

Beneficios de la soja en la menopausia

Violeta Fajardo Martín, Gregorio Varela Moreiras

Departamento de Ciencias Farmacéuticas y de la Alimentación. Facultad de Farmacia.
Universidad CEU San Pablo (Madrid)

Correspondencia: Gregorio Varela Moreiras
E-mail: gvarela@ceu.es

Recibido: 22.3.2012
Aceptado: 6.6.2012

Palabras clave:
Isoflavonas. Menopausia.
Osteoporosis.
Cáncer de mama.
Cáncer de endometrio.

Resumen

Los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de productos de soja está correlacionado con la mejora de los problemas asociados con la menopausia y la incidencia de enfermedades crónicas, como la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer. Aunque la evidencia actual no es concluyente, sugiere que la soja podría constituir una opción alternativa a la terapia de sustitución hormonal (TSH) para aliviar la sintomatología menopáusica, considerando la posibilidad de emplearla únicamente en períodos de corta duración en mujeres sin antecedentes de cáncer. Son necesarios estudios bien diseñados para establecer, entre otros aspectos, la dosis óptima de consumo para conseguir los efectos beneficiosos. La soja no es la única fuente de fitoestrógenos y su efecto podría deberse a la calidad de la dieta. Una dieta completa, variada y equilibrada es un pilar fundamental como prevención de la salud.

Benefits of soy on menopause

Summary

Epidemiological data suggest that consumption of soy products is correlated with the improvement of the symptoms associated with menopause and the incidence of chronic diseases, such as osteoporosis and certain types of cancer. Although current evidence is not conclusive, suggests that soy could be an alternative to hormone replacement therapy (HRT) to relieve menopausal symptoms, considering the possibility of use only for short periods in women with no history of cancer. Well-designed studies are needed to establish, among other things, optimal dose to achieve the beneficial effects. Soy is not the only source of phytoestrogens and their effect may be due to the overall quality of the diet. A complete, varied and balanced diet is a mainstay in health prevention.

Key words:
Isoflavons. Menopause.
Osteoporosis. Breast cancer.
Endometrial cancer.

¿Qué es la menopausia o el climaterio? ¿Qué cambios se producen?

El hecho de que la mujer pierde la menstruación en un momento determinado de su vida es un hecho conocido desde la antigüedad más remota. Se encuentran referencias de este fenómeno en la Biblia y papiros egipcios donde se señalan las mujeres menopáusicas como mujeres "blancas" en contraposición con las mujeres "rojas", que eran las que menstruaban. *Aecio de Amida*, hacia el año 500 a.C. ya escribió que la sangre cesaba a los 50 años.

Posteriormente, la menstruación fue ignorada durante muchos siglos hasta que en el siglo XVIII, Titius publicó una tesis en la Universidad de Magdeburgo titulada "*Cessation Menstruorum*". Treinta años después, un médico inglés, *Quincy* publica una obra en la que por primera vez habla de "climax" en el sentido de "crisis" en la vida de la mujer. El término menopausia sólo se emplea un siglo más tarde, en 1816, con *Gardanne*, que empieza utilizando el término "*ménopause*" posteriormente modificado a "*ménopause*" para describir el cese de la menstruación¹.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda las siguientes categorías para describir la transición de la menopausia:

- Pre-menopausia: Tiempo que precede a los cambios observables como resultado de una alteración en la función ovárica.
- Perimenopausia: Tiempo que transcurre desde la primera indicación de irregularidad menstrual hasta el fin de la menstruación, con un rango de 3 a 9 años.
- Post-menopausia: Tiempo posterior al último periodo menstrual.

Además de estas categorías, existen otros términos relacionados con la menopausia:

- Climaterio: Es el término médico para identificar los síntomas que llevan al último periodo menstrual.
- Menopausia quirúrgica: Es una menopausia súbita, debido a la extracción quirúrgica de ambos ovarios.
- Menopausia química: Es el advenimiento de la menopausia debido a medicamentos ingeridos para el tratamiento de cáncer o de otras enfermedades.

El **climaterio** es un periodo en la vida de la mujer en el que tiene lugar la desaparición de la función reproductiva a la vez que se producen importantes cambios en la secreción hormonal que condicionan cambios a nivel del tracto genital, la circulación periférica, el metabolismo de los huesos, el sistema cardiovascular, la piel, así como determinadas manifestaciones psíquicas que van a influir de manera muy notable en la esfera social de la persona. *Puede abarcar un periodo entre 25 y 35 años de la vida de la mujer, extendiéndose habitualmente de los 45 a los 65 años.* Definido así el climaterio, la menopausia es un signo más del conjunto de fenómenos que engloban esta etapa de la vida².

El concepto de climaterio se refiere al **periodo de transición entre la vida reproductiva y la no reproductiva**, y comprende la perimenopausia y la postmenopausia, y se extiende hasta la senectud. Así como lo fue la adolescencia o la edad adulta, el climaterio es **una etapa más en la vida de la mujer**. También es cierto que al ocurrir la menopausia a una edad media de 51 años, debido al aumento de la esperanza de vida, la mujer va a pasar realmente una parte sustancial de su vida menopáusica³.

Las hormonas más afectadas en esta etapa de la vida son las producidas por los ovarios (**estrógenos, progesterona y andrógenos**). Los estrógenos son las hormonas sexuales más importantes, teniendo también gran importancia la progesterona, pues aunque sus efectos son de menor amplitud, es fundamental durante el embarazo y su función es necesaria en los procesos de menstruación y concepción⁴.

Síntomas asociados a la menopausia

La sintomatología de la menopausia aparece cuando los ovarios de la mujer disminuyen la producción de las hormonas femeninas (estrógenos y progesterona), pero será en último término la reducción de estrógenos la que dará lugar a la aparición de los

síntomas acompañantes, así como a los cambios que ocurren en el organismo.

Los síntomas y efectos asociados se pueden dividir según el momento de su aparición en:

Síntomas a corto plazo

- *Sofocos*, caracterizados por ruboración extrema de la piel: aparecen en el 75-85% de las mujeres en edad de menopausia e incluso antes de la desaparición de la menstruación, y en un 45% de los casos persisten durante largos periodos de tiempo (entre 5 y 10 años).
- *Sudoración*: es un síntoma que suele ir asociado a los sofocos, con tendencia a presentarse con mayor frecuencia durante la noche, lo que puede provocar trastornos del sueño.
- *Irritabilidad, fatiga*.

Síntomas a medio plazo

Suelen presentarse algunos años después de la menopausia pero su comienzo es variable.

- *Alteraciones de la piel*: la falta de estrógenos provoca una disminución del colágeno de los tejidos, y como consecuencia la piel se vuelve más fina y más seca.
- *Alteraciones vaginales y urológicas*: las paredes de la vagina se vuelven más finas y menos flexibles, perdiendo lubricación y elasticidad.
- *Cambios psíquicos*: tendencia a la depresión, nerviosismo, cambios de humor, tristeza, falta de concentración, etc.
- *Disminución de la resistencia y la calcificación de los huesos* de todo el cuerpo.

Efectos a largo plazo

Osteoporosis

Se caracteriza por la reducción de la cantidad total de masa ósea que lo debilita, volviéndose frágil y susceptible de una manera anormal a las fracturas. De hecho, la verdadera importancia de la osteoporosis radica en su *estrecha relación con la producción de fracturas y sus complicaciones*. Los estrógenos estimulan la fijación del calcio a los huesos, disminuyendo además, la acción de las células que destruyen el tejido óseo (osteoclastos). Por esta razón, en la menopausia, al haber una caída en el nivel de estrógenos, supone un mayor riesgo de padecer osteoporosis. Desde el punto de vista fisiopatológico, se definen dos tipos de osteoporosis: **osteoporosis tipo I u osteoporosis posmenopáusica**, caracterizada por la pérdida ósea, sobre todo trabecular, y osteoporosis tipo II, que afecta a los dos sexos a una edad más avanzada. En ella, hay una pérdida ósea tanto cortical como trabecular.

El sexo femenino es, por tanto, un factor de riesgo en la etiología de la osteoporosis. De hecho, **la velocidad de desmi-**

neralización es dos veces más rápida en la mujer que en el hombre, y parece más importante durante los primeros 3 a 5 años que siguen a la menopausia. También existen diferencias raciales: es infrecuente encontrar osteoporosis postmenopáusicas en mujeres de raza negra. El factor hereditario es de gran importancia, ya que aproximadamente el 80% de la masa ósea depende de factores genéticos, y el restante 20% de factores ambientales, entre los que destacan la dieta y el ejercicio físico.

La osteoporosis evoluciona de forma silenciosa durante años, siendo su consecuencia más evidente la aparición de fracturas. Pueden aparecer en cualquier punto del esqueleto pero las zonas más habituales son las **vértebras (fracturas o aplastamientos), la muñeca y el cuello del fémur (fractura de cadera)**. Se estima que en España existen más de 3,5 millones de personas con osteoporosis, en su mayoría mujeres.

Vemos pues, como una situación fisiológica en la vida de una mujer como es la menopausia, puede derivar con más frecuencia de la que nos gustaría en una situación patológica.

Complicaciones cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en la mujer postmenopáusica en la sociedad occidental, superando las tasas de mortalidad por cáncer y por otras enfermedades. Los estudios epidemiológicos demuestran un incremento de las enfermedades coronarias después de la menopausia, coincidiendo con el déficit de estrógenos que provoca una alteración de los lípidos de la sangre con elevación del colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y disminución de las lipoproteínas de alta densidad (HDL).

Ganancia de peso

Diferentes estudios han demostrado que la menopausia se asocia específicamente, e independientemente de la edad, a aumento de peso y esta ganancia ponderal, que se ha estimado en torno al 6%, se produce a expensas de un incremento aproximado del 17% de masa grasa. Prácticamente en todos los estudios, la prevalencia de obesidad es mayor en mujeres que en varones para casi todos los grupos de edad, y aumenta según avanza ésta, obteniéndose valores máximos alrededor de los 60 años.

La menopausia es una de las etapas críticas de la mujer que favorece el acúmulo de grasa. Las mujeres en el climaterio **suelen aumentar de peso** y ganar cerca de un 10% de su peso anterior a la premenopausia, sin que esto se deba a ninguna alteración en el patrón alimentario o en la actividad física.

Por otro lado, **la grasa corporal adquiere una nueva distribución** tras la menopausia. La grasa que antes solía depositarse en los muslos, cadera y senos, en una distribución más periférica típicamente femenina, ahora tras instalarse la deficiencia estrogénica, adquiere una distribución central y "típica" del varón. Hay que tener en cuenta que estos hechos no son únicamente estéticos, sino que, el aumento de peso y la distribución central

de la grasa están considerados como **factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares**.

Soja, menopausia y salud

Las isoflavonas son una subclase de flavonoides con una estructura química similar a la del estradiol. Existen tres formas libres mayoritarias de isoflavonas: genisteína, daidzeína y gliciteína y dos minoritarias: formononetina y biochanina A. Se considera que la soja es la fuente más importante de isoflavonas de la dieta.

Entre sus mecanismos de acción, se destaca la capacidad para unirse a los receptores estrogénicos, presentando una elevada selectividad por los receptores estrogénicos de tipo β (de 7 a 30 veces mayor) frente a los de tipo α . Existen dos tipos de receptores estrogénicos:

- **Receptores alfa**, presentes en las mamas, útero, ovarios, testículos e hígado. La unión continuada de los estrógenos a estos receptores predispone al desarrollo de tumores; son pro-cancerígenos. Así, los fitoestrógenos que se unen a los receptores alfa evitarían que los estrógenos se unan a ellos, funcionan como bloqueadores de estos receptores, y por tanto ayudarían potencialmente a reducir el riesgo de padecer cáncer.
- **Receptores beta**, presentes en algunas células de la sangre, pulmones, próstata, vejiga, huesos y timo, son los responsables de los posibles efectos beneficiosos. Los fitoestrógenos se unen a estos receptores cuando la cantidad de estrógenos es baja. Funcionan imitando la acción de los estrógenos.

A continuación, en el capítulo se revisan en primer lugar las observaciones más interesantes resultantes de los estudios que han relacionado el consumo de soja y los síntomas a corto plazo asociados al climaterio, para pasar a continuación a analizar la evidencia científica de la relación entre soja y prevención/tratamiento de la osteoporosis, finalizando con la relación de este alimento con el cáncer de mama, endometrio y ovario.

Soja y síntomas climatéricos

Los síntomas climatéricos son frecuentes y pueden deteriorar notablemente la calidad de vida de la mujer. Han habido diferentes estudios que han tratado de evaluar el efecto que tendría el consumo regular de soja en la prevención y/o alivio de los síntomas. Es objeto del presente apartado hacer una consideración de los estudios más relevantes sobre los posibles beneficios y los principales resultados obtenidos.

En un estudio español realizado en el marco de la atención primaria participaron 10.514 mujeres peri- y postmenopáusicas entre 45 y 65 años. Más del 50% sufrían sofocos de intensidad variable. Otros síntomas comunes fueron el insomnio (45,7%)

y la irritabilidad (42,2%). En la mayoría de casos, los síntomas eran leves o moderados, si bien eran más intensos en las mujeres de mayor edad, con un índice de masa corporal mayor, de clase social baja, fumadoras y con una ingesta baja de calcio. En general, los síntomas resultaban más frecuentes en las mujeres postmenopáusicas que en las perimenopáusicas⁵. La mayoría de las mujeres menopáusicas padece sofocos, que en el 94% de casos son de carácter leve o moderado según los hallazgos del *Estudio epidemiológico de Los síntomas vasomotores Asociados a la menopausia: abordaje Diagnóstico y Enfoques terapéuticos (Estudio LADIES)*. Se ha realizado en España, se trata de un estudio epidemiológico observacional y transversal en 2.113 mujeres que tenían síntomas vasomotores asociados a la menopausia y una media de edad de 53 años. Aproximadamente, la mitad de las mujeres con sofocos sufría más de cinco diarios con una duración de al menos dos minutos⁶. Es evidente que cuando los síntomas son molestos o interfieren en la calidad de vida, ha de instaurarse un tratamiento adecuado. En un estudio sobre la calidad de vida durante el climaterio en el que participaron 2.274 mujeres españolas de 45 a 64 años, el 70% de las mujeres padecía sofocos y sudoraciones y en más del 50% había un deterioro de la calidad de vida en general⁷. La incidencia de sofocos durante el climaterio es menor en las poblaciones con un consumo habitual de soja como las asiáticas^{8,9}.

Se ha hallado una asociación inversamente proporcional entre los sofocos y el consumo de soja, tanto per se como a través de sus isoflavonas¹⁰, con una incidencia del 20%, aproximadamente, mientras que en las mujeres de países occidentales se sitúa cerca del 80%¹¹. La eficacia de la soja para esta indicación se investigó durante los años 90 en estudios aleatorizados y controlados con placebo. El consumo de soja redujo el número y/o la intensidad de los sofocos¹²⁻¹⁴.

En diferentes estudios aleatorizados y controlados con placebo realizados posteriormente se continuaron observando los efectos beneficiosos de la soja:

- Después de un tratamiento de 6 semanas, en las mujeres tratadas con soja la intensidad y la frecuencia de los sofocos disminuyeron significativamente ($p < 0,001$ y $p < 0,01$, respectivamente) en comparación con las tratadas con placebo. La soja se consideró segura y eficaz para el alivio de los síntomas vasomotores en mujeres que rechazaban el tratamiento hormonal sustitutivo (THS) o que tenían alguna contraindicación para el THS¹⁵.
- En mujeres con menopausia natural o quirúrgica y al menos siete sofocos diarios, el tratamiento con soja durante 16 semanas fue significativamente superior al placebo para reducir la frecuencia de los sofocos. La reducción de los sofocos diarios fue del 61% en el grupo tratado con soja frente a una reducción del 21% en el grupo con placebo. La disminución de los sofocos fue de al menos el 50% en el 65,8% de las pacientes que recibieron isoflavonas de soja y el 34,2% de las que recibieron placebo ($p < 0,005$)¹⁶.
- El Índice de Kupperman (IK) evalúa la gravedad de los síntomas de la menopausia con 11 ítems. En mujeres tratadas con soja durante 4 meses, el IK disminuyó con respecto al inicio del estudio (44,6 frente a 24,9) ($p < 0,01$) y con respecto al IK del grupo tratado con placebo (40,3 inicial y 41,6 al final del estudio) ($p < 0,01$). En este estudio se observó una reducción significativa del colesterol total y el colesterol-LDL después de 4 meses de tratamiento con soja ($p < 0,001$ con respecto a los valores iniciales y $p < 0,01$ en comparación con los resultados en el grupo tratado con placebo)¹⁷.
- En un estudio multicéntrico en 190 mujeres postmenopáusicas españolas tratadas con soja durante 4 meses, el número de sofocos disminuyó significativamente en el 80,82% de las participantes, con una reducción media del 47,8%. Hubo también mejoras significativas en los trastornos del sueño y la sequedad vaginal¹⁸.
- En 60 mujeres postmenopáusicas sanas, el consumo de 25 g/día de proteína de soja en sustitución de la misma cantidad de proteína de otros orígenes se asoció a una disminución de los sofocos superior al 40% ($p < 0,001$), con un efecto más acentuado cuanto mayor era el número inicial de sofocos. En el cuestionario de calidad de vida y síntomas en la menopausia se observaron también diferencias significativas en diversas puntuaciones¹⁹.
- En un estudio multicéntrico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, 180 mujeres con al menos cinco sofocos diarios de intensidad moderada o grave recibieron isoflavonas de soja o placebo durante 12 semanas. La frecuencia y la intensidad de los sofocos disminuyeron significativamente a las 6 y 12 semanas con isoflavonas en comparación con placebo. Los autores concluyeron que las isoflavonas son eficaces y muy seguras para el tratamiento de los sofocos climatéricos²⁰.
- En otro estudio con 80 mujeres postmenopáusicas que sufrían 5 o más sofocos diarios, se administró durante diez meses un suplemento de soja con isoflavonas o placebo. Al completar el tratamiento, la frecuencia de los sofocos era significativamente inferior en el grupo tratado con isoflavonas. La intensidad de los sofocos se redujo en mayor grado en el grupo con isoflavonas²¹.
- En un metaanálisis de 17 estudios clínicos aleatorizados y controlados, el aporte de isoflavonas de soja se asoció a una reducción significativa de los sofocos ($p < 0,0001$) en comparación con placebo, con un efecto significativamente más acentuado ($p < 0,0001$) en las mujeres con mayor número de sofocos diarios²².
- El *Libro Blanco sobre Fitoterapia en la Menopausia* fue publicado por la Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT). Con respecto a las isoflavonas de soja, se encontró que tienen una eficacia demostrada en el tratamiento de los sofocos.

También la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM), en un documento sobre el uso de isoflavonas de soja en el climaterio, afirmó que las isoflavonas de soja mejoran los sofocos, sobre todo en mujeres con un mayor número de ellos²³.

- La seguridad de la soja en la mujer postmenopáusica se ha comprobado en los estudios de la soja en el tratamiento de los síntomas climatéricos^{18,21,22,24}.
- La evidencia disponible también indica que **el consumo de soja y productos derivados es seguro** en la mujer, como se concluyó en un metaanálisis de estudios clínicos 114. En tratamientos a largo plazo, la soja no alteró el endometrio^{25,26} ni la densidad mamográfica en mujeres postmenopáusicas²⁷.

Prevención de la osteoporosis

Entre las manifestaciones tardías más frecuentes que aparecen en el período postmenopáusico se consideran, entre otras, las derivadas de la alteración del metabolismo óseo como la *osteoporosis*. Enfermedad producida como consecuencia de la supresión hormonal que afecta a la mujer tras la retirada de la menstruación donde los estrógenos juegan un papel protector durante la vida, actuando en la prevención de la pérdida de masa ósea. Este detrimento es mayor en el período inmediatamente posterior al cese de la función ovárica, durante los primeros cinco años, con aumento de la actividad osteoclastica y disminución en el depósito de minerales, provocando un balance negativo de la masa ósea (10-15%) y, consecuentemente, una mayor predisposición a sufrir fracturas debido al incremento de la fragilidad del tejido óseo²⁸.

La osteoporosis, coloquialmente denominada "la enfermedad silenciosa" debido a la ausencia de sintomatología en sus primeros estadios, se define como una condición de fragilidad esquelética ocasionada por una reducción de la masa y resistencia óseas y un deterioro de la estructura interna con el consiguiente riesgo de fractura²⁹. La aparición de fractura en un hueso depende de la resistencia ósea y de las fuerzas incidentes sobre el mismo. La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de rotura, como un traumatismo, se aplica sobre el hueso osteoporótico. El traumatismo necesario para producir una fractura no vertebral ha de ser de mayor magnitud que el preciso para producir una fractura vertebral. Por ello, la predisposición a sufrir fracturas aumenta en vértebras, cadera y antebrazo, representando el 50% del total de las fracturas el aplastamiento vertebral. Estas roturas son las responsables de la pérdida de altura, dolores crónicos de espalda y cifosis dorsal³⁰.

La osteoporosis constituye, mundialmente, un problema sanitario de primera magnitud debido a su prevalencia, coste sanitario y emocional. Es la enfermedad metabólica más prevalente ya que afecta alrededor del 30% de las mujeres mayores de 60 años y

se acompaña de una alta tasa de morbi-mortalidad. De acuerdo a los datos recogidos por la Fundación Internacional de la Osteoporosis (IOF), el 13% de los pacientes que han sufrido una fractura mueren después de 3 meses y esta cifra se eleva al 38% después de 24 meses³¹. En el mundo occidental, la osteoporosis afecta a unos 75 millones de personas y causó, en el año 2000, nueve millones de fracturas. Concretamente, en España, aparecen más de 25.000 fracturas anuales, lo que origina unos costes directos de más de 126 millones de euros e indirectos de 420 millones de euros anuales. Se estima que la incidencia de fracturas alcanzará unas cifras verdaderamente alarmantes debido al aumento de la esperanza de vida, los cambios en los hábitos alimenticios y el mayor sedentarismo de nuestra población. En Europa, por ejemplo, el número de hombres y mujeres mayores de 80 años afectados por osteoporosis aumentará un 240% y 160%, respectivamente, para el año 2050, proyectándose los costes directos totales en 76,6 mil millones de euros anuales, según los cambios previstos en la demografía europea³². Como muestran las cifras, dentro de este balance, las mujeres son las más sensibles a sufrir osteoporosis (1 de cada 3), especialmente después de la menopausia, debido a la pérdida de masa ósea que se produce como consecuencia, del ya comentado déficit de estrógenos²⁹. En este sentido, cabe señalar que muchos expertos creen que se está subestimando significativamente la incidencia de esta enfermedad, dado que frecuentemente no suele diagnosticarse osteoporosis a quienes sufren fracturas.

La absorciometría de rayos X de doble energía (DXA) es un procedimiento no invasivo, rápido y seguro para determinar con aceptable exactitud y precisión la masa de mineral de una región esquelética seleccionada, tanto de forma absoluta (contenido mineral óseo, CMO) como relativa a su superficie de proyección (densidad mineral ósea, DMO). Así, la Organización Mundial de la Salud (OMS) establece una definición densitométrica de osteoporosis basándose en diversos estudios epidemiológicos, considerando su existencia cuando el paciente presenta un valor de DMO en índice T inferior a -2,5 desviaciones estándar, en huesos como la columna lumbar o el cuello del fémur, sensibles a sufrir fracturas causadas por osteoporosis con mayor frecuencia. Lamentablemente, ni el CMO ni la DMO proveen información biomecánicamente relevante como para evaluar la resistencia ósea o predecir el riesgo o la incidencia de fracturas, como tradicionalmente se le ha adjudicado a esta valiosa metodología. Diversos estudios han revelado que la correlación entre densidad mineral ósea (DMO) y resistencia ósea no se mantiene al asociar los cambios positivos en la DMO producidos por los tratamientos comunes y la incidencia de nuevas fracturas en pacientes con osteopenias severas³³⁻³⁵. Existen otros métodos de medición de la DMO como la absorción radiológica periférica, ultrasonidos, tomografías y marcadores bioquímicos, pero aún no se han encontrado recomendaciones consensuadas de uso generalizado³⁶.

Esta situación ha llevado a la búsqueda de nuevas herramientas diagnósticas y preventivas en la aparición de fracturas, otorgando

gran importancia a la mejora en la calidad ósea y la valoración de factores clínicos de riesgo como: (a) el sexo, la velocidad de desmineralización es dos veces más rápida en la mujer que en el hombre; (b) la predisposición genética a la enfermedad, aproximadamente el 80% de la masa ósea depende de la variable hereditaria; y (c) los factores ambientales, entre los que destacan la dieta y el ejercicio físico. Desde el punto de vista médico, se debe transformar conceptualmente el tratamiento de la osteoporosis en prevención de aparición de fracturas osteoporóticas, reforzando la importancia de un adecuado estilo de vida, ya que no existe un tratamiento eficaz para la curación total de la osteoporosis. Para ello, se dispone de un grupo de medidas farmacológicas y no farmacológicas que pretenden, bien aumentar la resistencia ósea mejorando la cantidad y calidad ósea bien prevenir la aparición de caídas.

La prevención de la osteoporosis debe iniciarse en la infancia y continuarse durante toda la vida adulta mediante medidas de carácter general: hábitos dietéticos correctos, especialmente en relación con la ingesta de calcio (1.200-1.500 mg/día en la época perimenopáusica) y vitamina D (800-1.000 unidades/día); estimular la corrección de los hábitos nocivos que puedan afectar a la mineralización ósea (tabaco, alcohol, exceso de cafeína); y establecer programas que promuevan el ejercicio físico, lo cual ayuda a mantener el peso corporal y favorece la movilidad articular^{37,38}.

La terapia farmacológica como sistema de prevención de la osteoporosis se basa en la prescripción de hormonas. Como se ha mencionado en el apartado anterior, los estrógenos son el tratamiento más eficaz para aliviar síntomas característicos del período menopáusico (sofocos, sequedad vaginal, síntomas urinarios, labilidad emocional, etc.). En las últimas décadas, se ha empleado la terapia de sustitución hormonal (TSH), tanto a corto plazo para tratar estos síntomas climatéricos, como a largo plazo (más de 5 años) para prevención de enfermedades cardiovasculares y osteoporosis. El tratamiento con estrógenos previene la pérdida rápida de calcio del esqueleto, mejora la flexibilidad y evita o retrasa la aparición de fracturas, ya que el aporte de calcio y vitamina D, y el ejercicio físico no son suficientes para compensar la destrucción ósea. Sin embargo, hoy en día la TSH ha perdido hegemonía en el tratamiento de primera línea para la osteoporosis postmenopáusica, a pesar de confirmar el efecto protector sobre el hueso, debido a los peligros que implica, como aumento del riesgo cardiovascular y de cáncer de mama. Los estudios *Womens' Health Initiative Study* (WHI) y *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS I y HERS II) sugieren que la terapia combinada continua con estrógenos conjugados y progesterona no es efectiva como prevención, tanto primaria como secundaria, de enfermedades cardiovasculares. Los resultados obtenidos en estos trabajos apuntan a que la TSH incluso aumenta ligeramente el riesgo de padecer enfermedades coronarias cuando se usa como prevención 1ª, así como el riesgo de padecer cáncer de mama³⁹⁻⁴¹. Por supuesto hay que tener en cuenta el tipo de hormonas que se usaron en estos estudios. No

se sabe aún si con otros preparados u otros regímenes, el riesgo cardiovascular o de desarrollar cáncer de mama sería el mismo. Por tanto, de nuevo se detalla, que la indicación principal de los estrógenos (sólitos o asociados a progestágenos) debe ser el control de los síntomas climatéricos y no conviene seleccionarlos para la prevención de la osteoporosis ni de enfermedades cardiovasculares. No obstante, la TSH se prescribe actualmente para cortos períodos, en las dosis más bajas y efectivas posibles debido a su capacidad para mejorar los problemas óseos generados por la osteoporosis⁴².

Los riesgos que lleva asociados la TSH hicieron que se replanteara la utilidad de esta terapia y propulsó la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. En este sentido, las menores tasas de osteoporosis y de fracturas de cadera de las mujeres del sureste asiático, países mayores consumidores de soja, propició la hipótesis de que la soja, rica en isoflavonas, mejoraba la salud ósea a través de sus efectos estrogénicos. Estos hechos apoyaban los estudios epidemiológicos realizados, que encontraban una densidad mineral ósea más elevada en la cadera y columna de mujeres postmenopáusicas que consumían altas cantidades de isoflavonas, en comparación con población occidental de la misma edad, altura, peso, años de postmenopausia e ingesta de calcio, pero que consumían cantidades menores de soja. Por ello, las isoflavonas procedentes de la soja se han convertido en una opción interesante en la prevención de la osteoporosis y el análisis de sus beneficios ha recibido mucha atención^{43,44}.

Estudios realizados *in vitro* han demostrado cómo las isoflavonas presentes en la soja, genisteína y daidzeína, favorecen la proliferación y diferenciación osteoblástica, la síntesis de colágeno, así como un efecto anabólico sobre el hueso, aumentando el contenido óseo de calcio y la fosfatasa alcalina en cultivos tisulares. Estas acciones parecen estar mediadas por la acción de las isoflavonas sobre los receptores estrogénicos beta de los osteoblastos⁴⁵. Además, se observaron otros efectos beneficiosos como la reducción de marcadores de resorción ósea, el aumento de marcadores de formación ósea y la preservación de la fuerza y densidad ósea tras añadir isoflavonas sobre cultivo de osteoclastos⁴⁶.

Asimismo, existen numerosos ensayos *in vivo* realizados en animales que revelan que la suplementación dietética con isoflavonas de soja previene la pérdida de masa ósea, produce inhibición de la resorción osteológica y promueve una acción anabolizante sobre el hueso en ratas hembras ovariectomizadas^{45,47-50}. Similares resultados se obtuvieron en hembras, pero no en machos, tratados durante 5 días en el período neonatal con inyecciones subcutáneas de daidzeína y genisteína o estrógenos sintéticos, después de provocar la supresión hormonal de los animales seleccionados⁵¹. Sin embargo, su eficacia depende de la dosis, vía y duración de administración y del modelo animal empleado, ya que el estudio de mayor duración efectuado en primates (3 años) no encontró disminución de la resorción ósea en monas postmenopáusicas, pero sí se observó con estrógenos, hecho que de nuevo introduce cierto debate^{46,52}.

En relación a la multitud de estudios clínicos publicados, es necesario puntualizar que los trabajos realizados sobre las isoflavonas de la soja en la prevención de la pérdida de masa ósea relacionada con la menopausia, son muy variados en cuanto a su diseño teniendo en cuenta: duración de la suplementación, dosis prescrita y recibida, fuente de soja utilizada, características epidemiológicas de la población, variable final estudiada, etc. Habitualmente, los ensayos en humanos han sido de corta duración y han incluido a un número relativamente pequeño de sujetos. Durante las últimas décadas, se han elaborado numerosas revisiones que incluyen trabajos relevantes sobre la ingesta de soja y sus beneficios y/o deterioros en la enfermedad osteoporótica en poblaciones menopáusicas⁵³⁻⁵⁶. La Tabla 1 recoge las evidencias científicas encontradas en artículos publicados recientemente. Algunos de estos estudios marcan la diferencia ya que presentan ensayos de larga duración, tendencia que se está normalizando en las investigaciones que se están iniciando actualmente para poder extrapolar de forma más tangible los resultados obtenidos⁵⁷⁻⁶⁴. Además, para evitar otra limitación común de los estudios clínicos desarrollados, Levis *et al.*⁶³ realizaron un *screening* multirracial para conseguir inferir las conclusiones alcanzadas en diferentes

poblaciones. En su mayoría, estos investigadores han observado un beneficio sobre la salud ósea en mujeres menopáusicas al incluir en la dieta o suplementar a las pacientes con isoflavonas de la soja. Sin embargo, estudios como el de Kenny *et al.*⁶¹, en el que no aparece ningún beneficio sobre el metabolismo del hueso, dejan de manifiesto la controversia actual con respecto a esta temática y la necesidad de realizar nuevos estudios. De forma similar, se han realizado un nutrido número de metanálisis donde se estudiaron multitud de trabajos para intentar aclarar los efectos del consumo de las isoflavonas de la soja de forma estadística, observando que las mujeres postmenopáusicas que consumen grandes cantidades de alimentos o suplementos dietéticos ricos en soja (90 mg/día) durante un plazo de 4 a 6 meses tienen una mayor densidad mineral ósea femoral y de la columna lumbar en comparación con las mujeres que consumen menos soja^{65,66}. Por el contrario, otros metaanálisis elaborados a partir de ensayos clínicos realizados en humanos durante la década 2000-2010 sólo demostraron una débil asociación entre el aumento del consumo de isoflavonas de la soja y la mejora de la densidad mineral ósea y la prevención de la resorción ósea, llevando a los autores a la conclusión de que las isoflavonas

Tabla 1. Estudios sobre el efecto de la proteína e isoflavonas de la soja sobre el metabolismo óseo

Autores	N	Características de la muestra (mujeres)	Diseño	Dosis	Variables estudiadas	Seguimiento (meses)	Resultados (Efecto óseo)
Evans <i>et al.</i> (2007)	43	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	91,2 mg/día isoflavonas 900 mg calcio 125 UI vitamina D	Marcadores metab. óseo y DMO	9	Neutro, ligeramente positivo respecto a resorción ósea
Marini <i>et al.</i> (2007)	389	Postmenopáusicas osteoporóticas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	54 mg/día isoflavonas	Marcadores metab. óseo y DMO	24	Positivo
Brink <i>et al.</i> (2008)	237	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo, Paralelo, Multicéntrico	110 mg/día isoflavonas	Marcadores metab. óseo, DMO, Hormonas e Isoflavonas plasma y orina	12	Neutro
Kenny <i>et al.</i> (2009)	97	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	18 g proteína y/o 105 mg/día isoflavonas	Marcadores metab. óseo, DMO e Isoflavonas plasma y orina	12	Neutro
Wong <i>et al.</i> (2009)	403	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo, Multicéntrico	80 y 120 mg/día isoflavonas 400 mg calcio 400 UI vitamina D	Marcadores metab. óseo y DMO	24	Ligeramente positivo
Alekel <i>et al.</i> (2010)	208	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	80 y 120 mg/día isoflavonas 500 mg calcio 600 UI vitamina D	DMO	36	Neutro, ligeramente positivo en cuello femoral
Levis <i>et al.</i> (2010)	248	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	200 mg/día isoflavonas	DMO, Hormonas e Isoflavonas plasma y orina	24	Positivo
Shedd-Wise <i>et al.</i> (2011)	171	Postmenopáusicas sanas	Doble ciego, Aleatorizado, Controlado con placebo	80 y 120 mg/día isoflavonas 500 mg calcio 600 UI vitamina D	Marcadores metab. óseo y DMO	36	Positivo

DMO: Densidad mineral ósea

de la soja no lograban reducir significativamente el riesgo de osteoporosis^{67,68}. Por ello, únicamente se puede afirmar que la evidencia de efectos observados en los humanos es mixta, igual que en el caso de los modelos animales.

Las discrepancias observadas entre los modelos animales y los ensayos clínicos realizados en humanos, e incluso entre éstos mismos, acerca de los efectos positivos producidos sobre el hueso por el consumo de isoflavonas de la soja podrían explicarse debido a las diferencias existentes entre los distintos organismos en capacidad para bioconvertir la isoflavona daidzeína en equol. En este sentido, un elevado número de estudios han demostrado que la efectividad de las isoflavonas se debe a la molécula equol, metabolito bacteriano con marcada actividad estrogénica, responsable de los resultados optimistas que se han observado en la mejora de la calidad ósea⁶⁹. La mayoría de las especies de laboratorio (ratas, ratones y primates) producen altos niveles de equol y tan sólo entre un tercio y la mitad de la población parece ser capaz de producirlo, existiendo incluso distinciones individuales dentro de las diversas poblaciones (asiáticas y europeas), por diferencias en la composición de la microbiota bacteriana presente en el lumen intestinal^{52,70}. Por tanto, los factores dietéticos que incrementan la producción de equol siguen siendo un tema actual y un área potencialmente fructífera de investigación^{71,72}.

En líneas generales, se puede afirmar que el mecanismo de acción de las isoflavonas de la soja aún no es del todo conocido ya que existen varias teorías sobre la forma de actuación de estos compuestos. Algunos autores postulan que estas isoflavonas modulan el sistema de la osteoprotegerina cuya alteración puede causar la osteoporosis. La osteoprotegerina es secretada por los osteoblastos, encargados de construir el hueso, y regular la diferenciación y actividad de los osteoclastos, responsables de la resorción ósea. Por lo tanto, si la actividad de los osteoclastos es mayor que la de los osteoblastos habrá una reducción gradual de la estructura del hueso, conduciendo a la enfermedad osteoporótica. Las isoflavonas de la soja, concretamente la genisteína, se ha visto que estimulan la actividad de la osteoprotegerina de forma suficiente como para promover la formación continua de los huesos⁷³. Pero lo que es innegable es la defensa de que el efecto de las isoflavonas de la soja viene dado por su capacidad de unirse a los receptores estrogénicos ya que, por ejemplo, Mei et al.⁷⁴ manifestaron que no se detectó ningún efecto beneficioso sobre el hueso tras la ingesta de altas cantidades de soja en mujeres premenopáusicas asiáticas cuando el nivel de estrógenos sérico es alto debido a que los estrógenos saturan los receptores endógenos de las isoflavonas⁷⁵.

Dentro de este gran conflicto de resultados y teorías no concluyentes, diversos grupos de investigación dictaminan que no sólo se debería estudiar la relación entre la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores de recambio óseo, sino tener en cuenta también el consumo de soja con la incidencia de fracturas.

Se ha observado que existe evidencia creciente sobre el efecto positivo de las isoflavonas aisladas de la soja en la inhibición de la resorción ósea y en el incremento de la DMO⁴⁷. Sin embargo, hasta donde se conoce, son muy pocos los ensayos clínicos que han evaluado la relación entre el consumo de isoflavonas y riesgo de fractura osteoporótica como la variable final de interés, lo cual constituye un punto crítico para ponderar la verdadera utilidad de estos agentes. Más aún, tales ensayos también son de corta duración y con muestras relativamente pequeñas, donde la incidencia de fractura era un objetivo secundario del estudio. No obstante, el *Shanghai Women's Health Study* es el estudio de cohorte más grande hasta ahora publicado, en donde se evaluó la asociación entre el consumo rutinario de alimentos ricos en soja y la incidencia de fractura en 24.403 mujeres postmenopáusicas sin historia previa de fractura o cáncer, entre marzo de 1997 y mayo de 2000. Este estudio concluye que el alto consumo de soja puede reducir el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas, particularmente en los primeros años posteriores a la menopausia⁷⁶.

El metaanálisis de Bolaños et al.⁷⁷ permite comprender que el uso de isoflavonas tendría un efecto significativo en la reducción del riesgo de fractura osteoporótica a corto plazo. Este metaanálisis posee una importante relevancia ya que, de acuerdo a la bibliografía consultada, hasta el momento no se disponía previamente de alguna evidencia que hubiera evaluado la eficacia del tratamiento con isoflavonas en la reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas. Sólo se disponía de algunas revisiones sistemáticas sobre el efecto de las isoflavonas en la DMO, pero al ser ésta una variable intermedia, la cual mide indirectamente el riesgo de fractura, no era adecuada su comparación con la variable final primaria "incidencia de fractura", la que resulta mucho más apropiada para el diseño de este estudio fármaco-económico^{77,78}. Sin embargo, en un metaanálisis posterior en el cual se realizó una comparación indirecta de los resultados encontrados en metaanálisis anteriores en los que se evaluó la incidencia de fracturas vertebrales por osteoporosis en mujeres postmenopáusicas expuestas a la terapia hormonal o a isoflavonas, se llegó a la conclusión de que no existía ninguna diferencia estadísticamente significativa entre ambos métodos terapéuticos en la reducción del riesgo de fractura vertebral por osteoporosis⁷⁹.

Como conclusión, tras consultar la amplia bibliografía disponible y actualizada, queda claro que los trabajos existentes señalan un efecto beneficioso en el hueso debido a los cambios en los marcadores de remodelado óseo y en los aumentos de la densidad mineral ósea tras el consumo de soja. Sin embargo, quedan por determinar cuáles son las sustancias constituyentes de la soja (isoflavonas, proteínas y vitamina K) y la dosis óptima de éstas 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. Estudios epidemiológicos constatan que la media de consumo de isoflavonas en los países asiáticos es de 40-50 mg/día. Ahora bien, todavía es pronto y no

se tienen suficientes datos para establecer posologías concretas en el consumo de estos isoflavonoides para el control de la osteoporosis^{80,81}. Igualmente, tras consultar varios estudios realizados sobre el empleo de la ipriflavona, isoflavona sintética aislada a partir de la daidzeína, se observan resultados discutibles acerca de la hipótesis por la que apuestan algunos investigadores de que esta forma es más eficaz en el tratamiento de la osteoporosis^{82,83}.

Por tanto, parece prudente pensar en la necesidad de desarrollar más ensayos clínicos para asegurar de forma más sólida la importancia y efectos de la terapia con fitoestrógenos procedentes de la soja sobre los procesos de pérdida de la masa ósea característicos de la osteoporosis en la mujer postmenopáusica. Para evitar resultados contradictorios sobre el efecto de estos compuestos, los estudios a desarrollar deben tener en cuenta aspectos tan importantes como: (a) el diseño (tamaño grande de la muestra poblacional); (b) características del grupo de sujetos objeto de estudio (nivel de estrógenos de los participantes, metabolismo de las isoflavonas según los individuos elegidos, período de la vida del individuo); (c) la selección de los preparados; (d) la dosis a emplear; y (e) factores dietéticos, entre otros⁸⁴.

Hay que tener en cuenta que la menopausia es uno de los momentos donde está más indicado el consumo de soja, pero debido a la aparición controvertida de efectos adversos como pérdida de la función cognitiva en ancianos, alteraciones cardiovasculares y posible efecto oncogénico, los suplementos dietéticos compuestos de isoflavonas siempre deben prescribirse por un especialista ya que la seguridad a largo plazo de estos productos está por demostrar. Por otra parte, una de las principales preocupaciones sobre el uso de estos fitoestrógenos se encuentra en la falta de regulación sobre el control de la calidad de las sustancias que están en el mercado a disposición del interesado y la falta de información sobre el uso de estas sustancias. Aunque es difícil consumir dosis tóxicas de fitoestrógenos a través del consumo de alimentos naturales, no ocurre lo mismo con el consumo de suplementos a base de concentrados, que pueden facilitar las ingestas elevadas y producir efectos potencialmente peligrosos debidos a la sobredosificación^{85,86}. Asimismo, cabe mencionar que la utilización de suplementos de soja y su inclusión en la dieta puede ayudar a prevenir la osteoporosis, pero nunca lograrán revertir una osteopenia ya instaurada. Por tanto, la dieta equilibrada como mecanismo de prevención y tratamiento debe ser utilizada como primer escalón terapéutico en los pacientes con riesgo de osteoporosis.

Prevención del cáncer de mama, endometrio y ovario

El cáncer es el resultado de la proliferación no controlada de un grupo de células que, posteriormente y como estrategia de supervivencia, adquieren una capacidad invasiva que les permite migrar y colonizar otros tejidos y órganos. La consecuencia es un

desequilibrio entre una intensa división celular no compensada por la pérdida o la muerte celular, que da lugar a la aparición de masas de células que invaden y dañan los tejidos y órganos del hospedador⁸⁷.

El cáncer de mama es el tumor maligno más frecuente entre las mujeres, tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. En el año 2008, 460.000 mujeres murieron como consecuencia de esta enfermedad a nivel mundial. En España, a pesar de que las tasas de mortalidad por tumores mamarios se sitúan entre las más bajas de Europa, el cáncer de mama fue responsable de casi 6.000 muertes en el año 2006. En el mundo occidental, la mujer presenta un riesgo creciente de padecer cáncer de mama debido a múltiples factores, en su mayoría relacionados con la vida moderna: la mayor esperanza de vida, los cambios de estilo de vida, el uso de tratamientos hormonales y la generalización de los métodos de diagnóstico. Afortunadamente, en la última década, esta tendencia parece estar invirtiéndose⁸⁸.

Por su parte, los cánceres de endometrio y de ovario ocupan la tercera y cuarta posición, respectivamente, como carcinomas más frecuentes en la mujer. En España, en el año 2005 la tasa estimada de incidencia ajustada por la población mundial de cáncer de endometrio fue de 3,92 por 100.000 mujeres (1.857 muertes). Por su parte, el cáncer de ovario presenta una incidencia menor, aunque posee la mayor tasa de mortalidad, sin mejoras significativas en la supervivencia durante los últimos 20 años debido a la gran dificultad que entraña su detección precoz. En España, la tasa estimada de incidencia de cáncer de ovario ajustada por la población mundial fue de 4,23 por 100.000 mujeres en el 2002 (1.896 muertes)⁸⁸. Se han identificado diversos factores de riesgo relacionados con estos cánceres ginecológicos, aparte de los ya comentados con anterioridad. Los más importantes son la edad y los antecedentes de mujeres con historia familiar. Del mismo modo, parece haber una analogía entre el número y duración de los ciclos menstruales acaecidos en la vida de una mujer y el riesgo de padecer cáncer de ovario, si bien las razones de esta asociación no son del todo claras. En este sentido, el riesgo de sufrir lesiones tumorales podría aumentar con la menarquia precoz, la menopausia tardía y la nuliparidad. En cambio, el riesgo disminuye con la multiparidad, la lactancia materna y, en menor magnitud, con la histerectomía y la ligadura tubárica.

En relación con estos hallazgos, se ha demostrado que existe una fuerte evidencia epidemiológica, experimental y clínica acerca de la etiología y desarrollo de los cánceres ginecológicos con la exposición a largo plazo a las hormonas esteroides sexuales. Los estrógenos pueden estimular la proliferación celular, lo que aumenta el número de errores durante la replicación del ADN, así como pueden causar daño del ADN al producir metabolitos genotóxicos durante las reacciones de oxidación. Por tanto, la terapia de sustitución hormonal (TSH) con estrógenos, progestágenos y otros compuestos similares, empleada tradicionalmente para prevenir o tratar las alteraciones físicas y psíquicas que sufre

la mujer tras el déficit estrogénico que caracteriza al período menopáusico, está contraindicada. Como se ha apuntado en el apartado "Prevención de la osteoporosis" del presente capítulo, estos hechos se comprobaron tras la realización de los relevantes estudios observacionales *Womens' Health Initiative Study* (WHI) y *the Million Women Study*, en los cuales se puso de manifiesto que el uso prolongado de la terapia hormonal, por lo general mayor a 5 años, expone a las mujeres a padecer cáncer de mama, endometrio u ovario, e incrementan los riesgos de enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio y trombosis venosa. Debido al elevado número de participantes incluidas en estos trabajos, hasta un millón de mujeres, las evidencias clínicas que se alcanzaron derivaron en categóricas afirmaciones: (i) los estrógenos aumentan la incidencia de cáncer de mama y endometrio; (ii) los progestágenos contrarrestan el efecto negativo provocado por los estrógenos en el epitelio endometrial, siendo mayor la protección cuanto más tiempo se exponga a la mujer; (iii) sin embargo, la terapia combinada con estrógenos y progestágenos incrementa la incidencia de carcinoma mamario, por lo que ambos tipos de tumores deben ser considerados de forma conjunta^{41,89-91}.

Por todo ello, la búsqueda de tratamientos alternativos y eficaces a los padecimientos típicos de la menopausia y la prevención del cáncer están en expansión. En este sentido, las bajas tasas de mortalidad y morbilidad por cánceres ginecológicos hormonodependientes observadas en Japón y China, países consumidores habituales de soja, han fundamentado diversas investigaciones sobre los efectos preventivos del consumo de este tipo de alimentos en la incidencia de los cánceres ginecológicos, apoyándose en la capacidad que tienen algunos de sus componentes para producir efectos estrogénicos. De este modo, en diversos estudios epidemiológicos se ha observado que las mujeres asiáticas y nacidas en Asia tienen un riesgo extremadamente bajo de padecer cáncer de mama, pero sus hijas nacidas en Estados Unidos tienen el mismo riesgo que las mujeres norteamericanas caucásicas. Además, se ha detectado 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 esas metástasis existen, la invasión ganglionar es menor que en el caso de las pacientes de cáncer estadounidenses o británicas⁹². Estos datos apoyan la posible acción protectora de la dieta rica en soja sobre la incidencia de cánceres de la glándula mamaria y del aparato reproductor, excluyendo los factores genéticos asociados^{93,94}. Hasta ahora, el potencial efecto anticancerígeno de la soja se atribuye a la presencia de isoflavonas y no a la proteína de la soja por sí misma, pero en los últimos años se está prestando mayor atención a las acciones producidas por los péptidos bioactivos como la lunasina por su capacidad de interacción con la cromatina del núcleo celular^{87,95}. No obstante, también han surgido controversias acerca de que el consumo de soja puede tener efectos adversos y promocionar lesiones tumorales en los tejidos sensibles a la acción estrogénica como el mamario,

endometrial y ovárico, por lo que aclarar esta posible acción es vital para delimitar el riesgo que pueden presentar las mujeres que han sobrevivido a un cáncer ginecológico, susceptibles a padecer recidivas.

Por tanto, determinar si la exposición a soja y/o sus componentes (isoflavonas y proteínas) es capaz de aumentar o reducir el riesgo de desarrollar cánceres hormonodependientes ha demostrado ser un punto difícil de abordar sobre el impacto en la salud humana. La mayor parte de las publicaciones se centran sobre los efectos producidos por el aumento de la administración de soja, bien a través de alimentos en la dieta, por medio de suplementos dietéticos o por vía parenteral, en relación con las tasas de cáncer de mama, y en menor medida, de cáncer de endometrio y ovario⁵².

Cáncer de mama

Experimentos realizados sobre cultivos celulares *in vitro* han demostrado que las isoflavonas, genisteína y daidzeína, producen efectos proliferativos a bajas concentraciones y efectos antiproliferativos a altas concentraciones en líneas celulares sensibles a los estrógenos⁹⁶. Este efecto bifásico se debe a la capacidad que presentan estos compuestos presentes en la soja de modular de forma selectiva los receptores estrogénicos α y β , presentando 10.000 veces más afinidad por estos últimos. Además, se sabe que las isoflavonas son capaces de: inhibir las enzimas ADN isomerasas, relacionadas con la diferenciación y el crecimiento tumoral; reducir el equilibrio supervivencia-apoptosis; e impedir la inducción hacia la diferenciación en líneas celulares tumorales. En concreto, la genisteína, molécula que presenta la mayor acción sobre el desarrollo tumoral por sus propiedades antioxidantes, ha demostrado impedir la oxidación y expresión de los protooncogenes, inhibe la angiogénesis y la progresión en el ciclo celular, además de bloquear la proliferación de células en el cáncer de mama^{80,94}. El hecho de que las isoflavonas puedan actuar más como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos que como estrógenos, apoya el planteamiento de que los alimentos ricos en soja pueden ser beneficiosos en la prevención del cáncer. Por ello, diversos investigadores se han centrado en confirmar si el principal compuesto anticancerígeno de la soja, la genisteína, podría afectar a la eficacia del tamoxifeno, fármaco comúnmente prescrito en la quimioterapia de mujeres afectadas por cáncer de mama, capaz de reducir en un 50% la predisposición de padecer cáncer invasivo de mama en mujeres con alto riesgo⁹⁷. Sin embargo, los estudios realizados *in vitro* no han conseguido obtener resultados concluyentes al respecto⁹⁴.

Los estudios realizados *in vivo* mostraron resultados dispares, encontrándose aquéllos donde se concluye que la administración de genisteína en la dieta o mediante inyección subcutánea puede ejercer un efecto protector en animales con cáncer inducido químicamente, mientras que otros autores sugieren que la genisteína estimula el crecimiento de tumores mamarios implantados⁹⁸.

Asimismo, los resultados obtenidos en algunos modelos animales indican, al igual que en las experiencias diseñadas *in vitro*, que bajas concentraciones de isoflavonas producen la proliferación de células tumorales y altas concentraciones de estos fitoestrógenos inhiben el crecimiento celular⁹⁹. Sin embargo, en otros estudios ni la daidzeína ni la proteína de soja causaron ningún efecto sobre la tumorigénesis mamaria¹⁰⁰. Además, otros manuscritos avalan la posibilidad de combinar diferentes fitoestrógenos como las isoflavonas y el té verde en la dieta para aumentar el efecto protector que tendrían por sí solas las isoflavonas o la proteína de soja aislada sobre el desarrollo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas¹⁰¹. En la mayoría de los modelos animales detallados se emplearon ratas ovariectomizadas para simular las condiciones de la menopausia. No obstante, Wood *et al.*¹⁰² indicaron que las isoflavonas de la soja reducen el riesgo de carcinoma mamario tras realizar un ensayo en primates hembras ovariectomizadas a las que se les administraron dosis crecientes de isoflavonas (60, 120 ó 240 mg) junto con 0,09 ó 0,5 mg de estradiol al día durante 4 meses. Los resultados obtenidos mostraron que el grupo al que se le administró mayor cantidad de isoflavonas presentó una proliferación mamaria inferior y un menor tamaño uterino.

Todas estas discrepancias nos advierten, como ya se detallaba en el apartado anterior, que siempre que se pretende realizar una evaluación de los riesgos/beneficios de las isoflavonas en la salud humana a partir de los resultados obtenidos en modelos animales deben considerarse las diferencias metabólicas, así como otras diferencias fisiológicas, existentes entre humanos y animales siendo los suidos más que los roedores y primates, el modelo animal más aproximado al hombre por su similitud en cuanto al metabolismo de los compuestos objeto de estudio. Refiriéndose a tumores hormonodependientes como el cáncer de mama en los que los receptores estrogénicos juegan un papel relevante en la etiología de este tipo de cáncer, cobran especial importancia las diferencias que presentan las ratas ovariectomizadas en cuanto a los niveles de estrógenos, muy inferiores y no comparables, con los de primates y humanos después de la menopausia u ovariectomía. De forma similar, las evidencias positivas encontradas en ratones *knock-out* que no poseen receptores estrogénicos α , no se correlacionaron con los efectos negativos obtenidos en otras estirpes de ratones, sin olvidarnos de las diferencias en cuanto a la producción de equol, metabolito procedente de la digestión de la daidzeína, mucho mayor en roedores que en humanos¹⁰³.

Basándonos en la multitud de hallazgos encontrados en la población, epidemiológicamente se ha comprobado de forma amplia y profunda que la ingestión de una considerable cantidad de soja durante un período largo de tiempo parece tener efectos positivos sobre la disminución del riesgo a desarrollar cáncer de mama^{83,104-108}. No obstante, los resultados obtenidos difieren en función de la región y tipo de participantes seleccionados. Dong y Quin¹⁰⁹ observaron, tras la realización de un metaanálisis de estudios retrospectivos sobre incidencia y recurrencia de cán-

cer de mama, que el consumo de isoflavonas de soja tiene una asociación inversa con el riesgo de incidencia y recidiva de este tipo de tumor. Del mismo modo, las investigaciones llevadas a cabo por Iwasaki *et al.*¹¹⁰ y Shu y Zheng¹¹¹ muestran completos estudios poblacionales compuestos por un elevado número de participantes, 24.226 mujeres en Japón y 5.042 mujeres supervivientes de cáncer de mama en China (*The Shanghai Breast Cancer Survival Study*) con seguimientos de 10 y 4 años, respectivamente, confirman que el consumo de alimentos ricos en soja se asocia inversamente con la mortalidad y la recurrencia de cáncer de mama tanto en usuarias o no del fármaco tamoxifeno. Sin embargo, el efecto protector de la soja sólo se manifestó entre los estudios realizados en poblaciones asiáticas, pero no en la población occidental^{109,112}. Paradójicamente, otro metaanálisis elaborado con 18 estudios publicados entre 1978 y 2004 encontró un efecto protector de la soja en mujeres premenopáusicas del Cáucaso, pero no en mujeres de origen asiático¹¹³. En relación con las diferentes fases del climaterio, el grupo de Wu *et al.* encontraron en diversos metaanálisis que el consumo de altas cantidades de soja reducía en un 29% el riesgo de sufrir cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas¹⁰⁶ o, únicamente, en postmenopáusicas con un índice de masa corporal superior¹⁰⁴. Además, cabe señalar, que parece existir una dependencia de la etapa de la vida en la que las isoflavonas son consumidas. Al respecto, muchos estudios han asociado una mayor reducción del riesgo de cáncer de mama cuando se producen ingestas elevadas de soja durante la infancia y adolescencia^{105,114,115}. Sin embargo, existen modelos animales y estudios clínicos en los que se observó un efecto dual de la administración de genisteína en etapas tempranas del desarrollo observándose en algunos casos que la exposición neonatal de esta isoflavona de la soja producía malformaciones de la glándula mamaria en las ratas adultas¹¹⁶ y en niñas alimentadas con fórmulas infantiles de soja¹¹⁷ o, por el contrario, que la ingesta de soja durante la pubertad protegía frente al cáncer de mama¹¹⁸. Este efecto bifásico sobre el desarrollo y diferenciación del tejido mamario puede depender de la dosis administrada, factor importante a la hora de valorar el riesgo que conlleva el consumo de soja. Aunque no está claro cómo estos hechos pueden afectar al desarrollo de cáncer de mama, aboga por una investigación más exhaustiva de la relación entre la exposición temprana a las isoflavonas de la soja y el riesgo de cáncer de mama⁵².

Por lo general, los ensayos clínicos de intervención dietética realizados en población adulta no muestran, como en los estudios epidemiológicos, resultados tan prometedores respecto al efecto preventivo de la soja frente al cáncer de mama, alcanzándose en algunos casos hasta evidencias negativas, inexistentes o conclusiones confusas^{6,119}. Diversos investigadores realizaron ensayos doble ciego, con enmascaramiento y aleatorizados, para llegar a la conclusión de que el consumo de 80 a 120 mg de isoflavonas por día durante 1-2 años no alteraba la imagen obtenida por mamografía de la densidad mamaria, biomarcador de riesgo creciente de cáncer de mama^{27,120}. Sin embargo, otros autores

encontraron que la ingesta de isoflavonas de soja a corto (4 días) y largo plazo (6 años) producía efectos protectores contra el riesgo de sufrir cáncer de mama o recidivas hasta en un 60%, sin detectarse interferencias con el medicamento tamoxifeno, a pesar de las controversias señaladas en los estudios *in vitro*^{121,122}.

A la vista de todos estos datos, únicamente se puede confirmar que a pesar de que la investigación en este área ha sido intensa durante las últimas dos décadas, los resultados de los estudios realizados tanto *in vivo* como *in vitro* han conseguido resultados frustrantes debido a la dificultad de encontrar conclusiones veraces ya que son muchas las dificultades identificadas en los estudios, provocadas por la amplia gama de preparados utilizados, el tamaño heterogéneo de las muestras poblacionales, la diversa duración de los estudios y la gran variabilidad en las dosis⁵². En España, la Sociedad Española de Ginecología y Fitoterapia (SEGIF) ha establecido que a la vista de los estudios científicos, no se han encontrado datos que sustenten adecuadamente un efecto protector de las isoflavonas de la soja sobre el desarrollo del cáncer de mama, aunque sí consideran establecido que estos compuestos no suponen un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias mamarias. Sin embargo, aun está por constatar la seguridad en pacientes con antecedentes de cáncer de mama ya que un estudio realizado por Martínez-Montemayor *et al.*¹²³ sobre un modelo animal de roedores apuntó que el consumo de isoflavonas de soja puede incrementar el riesgo de metástasis.

Cáncer de endometrio

Las investigaciones realizadas sobre el papel que desempeñan los fitoestrógenos, como la soja, en la reducción del riesgo de carcinoma uterino son muy limitadas en comparación con las referidas al cáncer de mama. Además, como en el caso anterior, los resultados recogidos en la bibliografía son contradictorios, aunque parece estar claro que su acción en el tejido endometrial es reducida ya que el útero apenas tiene receptores estrogénicos β por los que las isoflavonas tienen la mayor afinidad¹²⁴.

A pesar de estos hechos, existen evidencias tanto *in vitro* como *in vivo* que sugieren que la soja y sus constituyentes pueden reducir el riesgo de aparición de cáncer de endometrio mediante la interferencia en la síntesis, metabolismo y señales de traducción de las hormonas esteroideas. De este modo, muchos estudios *in vitro* han encontrado que las isoflavonas de la soja son capaces de inhibir la actividad de enzimas como la 17β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo I, encargada de convertir la hormona estrona en la forma activa estradiol en los tejidos sensibles a la acción estrogénica¹²⁵. Sin embargo, resultados obtenidos en experimentos *in vivo* filtran cierta preocupación acerca de la seguridad de las isoflavonas debido a la actuación de algunos de sus metabolitos, ya que se ha observado que el consumo de estos compuestos puede alterar el crecimiento y desarrollo del sistema reproductivo de roedores y perros^{116,126,127}. Como excepción, Lian *et al.*¹²⁸ hallaron que la genisteína y la daidzeína prevenían la inducción

del adenocarcinoma uterino y la hiperplasia endometrial en ratones mediante la supresión de la expresión de genes y citocinas relacionados con los estrógenos. Hay que puntualizar que los efectos producidos por las isoflavonas en los estudios animales no son concluyentes ya que los resultados varían de acuerdo a la sensibilidad de la especie y estirpe animal, dosis empleadas y momento de la vida. En relación con estos dos últimos aspectos se puede afirmar que altas dosis de isoflavonas pueden producir efectos adversos en el tejido endometrial, especialmente cuando los niveles plasmáticos de estradiol son bajos, lo que ocurre durante o después de la menopausia^{129,130}.

Los resultados interpretados a partir de los datos recogidos en estudios epidemiológicos han manifestado una relación inversa entre el consumo de altas cantidades de soja y el riesgo de padecer cáncer de útero. En algunos metaanálisis esta relación ha sido muy evidente, con una reducción del riesgo en un 30%¹³¹, a pesar de que en otros trabajos se ha observado de forma leve¹²⁴. Por el contrario, algunos casos clínicos revelaron que un alto consumo de productos de soja durante varios años, causaba sangrado uterino anormal y patologías endometriales como proliferación celular, pólipos uterinos, dismenorrea severa e incluso infertilidad. Además, se observó que estos efectos adversos se revirtieron una vez que se dejó de administrar la soja¹³². Cabe mencionar que otros trabajos de intervención dietética no revelaron ningún efecto adverso en el tejido endometrial o en relación con el riesgo de cáncer de endometrio tras el consumo de 70 mg de un extracto de soja durante 3 años^{6,133}. Diversos autores han propuesto que estas diferencias pueden deberse a los polimorfismos descubiertos en varios genes implicados en el metabolismo de las hormonas sexuales, provocando que el riesgo de cáncer de endometrio dependa, por tanto, del perfil genotípico individual de cada sujeto y en función de éste pueda verse modulado por acciones diferenciales de las isoflavonas de la soja^{125,134}.

A pesar de que estos hallazgos deben ser confirmados por grandes estudios de cohorte prospectivos y a diferencia de los datos alcanzados en los ensayos *in vitro* e *in vivo*, la mayoría de los estudios epidemiológicos y de intervención han observado pocas evidencias que indiquen que la soja y/o sus constituyentes causen alteraciones o riesgos de patologías endometriales y han concluido que la ingesta aumentada de soja reduce el riesgo de sufrir cáncer de endometrio cuando se emplean dosis terapéuticas en un corto periodo de tiempo en mujeres postmenopáusicas y existen altos niveles de estradiol en mujeres premenopáusicas. En este sentido, cabe recordar que la administración de estrógenos de forma aislada puede dar lugar a cáncer de endometrio si no se asocia con un gestágeno. Sin embargo, hasta el momento, no hay razones obvias para preocuparse por un efecto nocivo de la soja sobre el endometrio, no encontrando argumentos para el uso combinado de gestágenos como es necesario para la terapia de sustitución hormonal⁹⁴.

Cáncer de ovario

Al igual que ocurre en el caso del cáncer de endometrio, los estudios realizados acerca de la relación entre el consumo de soja y la disminución del riesgo de padecer cáncer de ovario son muy reducidos a pesar de que este tipo de cáncer provoca un elevado número de muertes cada año. No obstante, los resultados asociados con la terapia hormonal de estrógenos para calmar los síntomas que sufren las mujeres durante la menopausia y un aumento en la incidencia de cáncer de ovario, han promovido la investigación de la soja como factor protector contra el cáncer ovárico⁹¹.

Como en otras investigaciones, los estudios *in vitro* han demostrado la capacidad citotóxica y antioxidante de la genisteína, la cual provoca apoptosis y muerte por autofagia en líneas tumorales de cánceres ováricos¹³⁵.

Los estudios epidemiológicos han revelado que la ingesta de soja se asocia con un menor riesgo de cáncer de ovario tanto en la población asiática como en la americana, aunque se haya comprobado que en este último caso el consumo medio diario sea muy inferior^{94,136}. El metaanálisis desarrollado más completo, compuesto por siete estudios epidemiológicos contando con 169.000 mujeres, 3.516 enfermas y 165.535 controles, mostró de forma estadísticamente significativa que el consumo de soja reducía en un 40% el riesgo de cáncer de ovario, aunque no se determinó la dosis óptima de consumo para este tipo de alimentos¹³¹. No obstante, un trabajo reciente elaborado en Suecia con 47.000 mujeres ha revelado que fitoestrógenos como la soja, no juegan un papel importante en la etiología del cáncer de ovario en mujeres donde el consumo de soja es bajo¹³⁷.

A pesar de que es difícil establecer conclusiones definitivas acerca de la relación que existe entre el consumo de soja y el aumento de cánceres ginecológicos debido a la elevada heterogeneidad que presentan los estudios realizados hasta el momento (tamaño de la muestra, edad y número de participantes, lugar de origen y tipo y dosis de compuesto analizado), la mayoría de los estudios de casos y controles revisados encontraron que en países orientales, el consumo de soja se presenta como factor protector de riesgo de estos tumores, siendo muy inferior para los estudios realizados en países occidentales, debido, probablemente, a la menor cantidad diaria de soja consumida en éstos últimos. Sin embargo, a partir de los datos obtenidos en trabajos *in vitro* e *in vivo* se crea la necesidad de establecer una investigación más controlada y extensa ya que, por el momento, la información existente es insuficiente para asegurar que el consumo de grandes cantidades de soja no supone ningún riesgo, sobre todo en aquellas mujeres que han padecido cáncer.

Para terminar y como conclusión general del capítulo que nos ocupa, se puede afirmar que los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de productos de soja está correlacionado con la mejora de los problemas asociados con la menopausia y la

incidencia de enfermedades crónicas, como la osteoporosis y ciertos tipos de cáncer. Basándose en las evidencias actuales, la soja constituye un buen tratamiento alternativo a la terapia de sustitución hormonal (TSH) para paliar la sintomatología menopáusica, dados los riesgos existentes de sufrir cáncer asociados a ésta última (TSH), considerando la posibilidad de emplearla únicamente en periodos de corta duración en mujeres sin antecedentes de cáncer. Hay que mencionar que los ensayos clínicos realizados muestran resultados contradictorios que no aclaran de forma concluyente los efectos de la soja sobre los síntomas de la menopausia y las enfermedades crónicas. Posiblemente estas discordancias sean consecuencia de la ya comentada heterogeneidad de dichos estudios y a la coexistencia de un gran número de factores colaterales tales como la edad, el nivel hormonal, la etnia, el consumo de alcohol y otros hábitos alimenticios del paciente, que probablemente interactúan y complican el impacto potencial del consumo de soja. Ante estos hechos, son necesarios estudios más completos para establecer, entre otros aspectos, la dosis óptima de consumo para conseguir los efectos beneficiosos detallados. Asimismo, a través de esta revisión se ha podido valorar además, que la soja no es la única fuente de fitoestrógenos que puede presentar la capacidad de prevención contra los cánceres ginecológicos, pues el contenido de fitoestrógenos en la alimentación en general tiene mayor efecto. Por lo tanto, se puede presumir que el efecto de los fitoestrógenos puede deberse más a la calidad de la dieta. De este modo, una vez más, se confirma que la dieta completa, variada y equilibrada es un pilar fundamental como prevención de la salud^{152,94,138}.

Bibliografía

1. Quiles J. *Alimentación saludable y climaterio*. Dirección General de Salud Pública, Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana, 2001.
2. Varela Moreiras G. *Guía de Alimentación y Menopausia*. Italfarmaco Laboratorios, 2008.
3. Varela Moreiras G. *Guías de orientación nutricional en atención primaria*. Consejería de Sanidad (Comunidad de Madrid) / Fundación Española de la Nutrición (FEN); 2005.
4. Cuadrado C, Moreiras O, Varela Moreiras G. *Guías de orientación nutricional para personas de edad*. Madrid: Consejería de Sanidad (Comunidad de Madrid) / Fundación Española de la Nutrición (FEN); 2005.
5. Pérez JA, García FC, Palacios S, Pérez M. Epidemiology of risk factors and symptoms associated with menopause in Spanish women. *Maturitas* 2009;20:62(1):30-6.
6. Palacios S, Porneil B, Vázquez F, Aubert L, Chantre P, Marès P. Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract. *Climacteric* 2010;13:368-75.
7. Palacios S, Ferrer-Barriandos J, Parrilla JJ, Castelo-Branco C, Manubens M, Alberich X, et al. Calidad de vida relacionada con la salud en la mujer española durante la perimenopausia y posmenopausia. Desarrollo y validación de la Escala Cervantes. *Med Clin (Barc)* 2004;21:122(6):205-11.
8. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Hot flushes and other menopausal symptoms in relation to soy product intake in Japanese women. *Climacteric* 1999;2(1):6-12.
9. Wolters M, Hahn A. Soy isoflavones--a therapy for menopausal symptoms? *Wien Med Wochenschr* 2004;154(13-14):334-41.

10. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001;15:153(8):790-3.
11. North American Menopause Society. The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000;7(4):215-29.
12. Murkies AI, Lombard C, Strauss BJ, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 2008 Sep-Oct;61(1-2):27-33. Republished from: *Maturitas* 1995 Apr;21(3):189-95.
13. 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;91(1):6-11.
14. Washburn S, Burke GI, 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. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women (a pilot study). *Menopause* 2000;7(2):105-11.
16. Faure De C, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes (a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study). *Menopause* 2002;9(5):329-4.
17. Han KK, Soares JM, Haidar MA, De Lima GR Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002;99(3):389-94.
18. Albert A, Altabre C, Baro F, Buendia E, Cabero A, Cancelo MJ, et al. Efficacy and safety of a phytoestrogen preparation derived from Glycine max (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and nonrandomized trial. *Phytomedicine* 2002;9(2):85-92.
19. Welty FK, Lee KS, Lew NS, Nasca M, Zhou JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *J Womens Health* 2007;16(3):361-9.
20. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res* 2009;35(6):1083-90.
21. Nahas-Neto J, Orsatti FI, Carvalho Ep, Oliveira MI, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007;20;58(3):249-58.
22. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006 Oct 20;55(3):203-11
23. Julia Md, Ferrer J, Allue J, et al. Posicionamiento de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio. *Prog Obstet Ginecol* 2008;51(3):146-61.
24. Palacios S, Rojo IA, Cancelo MJ, Neyro JI, Castelo-Branco C. Women's perception of the efficacy of a soy extract with probiotic: the M3 study. *Gynecol Endocrinol* 2008;24(4):178-83.
25. Palacios S, Pornel B, Bergeron C, Chantre P, Nogales F, Aubert L, et al. Endometrial safety assessment of a specific and standardized soy extract according to international guidelines. *Menopause* 2007;14(6):1006-11.
26. Reed SD, Newton KM, Lacroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008;15(1):51-8.
27. Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, et al. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *The Journal of Nutrition* 2009;139: 981-6.
28. Castelo-Branco C. *Osteoporosis y menopausia*, Buenos Aires. Madrid, Editorial Médica Panamericana, 2008.
29. Mataix J, Monereo S. *Enfermedades óseas: osteoporosis, raquitismo y osteomalacia*. Majadahonda (Madrid), Editorial Ergon, 2009.
30. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *The Lancet* 2011;377:1276-87.
31. Gimeno JE. Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Mortalidad y morbilidad. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral* 2010;2:S5-S9.
32. Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporosis International* 2005;16:229-38.
33. Ferretti JL, Frost HM. *Osteopenias and osteoporoses. Muscle-bone interactions, absorptiometry, safety factors, and fracture risk*. An overview, Boca Raton (USA), CRC Press. 2002.
34. Ferretti JL, COUNTRY GR, Capozza RF. *Noninvasive analysis of bone mass, structure, and strength*. Boca Raton. USA, CRC Press. 2002.
35. COUNTRY GR, Capozza RF, Ferretti JL, Frost HM. Hacia un diagnóstico antropométrico de las osteopenias y un diagnóstico biomecánico de las osteoporosis. *Medicina (Buenos Aires)* 2003;63:737-47.
36. Sánchez G, Álvarez GC. La terapia hormonal de reemplazo en la pre y pos menopausia. *Poblacion y Salud en Mesoamerica* 2008;6:1-20.
37. Cashman KD. Diet, Nutrition and Bone Health. *The Journal of Nutrition* 2007;137: 2507S-12S.
38. Rivas Hidalgo AM. Menopausia: Promoción y prevención de la salud. *Nure Investigacion* 2009;38.
39. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13.
40. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study follow up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-64.
41. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
42. Landa MC. Papel de la terapia hormonal sustitutiva, en la prevención y tratamiento de la osteoporosis menopáusica. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003;26:99-106.
43. Warren MP, Shortle B, Dominguez JE. Use of alternative therapies in menopause. *Best Practice & Research. Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2002;16:411- 48.
44. Ho S, Chan S, Yip Y, Chan C, Woo J, Sham A. Change in bone mineral density and its determinants in pre- and perimenopausal Chinese women: the Hong Kong perimenopausal women osteoporosis study. *Osteoporosis International* 2008;19:1785-96.
45. Beltrán E. Interés terapéutico de los fitoestrógenos en ginecología: una revisión de las evidencias. *Revista de Fitoterapia* 2004;4:23-38.
46. Quereda FJ. Isoflavonas y osteoporosis postmenopáusica. *Ginecología y Obstetricia Clínica* 2007;8:39-45.
47. Sanz B, Herrera E, Yuste FJ, Haya J, Krimperfort L, Hernández M, et al. *La salud y la soja*. Madrid, EDIMSA Editores Médicos S.A. 2007.
48. Hertrampf T, Schleipen B, Offermanns C, Velders M, Laudenbach U, Diel P. Comparison of the bone protective effects of an isoflavone-rich diet with dietary and subcutaneous administrations of genistein in ovariectomized rats. *Toxicology Letters* 2009;184:198-203.
49. Byun JS, Lee SS. Effect of soybeans and sword beans on bone metabolism in a rat model of osteoporosis. *Annals of Nutrition and Metabolism* 2010;56:106-12.
50. Hooshmand S, Juma S, Arjmandi BH. Combination of genistin and fructooligosaccharides prevents bone loss in ovarian hormone deficiency. *Journal of Medicinal Food* 2010;13:320-5.
51. Kaludjerovic J, Ward WE. Neonatal administration of isoflavones attenuates deterioration of bone tissue in female but not male mice. *The Journal of Nutrition* 2010;140:766-72.
52. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Frontiers in Neuroendocrinology* 2010;31:400-19.
53. Atmaca A, Kleerekoper M, Bayraktar M, Kucuk O. Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis. *Menopause* 2008;15:748-57.
54. Poulsen RC, Kruger MC. Soy phytoestrogens: impact on postmenopausal bone loss and mechanisms of action. *Nutrition Reviews* 2008;66:359-74.
55. Ishimi Y. Soybean isoflavones in bone health. *Forum of Nutrition* 2009;61:104-16.

56. Bitto A, Polito F, Squadrito F, Marini H, D'anna R, Irrera N, *et al.* Genistein aglycone: a dual mode of action anti-osteoporotic soy isoflavone rebalancing bone turnover towards bone formation. *Current Medicinal Chemistry* 2010;17:3007-18.
57. Evans EM, Racette SB, Van Pelt RE, Peterson LR, Villareal DT. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause* 2007;14:481-8.
58. Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P, *et al.* Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *The American Journal Of Clinical Nutrition* 2009;90:1433-39.
59. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, *et al.* Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women. *Annals of Internal Medicine* 2007;146:839-47.
60. Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F, *et al.* Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2008;87:761-70.
61. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, *et al.* Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009.
62. Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, *et al.* The Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss (SIRBL) Study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;91:218-30.
63. Levis S, Strickman-Stein N, Doerge DR, Krischer J. Design and baseline characteristics of the Soy Phytoestrogens As Replacement Estrogen (SPARE) study. A clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. *Contemporary Clinical Trials* 2010;31:293-302.
64. Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H, Hanson KB, Schiferl DJ, Hanson LN, *et al.* 2011. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-Yr effects on pQCT bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *Journal of Clinical Densitometry* 2011;14:47-57.
65. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* 2007;62:155-61.
66. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 2008;27:57-64.
67. Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX, Chen YM. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2009;44:948-53.
68. Sharif PS, Nikfar S, Abdollahi M. Prevention of bone resorption by intake of phytoestrogens in postmenopausal women: a meta-analysis. *Age* 2010;1-11.
69. Setchell KDR, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol-A clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *The Journal of Nutrition* 2002;132:3577-84.
70. Ishimi Y. Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice. *The Journal of Nutrition* 2010;140:1373S-1376S.
71. Weaver CM, Legette LL. Equol, via dietary sources or intestinal production, may ameliorate estrogen deficiency-induced bone loss. *The Journal of Nutrition* 2010;140:1377S-1379S.
72. Magee PJ. Is equol production beneficial to health? *Proceedings of the Nutrition Society* 2011;70:10-18.
73. AESAN 2007. Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) en relación con las consecuencias asociadas al consumo de isoflavonas. Ministerio de Sanidad y Consumo.
74. Mei J, Yeung SSC, Kung AWC. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2001;86: 5217-21.
75. Borges AM, Salazar V. Efecto de las isoflavonas de soja en el control de los síntomas perimenopáusicos. *Medicina Interna (Caracas)* 2008;25:111-27.
76. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, *et al.* Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Archives of Internal Medicine* 2005;165:1890-15.
77. Bolaños R, Díaz E, Huayanai L, De La Puente C. Isoflavonas y riesgo de fractura en mujeres post-menopáusicas: Revisión sistemática y metaanálisis. *Acta Médica Peruana* 2008;25:85-91.
78. Bolaños R, Sanabria C, Francia J, De La Puente C. Análisis costo-efectividad de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) frente a isoflavonas en osteoporosis posmenopáusica. *Acta Médica Peruana* 2009;26:27-34.
79. Bolaños R, Francia J. Isoflavones versus hormone therapy for reduction of vertebral fracture risk: indirect comparison. *Menopause* 2010;17:1201-05.
80. Rosas MR. Soja. Nueva terapia de tradición asiática. *Offarm* 2006;25:80-6.
81. Lagari VS, Levis S. Phytoestrogens and bone health. Current Opinion in Endocrinology. *Diabetes and Obesity* 2010;17:546-53.
82. Bawa S. The significance of soy protein and soy bioactive compounds in the prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Journal of Osteoporosis*, doi:10.4061/2010/891058.
83. Zhang C, Ho SC, Lin F, Cheng S, Fu J, Chen Y. Soy product and isoflavone intake and breast cancer risk defined by hormone receptor status. *Cancer Science* 2010;101:501-7.
84. López F, Jiménez MA, Rodríguez M. Los fitoestrógenos y su afectación sobre la masa ósea. *Metas de Enfermería* 2010;13:26-30.
85. De Luis DA, Pérez Castrillón JL, Aller R. Culebras J. Influencia del consumo de soja sobre la masa ósea. *Anales de Medicina Interna* 2007;24:361-4.
86. Sharan K, Siddiqui JA, Swarnkar G, Maurya R, Chattopadhyay N. Role of phytochemicals in the prevention of menopausal bone loss: evidence from in vitro and in vivo, human interventional and pharma-cokinetic studies. *Current Medical Chemistry* 2009;16:1138-57.
87. Gil A. *Tratado de Nutrición*, Madrid: Editorial Médica Panamericana. 2010.
88. Cabanes A, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. *La situación del cáncer en España, 1975-2006. Vigilancia Epidemiológica del Cáncer. Monitorización de la situación del cáncer en España*, Madrid 2009, Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III.
89. Beral V. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419-27.
90. Beral V, Bull D, Reeves G. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *The Lancet* 2005;365:1543-51.
91. Beral V. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007;369:1703-10.
92. Arbués Gabarr J, Escalante Salinas JM, Hernández García JM, Cabrera Sanz T. Fitoestrógenos -isoflavonas- y menopausia. *Matronas Prof* 2005;6:5-10.
93. Vogel VG. Epidemiología, genética y evaluación del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. *Revista del Climaterio* 2009;12:121-33.
94. Andres S, Abraham K, Appel KE, Lampen A. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer. *Critical Reviews in Toxicology* 2011;1-44.
95. Park K, Choi K, Kim H, Kim K, Lee MH, Lee JH, *et al.* Isoflavone-deprived soy peptide suppresses mammary tumorigenesis by inducing apoptosis. *Experimental and Molecular Medicine* 2009;41:371-81.
96. Klein CB, King AA. Genistein genotoxicity: Critical considerations of in vitro exposure dose. *Toxicology and Applied Pharmacology* 2007;224:1-11.
97. Vogel VG, Costantino JP, Wickerham DL, Cronin WM, Cecchini RS, Atkins JN, *et al.* Effects of tamoxifen vs raloxifene on the risk of developing invasive breast cancer and other disease outcomes. *JAMA* 2006;295:2727-41.
98. Messina M, Mccaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98:1275-84.

99. Ueda M, Niho N, Imai T, Shibutani M, Mitsumori K, Matsui T, et al. Lack of significant effects of genistein on the progression of 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary tumors in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Nutrition and Cancer* 2003;47:141-7.
100. Lamartiniere CA, Wang J, Smith-Johnson M, Eltoum IE. Daidzein: bioavailability, potential for reproductive toxicity, and breast cancer chemoprevention in female rats. *Toxicological Sciences* 2002;65:228-38.
101. Power KA, Saarinen NM, Chen JM, Thompson LU. Mammalian lignans enterolactone and enterodiol, alone and in combination with the isoflavone genistein, do not promote the growth of MCF-7 xenografts in ovariectomized athymic nude mice. *International Journal of Cancer* 2006;118:1316-20.
102. Wood CE, Appt SE, Clarkson TB, Franke AA, Lees CJ, Doerge DR, et al. Effects of High-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female Cynomolgus monkeys. *Biology of Reproduction* 2006;75:477-86.
103. Brown NM, Belles CA, Lindley SL, Zimmer-Nechemias LD, Zhao X, Witte DP, et al. The chemopreventive action of equol enantiomers in a chemically induced animal model of breast cancer. *Carcinogenesis* 2010;31:886-93.
104. Wu AH, Koh WP, Wang R, Lee HP, Yu MC. Soy intake and breast cancer risk in Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer* 2008;99:196-200.
105. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009;89:1920-6.
106. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 2008;98:9-14.
107. Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutrition Reviews* 2009;67:398-415.
108. Caan BJ, Natarajan L, Parker B, Gold EB, Thomson C, Newman VR, et al. Soy food consumption and breast cancer prognosis. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2011;20:854-58.
109. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Research and Treatment* 2011;125:315-23.
110. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, et al. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:1677-83.
111. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009;302:2437-43.
112. Nagata C. Factors to consider in the association between soy isoflavone intake and breast cancer risk. *Journal of Epidemiology* 2010;20:83-9.
113. Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 2006;98:459-71.
114. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AM, West DW, Kolonel LN. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2009;18:1050-9.
115. Hilakivi-Clarke L, Andrade JE, Helferich W. Is soy consumption good or bad for the breast? *The Journal of Nutrition* 2010;140:2326S-2334S.
116. Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR. Disruption of the developing female reproductive system by phytoestrogens: Genistein as an example. *Molecular Nutrition & Food Research* 2007;51:832-44.
117. Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2008;46:191-5.
118. Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. *British Journal of Cancer* 2008;98:1485-93.
119. Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ, Cassidy A. Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Human Reproduction Update* 2010;16:745-60.
120. Verheus M, Van Gils CH, Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Peeters PHM, Grobbee DE, et al. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2008;17:2632-38.
121. Guha N, Kwan M, Quesenberry C, Weltzien E, Castillo A, Caan B. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the life after cancer epidemiology study. *Breast Cancer Research and Treatment* 2009;118:395-405.
122. Bolca S, Urpi-Sarda M, Blondeel P, Roche N, Vanhaecke L, Possemiers S, et al. Disposition of soy isoflavones in normal human breast tissue. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;91:976-84.
123. Martinez-Montemayor M, Otero-Franqui E, Martinez J, De La Mota-Peynado A, Cubano L, Dharmawardhane S. Individual and combined soy isoflavones exert differential effects on metastatic cancer progression. *Clinical and Experimental Metastasis* 2010;27:465-80.
124. Bandera E, Williams M, Sima C, Bayuga S, Pulick K, Wilcox H, et al. Phytoestrogen consumption and endometrial cancer risk: a population-based case-control study in New Jersey. *Cancer Causes and Control* 2009;20:1117-27.
125. Dai Q, Xu WH, Long JR, Courtney R, Xiang YB, Cai Q, et al. Interaction of soy and 17[beta]-HSD1 gene polymorphisms in the risk of endometrial cancer. *Pharmacogenetics and Genomics* 2007;17:161-7.
126. Rachon D, Seidlová-Wuttke D, Vortherms T, Wuttke W. Effects of dietary equol administration on ovariectomy induced bone loss in Sprague-Dawley rats. *Maturitas* 2007;58:308-15.
127. Rachon D, Vortherms T, Seidlová-Wuttke D, Menche A, Wuttke W. Uterotropic effects of dietary equol administration in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Climacteric* 2007;10:416-26.
128. Lian Z, Niwa K, Tagami K, Hashimoto M, Gao J, Yokoyama Y, Mori H, Tamaya T. Preventive effects of isoflavones, genistein and daidzein, on estradiol-17beta-related endometrial carcinogenesis in mice. *Jpn J Cancer Res.* 2001 Jul;92(7):726-34.
129. Nakai M, Black M, Jeffery EH, Bahr JM. Dietary soy protein and isoflavones: no effect on the reproductive tract and minimal positive effect on bone resorption in the intact female Fischer 344 rat. *Food and Chemical Toxicology* 2005;43:945-9.
130. Diel P, Hertrampf T, Seibel J, Laudenbach-Leschowsky U, Kolba S, Vollmer G. Combinatorial effects of the phytoestrogen genistein and of estradiol in uterus and liver of female Wistar rats. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 2006;102:60-70.
131. Myung SK, Ju W, Choi HJ, Kim SC, The Korean Meta-Analysis Study, G. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009;116:1697-705.
132. Chandrareddy A, Muneyirci-Delale O, Mcfarlane SI, Murad OM. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complementary Therapies in Clinical Practice* 2008;14:132-5.
133. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, Bentz EK, Hefler LA, Huber JC. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *The American Journal of Medicine* 2009;122:939-46.
134. Xu WH, Dai Q, Xiang YB, Long JR, Ruan ZX, Cheng JR, et al. Interaction of soy food and tea consumption with CYP19A1 genetic polymorphisms in the development of endometrial cancer. *American Journal of Epidemiology* 2007;166:1420-30.
135. Gossner G, Choi M, Tan L, Fogoros S, Griffith KA, Kuenker M, et al. Genistein-induced apoptosis and autophagocytosis in ovarian cancer cells. *Gynecologic Oncology* 2007;105:23-30.
136. Sakauchi F, Khan MM, Mori M, Kubo T, Fujino Y, Suzuki S, et al. Dietary habits and risk of ovarian cancer death in a large-scale cohort study (JACC study) in Japan. *Nutrition and Cancer* 2007;57:138-45.
137. Hedelin M, Löf M, Andersson TM, Adlercreutz H, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens and the risk of ovarian cancer in the Women's Lifestyle and Health Cohort Study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 2011;20: 308-17.
138. Shifren JL, Schiff I. Papel de la Terapia Hormonal en el Manejo de la Menopausia. *Obstetrics & Gynecology* 2010;115:839-55.