inhibitor (KTI)</i>
Antiinflamatorios
Inhibición de PTK: anti-cáncer
Inhiben expresión de oncogenes
Inhiben carcinogénesis inducida por químicos
Implicados en hipertrofia pancreática (estudios animales)
Fitatos
Antioxidantes
Quelante de iones minerales (hierro)
Aumentan actividad natural <i>Killer</i>
Coumestrol
Inhibe conversión de estrona a 17b estradiol
Isoflavonas
<i>Genisteína, daidzeína</i>
Antimutágenos
Antioxidante
Antiinflamatorio
Antiproliferativo
Antihipertensivo
Inhibición de oncogénesis

y controles, no registró cambios en el índice de maduración vaginal, así como efectos en la citología vaginal estrógeno-dependientes.^{14, 20, 21, 22}

Síntomas vasomotores

Los síntomas vasomotores son uno de los mayores focos de investigación para determinar la utilidad de la soya, sus derivados y las isoflavonas, así como

los distintos tipos de terapia alternativa. Los estudios incluyen casos y controles en la población general, en pacientes con antecedente de cáncer de seno u ooforectomizadas, entre otras. Aunque algunos estudios sustentan su beneficio en la mejoría, los estudios basados en la evidencia no soportan la utilidad terapéutica de ninguno de estos productos en el tratamiento de este tipo de síntomas.^{3, 6, 9, 22-30}

Protección cardiovascular

Existe evidencia epidemiológica de una menor incidencia de enfermedad coronaria en culturas que consumen soya.^{4, 8, 29} Se ha demostrado un papel protector de las isoflavonas para enfermedades de tipo cardiovascular con base en el siguiente resumen de procesos:^{3, 6, 7, 31}

- Inhibición del factor activador de plaquetas.
- Inhibición de la formación de trombina.
- Aumento de la secreción hepática de lipoproteínas: aumento de la depuración del colesterol.
- Antioxidante: inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido.

La posibilidad de modificar el perfil lipídico con el insumo de isoflavonas como la genisteína se documentó claramente en un metanálisis de 38 estudios controlados, con los siguientes efectos:⁷

- Disminución de colesterol.
- Aumento de actividad del receptor de la LDL.
- Aumento en la síntesis de bilis.
- Aumento de la actividad de los receptores de las apolipoproteínas B y E.

La FDA reconoce el efecto clínicamente significativo en la disminución de los niveles séricos de LDL-colesterol por la genisteína.^{29, 30}

Osteoporosis

Estudios *in vitro* y en animales muestran cómo la administración de isoflavonas previene la osteoporosis por hallazgos como:^{2, 4, 6, 29, 30, 32}

- Aumento de síntesis de ADN, modulación de la actividad fosfatasa alcalina y prevención de apoptosis en MC3T3-E1 *osteoblast-like cells*.
- Aumento del contenido de calcio en la diáfisis femoral y tejidos metafisarios.

- Aumento de la actividad ARN en metáfisis del fémur, aumento de expresión del gen de FNT α y la expresión de osteocalcina en ratas ooforectomizadas.
- Aumento de la densidad en la masa ósea por densitometría.

Un estudio reciente demostró una menor excreción urinaria de deoxipiridinolina, marcador específico de absorción ósea, en pacientes postmenopáusicas sin terapia de reemplazo hormonal y la administración de isoflavonas.³³

La ipriflavona con fines terapéuticos sobre la osteoporosis es la única isoflavona comercializada por un laboratorio médico en nuestro medio.

Cáncer

Numerosos estudios epidemiológicos en humanos, en animales e *in vitro* han demostrado la acción inhibitoria de las isoflavonas durante las fases de inicio y de desarrollo del cáncer.^{6, 8, 29, 30, 34}

Messina y su grupo realizaron un metanálisis de 21 estudios dirigidos a valorar el papel antineoplásico de la soya en regiones del Asia en las cuales es común su consumo, sobre 26 sitios diferentes del organismo. Diez estudios demostraron evidencia protectora para cáncer de recto, estómago, seno, próstata, colon y pulmón.⁷

Las bases moleculares sobre las cuales se sustenta la actividad antineoplásica de las isoflavonas se resumen en:^{7, 34-38}

- Unión inhibitoria a receptores de tipo esteroideo.
 - Inhibición de la angiogénesis.
 - Inhibición de formación de trombina y agregación plaquetaria.
 - Aumento en la actividad del receptor LDL.
 - Modulación de la SHBG, con regulación de las concentraciones de hormonas esteroideas.
- Acción mediada por enzimas:
- Inhibición de la PTK, para la fosforilación proteica necesaria para la regulación celular incluida la replicación.
 - Inhibición de producción de radicales libres.
 - Inhibición de la 5- α -reductasa.

- Inhibición de la sulfatación por fenolsulfotransferasa.
- Acción sobre enzimas:
- ADN topoisomerasas reparadoras, necesarias para la transcripción.
 - S6 cinasa ribosomal.
 - Fosfolipasa C-Gamma.
 - Fosfatidil inositol cinasas.
 - Protein-cinasa *Mitogen-Activated*.

Cáncer de seno

Estudios epidemiológicos demuestran una relación inversa entre la ingesta de soya y la incidencia de cáncer de seno. La población norteamericana tiene dos a tres veces más riesgo que la asiática para la enfermedad.^{6, 7} Un estudio en mujeres asiático-americanas documentó cómo la ingesta de soya se relaciona con disminución de la incidencia de cáncer de seno, aislando variables nutricionales, factores menstruales y reproductivos, tanto en mujeres pre como postmenopáusicas.³⁹

Cáncer de endometrio

Un metanálisis valoró el efecto protector de las isoflavonas para el cáncer de endometrio en pacientes que cursan con perimenopausia, en quienes se disminuye la producción de progesterona por la presencia de ciclos menstruales anovulatorios, a la luz de su potencial efecto teórico selectivo sobre este tejido como SERM, en el cual no tiene actividad alfa agonista y se comportan como antiestrogénicos. Estudios retrospectivos demuestran diez veces menor incidencia de cáncer de endometrio en mujeres asiáticas que en caucásicas del oriente. La evidencia hasta la fecha determina que el papel de las isoflavonas aún es una teoría por establecer en estudios dirigidos en casos y controles; sin embargo, reconoce que existen efectos fisiológicos medibles en el endometrio tras su administración o consumo.⁴⁰⁻⁴²

ANÁLISIS

Desde su auge al principio de los noventa se han realizado varios estudios tanto en laboratorio como poblacionales, en los cuales se ha pretendido medir

bajo el rigor del método científico los beneficios farmacológicos expuestos por la medicina alternativa de los derivados de la soya y las isoflavonas. La mayoría de estos estudios no han logrado un importante impacto por incurrir en sesgos que limitan su valor.

Los estudios poblacionales sobre los que se basan las teorías de carácter epidemiológico son de tipo retrospectivo, por lo cual no pueden valorar el volumen de consumo de estos elementos por la población. Los resultados pueden mostrar diferencias al no considerar posibles variables dependientes de la condición racial entre personas de occidente y oriente. Se presentan sesgos por no definir la condición social y económica de los grupos en estudio, su estado nutricional previo, la división de los grupos por edad y la definición de otras variables clínicas como el estado previo cardiovascular, de metabolismo óseo y el estado estrogénico previo de las pacientes.

Estudios realizados en cohortes y algunos de revisión de tema sobre las isoflavonas caen en errores como no diferenciar la administración de alimentos con base en la totalidad de la soya y sus componentes polifenoles por separado. Estudios de impacto farmacológico no diferencian las isoflavonas entre sí, pasando por alto que pueden tener una potencia y un espectro farmacológico diferente.

La carencia de una dosis estándar para cada sustancia no permite una adecuada interpretación de los estudios por los meta-análisis.

En la actualidad, el pronunciamiento del NIH reconoce y destaca la importancia de los hallazgos obtenidos a lo largo de una historia de investigaciones sobre las isoflavonas, e invita a realizar estudios dirigidos a cada uno de los componentes isoflavonoides de la soya.^{1, 2, 6}

El *Consensus Opinion* de la *North American Menopause Society* de julio del 2000 hace referencia sobre el papel de las isoflavonas en la salud de la mujer menopáusica: “*Los estudios en animales y en humanos son inconclusos sobre los efectos de las isoflavonas asociados con los problemas de la menopausia. Los mayores*

efectos convincentes de este tipo de sustancias están sobre los lípidos. No hay evidencia de efectos sobre síntomas vasomotores en mujeres con climaterio. Faltan más estudios en humanos para valorar sus efectos antineoplásicos, sobre todo en seno. Faltan estudios en humanos asociados con la protección de pérdida ósea”.⁴³

En cuanto a los distintos tipos de medicina alternativa dirigidos al manejo de los síntomas vasomotores y del climaterio en general es una oportunidad para presentar los resultados de los estudios de cohortes que documentan que no hay evidencia de mejoría clínica con productos como el *black cohosh*, *dong quai*, preparado de *St. John’s*, aceite de prima-rosa, trébol rojo, entre otros, los cuales están a disposición en tiendas naturistas de nuestro medio.^{4, 29, 30 44} Quienes tienen acceso a este tipo de productos son pacientes con adecuadas condiciones económicas, si se tienen en cuenta las cifras consumidas por los norteamericanos mencionadas al inicio de esta presentación.

Editoriales presentados por las revistas *New England Journal of Medicine* y *Journal of the American Medical Association*¹ dicen: “No existen varios tipos de medicina, ni un tipo de medicina alternativa”. Independientemente del concepto que se tenga sobre los procesos fisiológicos del organismo y de la forma de entender sus patologías, todo tipo de medicamento o sustancia dirigido a una acción terapéutica debe llevar consigo un control sobre sus efectos deseados, o no, y deben ser científicamente medibles, después de lo cual, seguramente estaremos dispuestos a incluirlo en nuestro vademécum.

REFERENCIAS

1. Taylor M. Alternative medicine and the perimenopause: An evidence-based review. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2002;29:555-73.
2. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens—mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:233-52.
3. Gass ML, Taylor MB. Alternatives for women through menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:S47-56.
4. Sidani SM, Campbell J. Gynecology: select topics. *Prim Care* 2002;29:297-321.

5. Steyer TE. Complementary and alternative medicine: a primer. *Fam Pract Manag* 2001;8:37-42.
6. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92; phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:297-303.
7. Head K. In: Pizzorno JE Jr, Murray M, eds. *Textbook Of Natural Medicine*. Soy isoflavones and other constituents. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone; 1999; p. 953-65.
8. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and western diseases. *Ann Med* 1997;29:95-120.
9. Alvernia S, Palacios S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. *Revista Colombiana de Menopausia* 2000;6(1).
10. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
11. Arjmandi BH, Khalil DA, Smith BJ, Lucas EA, Juma S, Payton ME, et al. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1048-54.
12. Sathyamoorthy N, Wang TT, Phang JM. Stimulation of pS2 expression by diet derived compounds. *Cancer Res* 1994;54:957-61.
13. Whitten PL, Lewis C, Russell E, Naftolin F. Potential adverse effects of phytoestrogens. *J Nutr* 1995;125:771S-6S.
14. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinburg CR, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;5:1685-90.
15. 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.
16. Cassidy AR, Bingham S, Setchell KD. 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.
17. Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:785-94.
18. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an Isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3045-52.
19. Pino AM, Valladares LE, Palma MA, Mancilla AM, Yanez M, Albala C. Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2797-800.
20. Cline JM, Paschold JC, Anthony MS, Obasanjo IO, Adams MR. Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogens on vaginal cytology in surgically postmenopausal macaques. *Fertil Steril* 1996;65:1031-5.
21. Tansey G, Hughes CL, Jr, 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.
22. Nieman LK. Management of surgically hypogonadal patients unable to take sex hormone replacement therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003;32:325-36.
23. Moyad MA. MPH The placebo effect and randomized trials: analysis of alternative medicine. *Urol Clin* 2002;29:212-19.
24. 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.
25. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, De Aloysio D, Morton MS. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet Gynecol* 1999;94:229-31.
26. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:189-95.
27. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001;4:13-8.
28. Loprinzi CL, Barton DB, Rhodes D. Management of hot flashes in breast-cancer survivors. *Lancet Oncol* 2001;2:256-62.
29. Thiedke CC. Nonhormonal pharmacologic and complementary treatment of menopause. *Clin Fam Prac* 2002;4:119-22.
30. Morelli V, Naquin C. Alternative therapies for traditional disease states: menopause. *Am Fam Physician* 2002;66:129-34.
31. Dewell A, Hollenbeck CB, Brucen B. The effects of soy-derived phytoestrogens on serum lipids and lipoproteins

- in moderately hypercholesterolemic postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:118-21.
32. Mei J, Yeung S, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5217-21.
 33. Baird DD, Umbach DM, Lansdell L, Hughes CL, Setchell KD, Weinberg CR, et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy, among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:1685-90.
 34. Mishra S, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:S66-70.
 35. Barnes S, Peterson TG, Coward L. Rationale for the use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J Cell Biochem Suppl* 1995;22:181-7.
 36. 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.
 37. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993;90:2690-4.
 38. Martin ME, Haourigui M, Pelissero C, Benassayag C, Nunez EA. Interactions between phytoestrogens and human sex steroid binding protein. *Life Sci* 1996;58:429-36.
 39. Wu AH, Ziegler RG, Horn-Ross PL, Nomura AM, West DW, Kolonel LN. Tofu and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:901-6.
 40. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: hormonal factors, the perimenopausal "window of risk," and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:3-15.
 41. Squadrito F, Altavilla D, Crisafulli A, Saitta A, Cucinotta D, Morabito N, et al. Effect of genistein on endothelial function in postmenopausal women: a randomized, double-blind, controlled study. *Am J Med* 2003;114:470-6.
 42. Kayisli UA, Aksu CA, Berkkanoglu M, Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5539-44.
 43. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7:215-29.
 44. Ernst E. The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: Ginkgo, St. John's Wort, Ginseng, Echinacea, Saw Palmetto, and Kava. *Ann Intern Med* 2002;136:42-53.