



ARTÍCULO DE REVISIÓN

FITOESTRÓGENOS: REVISIÓN DE TEMA

Phytoestrogens: a topic review

Ivonne Díaz-Yamal, M.D.*, Liliana Munévar-Vega, M.D.**

Recibido: mayo 12/09 – Aceptado: agosto 24/09

RESUMEN

Introducción: los fitoestrógenos son sustancias encontradas en gran variedad de plantas. Recientemente, han sido propuestos para el manejo de las alteraciones asociadas con la menopausia.

Objetivo: entender la bioquímica y farmacodinamia de estos compuestos y la evidencia que existe sobre su uso en la práctica clínica.

Metodología: se realizó revisión de artículos en las siguientes bases de datos: PubMed, Ovid, MDconsult, ProQuest y ScienceDirect.

Resultados: se encontraron dos metaanálisis, 5 estudios clínicos aleatorizados y controlados y 6 artículos con series de casos o descriptivos. Tanto los estudios clínicos como las series de casos presentaron un número reducido de pacientes. Dos metaanálisis en los que se comparó el uso de fitoestrógenos para los sofocos u oleadas de calor, indicaron que su efectividad es similar a la del placebo mientras que no se encontró evidencia de efectividad en otros síntomas perimenopáusicos. En los estudios se evaluó la seguridad de los fitoestrógenos a nivel endometrial y de seno; aún así, no se observó mayor riesgo con su uso.

Conclusión: no hay evidencia que sustente el uso de los fitoestrógenos; por lo tanto, se deben realizar más estudios que demuestren

la efectividad o no de estos compuestos en los síntomas perimenopáusicos.

Palabras clave: fitoestrógenos, menopausia.

SUMMARY

Introduction: phytoestrogens are substances which are found in many plants. They have recently been proposed for managing menopause-associated disorders.

Objective: understanding these compounds' biochemistry and pharmacodynamics and finding data regarding their use in everyday clinical practice.

Methodology: articles in the following databases were reviewed: PubMed, Ovid, MDconsult, ProQuest and ScienceDirect.

Results: Five randomised, controlled clinical studies were found and 6 articles describing case series. The clinical studies dealt with a reduced number of patients, the same as the case series. Only two meta-analyses were found; these compared phytoestrogens being used for hot flushes; however, their effectiveness was similar to that of the placebo in these studies and no evidence was shown as regards their effectiveness concerning other perimenopausal symptoms. Some studies have evaluated phytoestrogens regarding endometrial and breast safety without finding major risks concerning their use, so far.

Conclusion: no evidence was found concerning phytoestrogen use in clinical practice, others treatments are more effective. Further

* Docente de Endocrinología Ginecológica, Hospital Militar Central. Directora científica, Unidad de Fertilidad de la Clínica de Marly. Bogotá (Colombia).

** Residente de 4to año de Ginecología y Obstetricia, Pontificia Universidad Javeriana. Rotante de Endocrinología Ginecológica, Hospital Militar Central. Bogotá (Colombia). Correo electrónico: lilianamunear@gmail.com

studies should be carried out to demonstrate these compounds' effectiveness regarding perimenopausal symptoms

Key words: phytoestrogens, menopause.

INTRODUCCIÓN

La menopausia es el período en que tiene lugar el cese permanente de la menstruación tras la desaparición de la actividad ovárica.¹ Una de las manifestaciones que más afecta la calidad de vida de las pacientes menopáusicas son las oleadas de calor. Este síntoma afecta entre 40% a 80% de las mujeres en esta etapa de la vida. Su intensidad varía desde síntomas leves hasta casos en que se afecta el sueño y la calidad de vida, interrumpiendo las actividades diarias. Las alteraciones del sueño se presentan en las mujeres menopáusicas y perimenopáusicas hasta 25% como insomnio leve y hasta 15% como insomnio severo.² Por otra parte, los períodos hipoprogénicos, como los que caracterizan esta etapa de la vida, se han asociado con una disminución de la masa ósea, alteraciones en el perfil lipídico y efectos cardiovasculares que causan una importante morbimortalidad en las mujeres.^{3,4}

Las pacientes con importante sintomatología y con compromiso de la calidad de vida son las principales candidatas para el inicio de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) basada en compuestos estrógenicos,⁵ ya que se ha comprobado que para el manejo de los síntomas menopáusicos la TRH es muy efectiva.⁶ Sin embargo, su uso se ha visto limitado por el riesgo de efectos adversos tales como el incremento en el riesgo de cáncer de seno y de enfermedad cardiovascular, como se mostró en el estudio WHI³ y HERS.⁴ Como consecuencia de estos hallazgos, en la actualidad sólo a 40% de las mujeres en el mundo se les formula TRH y de éstas, sólo el 20% continúan el tratamiento indicado por el médico.⁷

Es por ello que en las últimas décadas se ha mostrado más interés en hallar terapias alternativas para estos síntomas. Por ejemplo, se ha descrito que las mujeres asiáticas sufren menos oleadas de calor

que las mujeres occidentales, lo que podría estar asociado con una mayor ingesta de alimentos que contienen fitoestrógenos.⁸ Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos que poseen acción estrógena leve. Algunos estudios *in vitro* han demostrado que dichos compuestos producen una proliferación controlada en las células mamarias y precancerígenas, además de un efecto antioxidante⁹ y a su vez se ha determinado que no existe estimulación de la actividad endotelial del Óxido Nítrico con propiedades antitrombóticas y antiescleróticas.¹⁰

A los fitoestrógenos se les han atribuido múltiples propiedades, tales como: ejercer un papel antioxidante que facilita la conservación de la elasticidad de los epitelios, principalmente la mucosa y la piel.¹¹ Además, se propone que la modulación del perfil lipídico que hacen los fitoestrógenos puede ayudar a la preservación de la memoria en las mujeres que tengan una adecuada ingestión o que consuman suplementos.^{12,13} Igualmente, se ha sugerido que su uso asociado con el tamoxifeno en pacientes de alto riesgo de cáncer de seno es una buena combinación profiláctica.¹⁴ Por otra parte, se ha observado una menor incidencia de cáncer de seno en poblaciones con alta ingesta de fitoestrógenos en su dieta.¹⁵ También, se supone que los fitoestrógenos podrían mantener la densidad mineral ósea dado su efecto agonista de estrógenos.¹⁶

Los primeros informes se derivaron de estudios observacionales acerca de la mejoría en los síntomas menopáusicos con un bajo nivel de evidencia, lo que ha generado controversias sobre su uso;^{17,18} y hasta el momento, no hay datos conclusivos. Actualmente, existe poca información que evalúe la eficacia, la efectividad y la seguridad de los fitoestrógenos en el tratamiento de las oleadas de calor y otros síntomas de la menopausia. Por lo tanto, el objetivo de esta publicación es revisar la clasificación, la estructura, el mecanismo de acción y el metabolismo así como su eficacia y seguridad en cuanto al control de estos síntomas y sus efectos en otros sistemas u órganos.

METODOLOGÍA

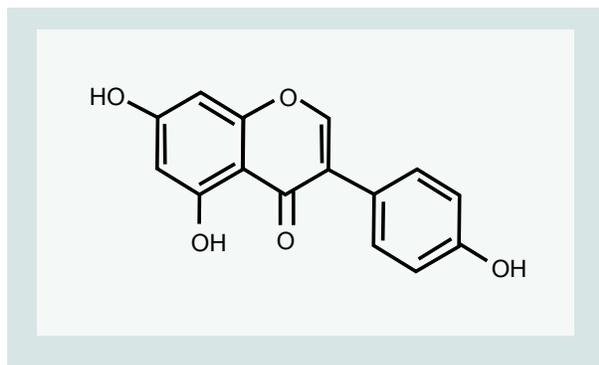
Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed, Ovid, MDconsult, ProQuest y ScienceDirect con las palabras clave “*phytoestrogens*”, “*phytoestrogens and menopausal*”. Posteriormente, se limitó la búsqueda por metaanálisis y estudios clínicos aleatorizados. Además, se buscaron artículos de revisión y se encontraron 6 artículos que eran series de casos o estudios descriptivos que también se analizaron.

RESULTADOS

Clasificación, estructura y metabolismo

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroideos con una estructura difenólica heterocíclica común a la cual se encuentran unidos grupos oxo, ceto, hidroxilo y ésteres de metilo que le dan la actividad biológica específica.¹⁹ **Figura 1.** Su estructura bioquímica presenta una similitud con el anillo básico de los estrógenos, el ciclopentanoperhidrofenantreno, lo cual hace que sean afines con los receptores de estrógenos.^{6,19,20}

Figura 1. Estructura bioquímica de genisteína.



Dentro de estos compuestos se incluyen los siguientes cuatro grupos bioquímicos: lignanos, isoflavonas (soya y trébol rojo), cumestanos y lactonas del ácido resorcílico, los cuales se encuentran en diferentes tipos de alimentos.²¹

Los principales compuestos de cada grupo son:

1. Lignanos: el enterodiol y la enterolactona.
2. Isoflavonas: la genisteína y la daidzeína.
3. Cumestanos: 4'-cumestrol y el metoxicumestrol.

Los fitoestrógenos se encuentran en los vegetales en forma de precursores, se ingieren por la dieta y en el intestino delgado, por medio de la acción enzimática de las bacterias intestinales, son transformados en formas activas las cuales son absorbidas, conjugadas en el hígado y excretadas en la bilis. Parte del contenido biliar puede volverse a desconjugar en el intestino por la flora intestinal y ser nuevamente reabsorbido y reconjugado en el hígado para finalmente ser excretado por vía renal.²⁰

El metabolismo varía según el sexo y de persona en persona. Algunas mujeres parecen metabolizarlos mucho más eficientemente, considerando una cantidad estándar a administrar.²² La vida media de los metabolitos más estudiados, daidzeína y genisteína, se ha determinado en 7,9 horas en adultos, por lo que un consumo constante llevará con el tiempo a una concentración plasmática alta y estable.⁸

Mecanismo de acción

Aunque no se conoce exactamente su mecanismo de acción, los fitoestrógenos han sido clasificados en el grupo SERM (moduladores selectivos del receptor de estrógenos) por su perfil farmacológico.²³ Su forma de unión al receptor de estrógenos hace que tengan una acción específica a nivel del ADN; por lo tanto, tienen efectos estrogénicos y antiestrogénicos. Esta selectividad está dada por las proteínas adaptadoras a nivel del complejo hormona-receptor.²⁴

Evaluación de los efectos de los fitoestrógenos

Existen ciertas dificultades en la evaluación de los estudios por varias razones, entre las principales se encuentran:^{25,26}

- No hay un criterio unificado para la selección y evaluación de los pacientes en los diferentes estudios (Índice de Kuppermann).
- Existe gran variedad en el contenido de fitoestrógenos en las diferentes presentaciones.
- No se puede controlar la variación de la producción endógena de estrógenos dependientemente del Índice de Masa Corporal

(IMC) y de los factores que alteran la absorción intestinal de estos medicamentos.

Efectividad en el tratamiento de los sofocos u oleadas de calor

Se agruparon los estudios según la similitud del producto evaluado y la forma del análisis del mismo. En el primer metaanálisis, se analizaron 25 ensayos controlados aleatorizados que compararon el trébol rojo con el placebo con una diferencia media ponderada de -0,6 (IC 95% 1,71 - 0,51). La evaluación se realizó a partir de la escala de Kuppermann, en la cual no se evidenció mejoría con respecto a la no intervención. En este mismo metaanálisis, se analizó otro grupo de 5 estudios que evaluaron las isoflavonas purificadas de trébol rojo contra el placebo con resultados contradictorios; sin embargo, el más grande de estos estudios no mostró ningún beneficio.²⁵

En el otro metaanálisis, se compararon la soya y los extractos de soya con el placebo, en el cual se observó una leve mejoría que perduró por 6 semanas. No obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas dado que estos estudios clínicos se desarrollaron a partir de muestras pequeñas. En el mismo metaanálisis, se evaluó otro estudio en el que se analizó la proteína de soya vs. placebo. Los resultados indicaron que en 2 de ellos se produjo una disminución significativa de los sofocos (de 45% a 28%). Sin embargo, es importante anotar que la disminución con placebo fue también significativa (de 30% a 18%). Por el contrario, en los otros 5 estudios clínicos evaluados en este metaanálisis no se percibió mejoría alguna.²⁶⁻²⁸

De otra parte, al evaluar los fitoestrógenos en dosis controladas entre 40 y 100 mg/día, se recopilaron 5 estudios, de los cuales ninguno mostró diferencias estadísticamente significativas pese a presentarse una mejoría de los síntomas en todos ellos.²⁵

De igual modo, cuando se compararon los fitoestrógenos con terapias alternativas no hormonales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se observó una mejoría de

los síntomas en 60% de las pacientes que siguieron una terapia con ISRS contra 45% de aquellas a las que se les administró genisteína.²⁹

Pese a que en una revisión sistemática de la colaboración Cochrane se encontraron 5 estudios que evaluaron el promensil (extracto de trébol rojo estandarizado) y 9 estudios en los que se analizó la soya dietética, no fue posible agruparlos para realizar un metaanálisis.²⁶ Del grupo de soya dietética, en 7 estudios no se presentaron diferencias con respecto al placebo mientras que en uno de ellos, en el que fueron evaluadas 104 mujeres, se reveló una disminución de los sofocos en 45% vs. placebo; sin embargo, este tratamiento no fue unificado sino individualizado según la dieta de cada paciente.²⁶ Igualmente, en esta revisión no se informó de diferencias significativas en la proporción de mujeres que experimentaron eventos adversos (OR=0,92; IC95% 0,5-1,7). Por ejemplo, dos ensayos clínicos evaluaron el grosor endometrial por medio de una ecografía sin encontrar diferencias significativas con respecto al placebo (media de 5 mm de grosor endometrial en ambos grupos).^{26,30}

Otros efectos de los fitoestrógenos

Se han realizado estudios en donde se busca demostrar la disminución de la inflamación de la piel luego de la exposición ultravioleta en las pacientes con ingesta de fitoestrógenos.³¹⁻³³ Aún así, hacen falta estudios aleatorizados y controlados para evaluar el efecto y la efectividad real de los fitoestrógenos a este nivel.

Del igual manera, en un estudio, cuyo objetivo era evaluar la pérdida cognitiva en 32 pacientes, se observó que aquellas que consumían fitoestrógenos presentaron mejor conservación de las funciones cognitivas valoradas.³⁴

Asimismo, un metaanálisis evidenció que con la ingesta de fitoestrógenos se producía una reducción del riesgo relativo de desarrollar cáncer de seno en 25% (RR=0,75; IC95% 0,59-0,95); pese a esto, con genisteína se logró una disminución del riesgo relativo en 32%.³⁵ Sin

embargo, no se han desarrollado estudios en evaluación de la prevención primaria,³⁶ aunque tampoco hay evidencia de recaídas en paciente que padecen cáncer de seno y que se encuentran bajo un manejo conservador.^{37,38}

Otro estudio, con 66 mujeres, en el cual se evaluaron los efectos del complemento de isoflavonas de 88 mg/dL, se percibió un aumento en la densidad ósea a nivel de la columna lumbar. Posteriormente, se analizó a un grupo de 202 mujeres bajo el consumo de algún suplemento por 12 meses sin evidencia de mejoría o conservación de la densidad ósea en comparación con placebo.^{39,40}

Del mismo modo, un estudio evaluó la ingesta de 54 mg/día de genisteína con resultados positivos en la disminución de glucosa sérica, insulina sérica y en la resistencia a la insulina.⁴¹ Además, en 38 estudios controlados se encontró de manera significativa la reducción de las lipoproteínas de baja densidad (LDL, por sus siglas en inglés) y de triglicéridos, así como el aumento de las lipoproteínas de alta densidad (HDL, por sus siglas en inglés).⁴²⁻⁴⁴ Sin embargo, ninguno de los estudios ha podido demostrar su impacto en variables de mortalidad; como por ejemplo, en el infarto agudo de miocardio o en la angina de pecho.⁴⁵

De esta misma forma, se ha visto, en estudios observacionales, una mejoría en el control metabólico y en el perfil lipídico de aquellos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que incluyeron los fitoestrógenos en su dieta.^{46,47}

Finalmente, se puede afirmar que no hay evidencia basada en ensayos controlados aleatorizados que recomienden los fitoestrógenos como terapia de prevención primaria o secundaria en el manejo de las alteraciones de los lípidos.⁴⁸

CONCLUSIONES

- La evidencia disponible en este momento muestra que la efectividad de los fitoestrógenos es similar a la del placebo en el tratamiento de los sofocos.
- Se requieren estudios con mejor calidad para evaluar la efectividad de los fitoestrógenos en grupos especiales.
- No hay evidencia contundente que respalde el uso de los fitoestrógenos a nivel del sistema cardiovascular, de la resequeidad vaginal, de la xerodermia, de las alteraciones cognitivas y de las alteraciones del sueño.
- Los estudios disponibles hasta el momento muestran seguridad a nivel endometrial y de seno en las pacientes con este tratamiento.

REFERENCIAS

1. Speroff L, Fritz MA. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
2. Polo-Kantola P. Dealing with menopausal sleep disturbances. *Sleep Med Clin* 2008;3:121-31.
3. Manson JE, Hsia J, Johnson KC, Rossouw JE, Assaf AR, Lasser NL, et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003;349:523-34.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605-13.
5. Kupperman HS, Wetchler BB, Blatt MH. Contemporary therapy of the menopausal syndrome. *JAMA* 1959;171:1627-37.
6. Alvernia S, Palacios S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. *Revista Colombiana de Menopausia* 2000;6(1).
7. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C, Huber JC. Production and action of estrogens. *N Engl J Med* 2002;346:340-52.
8. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Isoflavones-safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev* 2007;6:150-88.
9. Petri-Nahas E, Nahás-Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004;48:372-80.
10. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Dietary phytoestrogens and

- vascular function in postmenopausal women: a cross-sectional study. *J Hypertens* 2004;22:1381-8.
11. Phillips T, Symons J, Menon S; HT Study Group. Does hormone therapy improve age-related skin changes in postmenopausal women? A randomized, double-blind, double-dummy, placebo-controlled multicenter study assessing the effects of norethindrone acetate and ethinyl estradiol in the improvement of mild to moderate age-related skin changes in postmenopausal women. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:397-404.e3.
 12. Morris E, Reymer F. Menopausal symptoms. *Women's health. BMJ Clin Evid* 2007;12:804.
 13. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Ross S, San Miguel G. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Gynecol Endocrinol* 2005;21:257-64.
 14. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005;65:879-86.
 15. Boulet M, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A. Climateric and menopause in seven South-East Asian countries. *Maturitas* 1994;19:157-76.
 16. Coxam V. Phytoestrogens and bone health. *Proc Nutr Soc* 2008;67:184-95.
 17. 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.
 18. Adlercreutz H. Western diet and western disease: some hormonal and biochemical mechanism and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990;50 (suppl 210):3-23.
 19. Benvenuto R, Garay J. Los fitoestrógenos: ¿alternativa a la TRH en climaterio? *Fronteras en Obstetricia y Ginecología* 2002;2:49-60.
 20. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99:389-94.
 21. Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:386-92.
 22. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996;87:897-904.
 23. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998;91:6-11.
 24. Vestergaard P, Herman AP, Stilgren L, Tofteng CL, Sørensen OH, Eiken P, et al. Effects for a 5 years of hormonal replacement therapy on menopausal symptoms and blood pressure: a randomized controlled study. *Maturitas* 2003;46:123-32.
 25. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tscherne G, Reuss F, Cross HS, et al. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007;87:1243-9.
 26. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Fitoestrógenos para los síntomas vasomotores menopáusicos (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, número 3; 2008. Oxford, Update Software Ltd.
 27. Jeri AS. The use of isoflavone supplement to relieve hot flashes. *Female Patient* 2002;27:35-7.
 28. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal: a 2 year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2009;16:301-6.
 29. Carrol DG. Nonhormonal therapies for hot flashes in menopause. *Am Fam Physician* 2006;73:457-64.
 30. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004;82:145-8.
 31. Nahas E, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias RL. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007;58:249-58.
 32. Widyarini S, Spinks N, Husband AJ, Reeve VE. Isoflavonoid compounds from red clover (*Trifolium pretense*) protect from inflammation and immune suppression induced by UV radiation. *Photochem Photobiol* 2001;74:465-70.
 33. Widyarini S, Husband AJ, Reeve VE. Protective effect of the isoflavonoid equol against hairless mouse skin carcinogenesis induced by UV radiation alone or with a chemical cocarcinogen. *Photochem Photobiol* 2005;81:32-7.
 34. Katz D, Evans MA, Njike VY, Hoxley ML, Nawaz H, Comerford BP, et al. Raloxifene, soy phytoestrogens

- and endothelial function in postmenopausal women. *Climacteric* 2007;10:500-7.
35. Qin L, Xu J, Wang P, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006;52:428-36.
 36. Verheus M, Van Gils C, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2007;26:648-55.
 37. Russo J, Russo IH. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. *Cancer Lett* 1995;90:81-9.
 38. Van Pattern CL, Olivotto LA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, et al. Effects of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002;20:1449-55.
 39. Cross HS, Kallay E, Lechner D, Gerdenitsch W, Adlercreutz H, Armbrecht HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate and mammary carcinomas. *J Nutr* 2004;134:1207S-1212S.
 40. Barnes S. Phytoestrogens and osteoporosis: what is a safe dose? *Br J Nutr* 2003;89:S101-8.
 41. Atteritano M, Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: a two year randomized double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3068-75.
 42. Wang MF, Yamamoto S, Chung HM, Chung SY, Miyatani S, Mori M, et al. Antihypercholesterolemic effect of undigested fraction of soybean protein in young female volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 1995;41:187-95.
 43. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Eng J Med* 1995;333:276-82.
 44. Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré F, Forest JC, Mâsse B. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density and symptoms in menopausal women: a randomized, doubled-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J Clin Endocr Metab* 2004;90:1390-7.
 45. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2005;81:189-95.
 46. González S, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Chapman T, Atkin SL. Effects of isoflavones dietary supplementation on cardiovascular risk factors in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;25:1871-3.
 47. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;30:1709-4.
 48. The North American Menopause Society (NAMS). Visitado en 2009 Mar 20. Disponible en: <http://www.menopause.org>

Conflicto de intereses: ninguno declarado.