

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Discusión sobre el rol de los fitoestrógenos en la mujer posmenopáusica

Carla Berríos L¹, Óscar González C², Yang Yi Li Zhong³.

RESUMEN

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal, con actividad similar a estrógenos, aunque con una potencia alrededor de mil veces menor al 17 β -Estradiol. En el último tiempo, ha surgido un interés creciente en el estudio de los efectos y propiedades de estas sustancias, favorecido por el temor de un sector de la población al uso de terapia hormonal en la menopausia, y por la observación en población asiática, donde mayormente se consumen, de algunas características que serían blanco de interés en el ámbito de la ginecología. Durante el periodo de climaterio, la mujer sufre una serie de síntomas y condiciones silentes que empeoran su calidad de vida y exponen su salud a múltiples riesgos. La atrofia genital, los bochornos, el incremento del riesgo cardiovascular, la osteopenia, el deterioro cognitivo y la incidencia de neoplasias son ejemplo de esto. Los fitoestrógenos estandarizados serían favorables en el periodo de climaterio, con escasos efectos adversos y contraindicaciones, pero no reemplazan una terapia hormonal correctamente indicada.

Palabras clave: Fitoestrógenos, isoflavonas, menopausia, climaterio, terapia hormonal en la menopausia.

SUMMARY

Phytoestrogens are substances of plant origin, with estrogen-like activity, although with a potency around a thousand times lower 17 β -Estradiol. In recent times, there has been a growing interest in the study of the effects and properties of these substances, favored by the fear of a sector of the population to the use of hormonal therapy of menopause, and by the observation in the Asian population, where mostly consumed, some features that serve as targets of interest in the field of gynecology. During the period of the climate, women suffer a series of symptoms and conditions that worsen their quality of life and expose their health to multiple risks. Genital atrophy, hot flashes, increased cardiovascular risk, osteopenia, cognitive impairment and the incidence of neoplasias. Standardized phytoestrogens would be favorable in the climate period, with few adverse effects and contraindications, but they do not replace correctly indicated hormone therapy.

Key words: Phytoestrogens, isoflavones, menopause, climacteric, hormone therapy at menopause.

¹ Médico Becado. Hospital Luis Tisné Brousse, Universidad de Chile.

² Académico. Hospital Clínico Universidad de Chile.

³ Interna de Medicina. Universidad de Chile.

Correspondencia: carlaberriosl@gmail.com

Recibido el 10 de marzo, 2017. Aceptado el 11 de abril, 2017.

INTRODUCCIÓN

En la actualidad, y favorecido por las contraindicaciones de la terapia hormonal en la menopausia, existe un mayor interés en las terapias alternativas para los síntomas del climaterio. A pesar de que la evidencia científica es escasa, la utilización de estas terapias se ha ido masificando. Muchas mujeres prefieren utilizarlas “por ser más naturales”. Aunque se desconoce el porcentaje de mujeres tratadas, estos tratamientos están disponibles en tiendas de dietética, herbolarios y farmacias, y también se pueden conseguir a través de internet¹.

Los fitoestrógenos son sustancias de origen vegetal con efectos estrogénicos; y entre los principales están las isoflavonas, predominantemente en la soja y el tofu, y también en legumbres, frutas y otros vegetales; los lignanos, en cereales, frutas, vegetales y semillas; y los cumestanos, en la alfalfa. De estos tres grupos de fitoestrógenos, las isoflavonas son las más estudiadas². Una menor incidencia de los síntomas vasomotores y el mayor consumo de fitoestrógenos entre las mujeres de origen asiático ha llevado a evaluar la posible eficacia de éstos como tratamiento sintomático en las mujeres posmenopáusicas¹.

El Ministerio de Salud de Chile, en las orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud³ consigna que los resultados de fitoestrógenos como terapia para síntomas del climaterio son inconsistentes y no demuestran superioridad sobre placebo; en concordancia con la opinión de otros autores⁴⁻⁷, por lo que no los recomienda para el tratamiento de la mujer en el climaterio. Asimismo, las Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia⁸ indican que las preparaciones de isoflavonas derivadas de la soja o del trébol rojo y las medicinas tradicionales chinas han demostrado una eficacia variable en comparación con el placebo en pequeños ensayos aleatorizados y pequeños metaanálisis^{9,10}.

Estos cuestionamientos de los fitoestrógenos nos han motivado a revisar su rol en el tratamiento de la mujer climatérica.

REVISIÓN DE LA LITERATURA

Origen y mecanismo de acción de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos que pueden ser de origen vegetal o derivados metabólicamente de precursores vegetales, y poseen actividad estrógeno-símil^{11,12}. La mayoría de ellos pertenecen a tres clases: isoflavonas, legumbres y derivados de la soja; lignanos, granos no refinados, principalmente linaza; y

cumestanos, alfalfa y brotes de trébol^{11,13,14}. La mayoría de ellos ingresan a través de la dieta como compuestos inactivos, los cuales son posteriormente metabolizados por bacterias de la flora intestinal^{11,12,14}.

Se ha descrito que los fitoestrógenos como ligandos tienen mayor afinidad por los receptores de estrógenos β (ER β), más que por los α (ER α); y con una potencia de alrededor de mil veces menor a la del 17 β -estradiol^{12,13,15-18}. Esto estaría mediado por un cambio conformacional del receptor cuando se une el fitoestrógeno. Pueden actuar como agonistas o antagonistas de los estrógenos dependiendo del tejido, semejante a los SERMs¹⁹. También se ha visto que tienen acciones no mediadas por receptores de estrógenos, por ejemplo directamente en la hipófisis²⁰ o efectos antioxidantes mediante la expresión de la superóxido dismutasa (SOD)¹³.

Dentro de los más estudiados, se ha visto que la afinidad por receptor de estrógenos en orden decreciente comparado con el 17 β -estradiol es el cumestrol, la genisteína, el equol, la daizeína y la biochanina A²¹.

Efectos biológicos de los fitoestrógenos

1. Atrofia vaginal

La atrofia del epitelio vaginal, con su sequedad asociada, es un síntoma que afecta significativamente la calidad de vida de las pacientes, dado que además de las molestias locales, se agrega la dispareunia.

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en 187 mujeres sanas posmenopáusicas en Italia se investigó si los fitoestrógenos tuvieron efecto hormonal sobre la vagina, lo cual se midió a través del índice cariopícnótico (KI) y el valor de maduración (MV). Los resultados evidenciaron un efecto estrogénico positivo en las células vaginales, lo que se atribuyó a la exposición prolongada a los fitoestrógenos²².

Otros estudios muestran resultados contradictorios. En algunos de ellos no se observan efectos sobre la maduración del epitelio vaginal²³, aunque otros refieren una mejoría en los índices de maduración con su correlato clínico en la disminución de la resequeidad vaginal^{11,12}.

En otros ensayos clínicos se describe que los fitoestrógenos no mejorarían la maduración del epitelio vaginal, en el grupo control habría una mayor atrofia, sugiriendo que tendrían un efecto protector sobre ésta, disminuyendo su progresión¹¹.

2. Síntomas vasomotores

Debido a la menor prevalencia de bochornos en pacientes posmenopáusicas en Asia, se ha postulado que el mayor consumo dietario de fitoestrógenos en esa población sería la principal explicación.

La *Food and Drug Administration* (FDA) recomienda un estándar para estudios con medicamentos usados

para el tratamiento de los bochornos. Estos deben tener una duración de al menos 3 meses, un grupo placebo y la inclusión de pacientes con más de 60 bochornos moderados a severos en la semana¹². Se ha visto que el consumo diario de isoflavonas de la soya ha disminuido la severidad de los bochornos²⁴. Otros estudios muestran que habría una disminución tanto en la severidad como en la frecuencia de los bochornos^{13,15,25}, debido a una combinación de efectos estrogénicos y antiestrogénicos.

Se ha demostrado además que a nivel vascular aumentan los productos de degradación del óxido nítrico (NO) y disminuyen los niveles de endotelina-1, lo que consecuentemente mejoraría su reactividad y el flujo arterial en las mujeres posmenopáusicas²⁶.

Sumado a esto, una revisión Cochrane consideró 5 estudios aptos para metaanálisis, y concluyó que no había diferencias significativas en la frecuencia de bochornos con el uso de fitoestrógenos; lo que estaría en concordancia con otros estudios que atribuyen una importante respuesta al placebo^{14, 26-28}.

Un ensayo aleatorizado controlado mostró una reducción de 41% en la frecuencia de bochornos al utilizar extracto de isoflavonas de trébol rojo²⁹; con resultados semejantes en otros estudios^{11,17}.

En un ensayo doble ciego, controlado, con placebo, se vio una reducción en los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas con el uso de una mezcla de proteínas e isoflavonas de la soya. Cabe destacar que durante el estudio existió coincidentemente un corto período en que hubo disminución de la cantidad de mezcla ingerida, lo cual se reflejó en una marcada reducción en su eficacia¹².

Otros estudios no han mostrado superioridad de los suplementos de isoflavonas provenientes de trébol rojo u otros fitoestrógenos con respecto al placebo en el control de los bochornos^{21,30}.

Como recomendación general, la *North American Menopause Society* (NAMS) sugirió usar dosis entre 40-80 mg al día de isoflavonas derivadas de la soya, con un mínimo de 15 mg de genisteína²³.

3. Cáncer de mama

El cáncer de mama es una contraindicación formal a la terapia hormonal en la menopausia, por lo que se ha intentado demostrar el beneficio de la terapia con fitoestrógenos en las mujeres con cáncer de mama.

Un estudio *in vitro* realizado con pinorestinol (PINO), un compuesto fenólico presente en el aceite de oliva virgen, mostró que tiene propiedades citotóxicas, pro-oxidativas y antiproliferativas sobre células de cáncer de mama MCF7 y MDA-MB-231, sin afectar las células sanas del epitelio mamario, induciendo además una actividad antioxidante previniendo el daño del ADN secundario a estrés oxidativo³¹.

Otro trabajo realizado con genisteína muestra que mediante una alteración a nivel transcripcional induce la mayor expresión de genes asociados a la diferenciación celular y la menor expresión de genes relacionados con stem cells en células de cáncer de mama con receptores de estrógenos (+)³². Estas células más diferenciadas, al perder la totipotencialidad, disminuyen la velocidad de proliferación y se hacen más susceptibles al tratamiento.

En otro estudio con genisteína en células de cáncer de mama del subtipo molecular triple negativo, se mostró que este fitoestrógeno tiene la capacidad de inhibir el crecimiento celular e inducir la apoptosis a través de múltiples vías, dentro de las cuales se puede mencionar el aumento de la expresión de Bax, la disminución de la expresión de Bcl-2, la inhibición de NF-κB y la fosforilación de ERK1/2³³. Este tipo de cáncer de mama tiene una peor sobrevida y mayores dificultades en su tratamiento. Aunque hacen falta más estudios, el uso de la genisteína podría mejorar el mal pronóstico asociado, como se ha visto en investigaciones que muestran efectos similares en diferentes líneas celulares de cáncer de mama¹³.

En el año 2016 se realizó un estudio sobre la genisteína y su asociación a la multirresistencia a drogas, el que mostró que efectivamente había un incremento en ciertas proteínas transportadoras que facilitaban la expulsión de ciertos quimioterápicos, como la doxorubicina y la mitoxantrona. Esto también antagonizaría la hormonoterapia con tamoxifeno. Consecuentemente, aumenta el riesgo de recurrencia de la enfermedad si se asocia la terapia a genisteína, principalmente si son medicamentos transportados por la proteína ABCG2³⁴.

Por otra parte, se ha visto que en la población asiática hay una menor incidencia de cáncer de mama. Por este motivo, han surgido varios estudios que intentan verificar si existe una relación con el mayor consumo de fitoestrógenos en estos países. Lo que se ha logrado determinar es que efectivamente el mayor consumo de fitoestrógenos, principalmente los derivados de la soya, disminuye el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Sin embargo, estos beneficios sólo han sido demostrados en poblaciones que inician el consumo de fitoestrógenos en altas dosis de forma precoz, es decir, desde la juventud, efectos que aún podrían ser vistos si existe un consumo previo al primer embarazo^{11,12,14}. Lo que sí se ha comprobado, que en la población que consume una dieta americana clásica, pobre en fitoestrógenos, es que no existiría un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama ni un aumento de la densidad mamaria^{15,27,30}.

4. Patología endometrial

El temor al desarrollo de hiperplasia endometrial con riesgo de malignización posterior con el uso de Fitoestrógenos se encuentra fundado en lo que ocurre en el

tratamiento del cáncer de mama con tamoxifeno, pues también actúan como SERMs. Sin embargo, los distintos estudios han demostrado que no existe un mayor riesgo, al no ocurrir engrosamiento endometrial. Por esta razón, no se justifica el uso concomitante de progestágenos en las pacientes con útero que usen habitualmente fitoestrógenos^{11-13,15,23}.

5. Riesgo cardiovascular y metabólico

Es sabido que la mujer posmenopáusica aumenta su riesgo cardiovascular secundario a la pérdida del efecto protector de los estrógenos, asociado a las actuales tendencias al sobrepeso y obesidad en la población mundial.

Se ha visto que el uso de productos derivados de la soya que contengan fitoestrógenos y proteínas disminuyen el riesgo cardiovascular mediante la disminución de los niveles de colesterol LDL y triglicéridos, aumento de los niveles de colesterol HDL, disminución de la velocidad de la onda de pulso arterial y mejoría en la *compliance* arterial^{12,14,15,21,25,27,35,36}. Además, mejoraría el poscondicionamiento isquémico en modelos animales¹³. Asimismo, se ha demostrado que el consumo de fitoestrógenos derivados de la soya disminuye el riesgo metabólico, reduciendo los niveles de glicemia de ayunas, insulina preprandial y la resistencia a la insulina³⁵⁻³⁷.

6. Trastornos cognitivos

El deterioro cognitivo de la mujer posmenopáusica es una causa de angustia y frustración que no ha logrado ser completamente evitado con la terapia hormonal de la menopausia.

En un estudio realizado en 16 mujeres sanas premenopáusicas se observó una mejoría estadísticamente significativa en las pruebas de habilidades espaciales luego de una semana de consumo de una dieta alta en fitoestrógenos³⁸. También se ha demostrado que en estudiantes mejora la memoria de corto y largo plazo³⁶.

En ratas se ha visto que mejora la memoria de trabajo¹². Otro aspecto que se ha visto beneficiado es la velocidad y capacidad de procesamiento y las funciones ejecutivas¹¹.

Con respecto a las enfermedades neurodegenerativas, la evidencia muestra que el alfazearalanol antagoniza de manera efectiva el daño oxidativo inducido por beta-amiloide en cultivos de neuronas hipocámpales de ratas. Además, la genisteína previene la pérdida neuronal en la enfermedad de Parkinson mediante el incremento de la expresión génica de Bcl-2¹³.

7. Metabolismo óseo

La osteopenia que sigue a la disminución del estímulo estrogénico es un factor de riesgo para fracturas en la mujer posmenopáusica, aumentando su morbimortalidad.

Aunque algunos estudios no muestran efecto alguno sobre el hueso¹⁴, se ha visto que los fitoestrógenos producen efectos favorables en el grosor, grado de calcificación y proliferación condrocitaria^{15,39}. También se ha evidenciado una menor pérdida del recambio óseo en pacientes que consumen productos derivados de la soya⁴⁰.

Las isoflavonas también incrementan la producción de vitamina D en células extrarrenales, aumentando la densidad mineral ósea principalmente a nivel de la columna lumbar^{11,25}.

8. Otros efectos

Otros beneficios menos estudiados y sin efectos significativamente demostrados son la mejora en la efectividad del sueño detectado mediante polisomnografía y disminución de los trastornos del sueño¹¹, disminución del riesgo de cáncer gástrico, colon y próstata¹⁴, regulación de la expresión de NF-κB, que regula la actividad de IL-6⁴¹, disminución de las alteraciones cutáneas asociadas al envejecimiento y radiación UV^{23,25} y disminución de la secreción de LH inducida por GnRH²⁰.

Efectos adversos de los fitoestrógenos

Las principales molestias descritas asociadas son malestar gastrointestinal (dolor abdominal), mialgias y somnolencia³⁵. En el caso del resveratrol, se ha encontrado aumento de la creatinina sérica, fosfatasa alcalina, GPT y albúmina sérica, además del recuento de leucocitos y lesiones renales significativas¹³.

En un estudio reciente en ratas ooforectomizadas se observó una inmunosupresión secundaria a disminución del tamaño del timo y disminución de los linfocitos CD4⁺ y CD8⁺ tímicos y esplénicos tras la inyección subcutánea de genisteína²¹.

DISCUSIÓN

Los fitoestrógenos son compuestos con similitud molecular a los estrógenos endógenos que podrían constituir una nueva herramienta en el manejo de los síntomas climatéricos, como complemento a la terapia hormonal de la menopausia y especialmente en pacientes con patologías que la contraindiquen.

El presente trabajo no pretende situar la suplementación con fitoestrógenos como una terapia hormonal en la menopausia, sino como un complemento y una opción en pacientes que tengan contraindicación al uso de hormonas.

Considerando las principales contraindicaciones de la terapia hormonal de la menopausia, y los efectos adversos más frecuentemente descritos, los fitoestrógenos parecen ser un método seguro en la gran mayoría de las

pacientes. Tomando en cuenta el grupo de pacientes con cáncer de mama, especial precaución se debe tener con las que estén recibiendo quimioterapia.

En esta revisión se ha sintetizado la información internacional actualizada que evidencia un interés creciente en el uso de los fitoestrógenos. Se han mostrado los diversos beneficios que derivan de su uso, enfatizando el equilibrio a considerar en las terapias utilizadas en el climaterio y menopausia: sintomatología y riesgos asociados.

Sin embargo, el principal problema que encontramos con respecto a la terapia con fitoestrógenos es que los estudios disponibles generalmente no cuentan con la metodología apropiada, como tamaño de la muestra o estandarización de los productos a utilizar; por lo que se abre un amplio campo de investigación al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

- Grupo de trabajo de menopausia y posmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y posmenopausia, Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
- PHILIP HA. Hot flashes a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Altern Med Rev* 2003;8:284-302.
- Ministerio de Salud, Gobierno de Chile, "Orientaciones técnicas para la atención integral de la mujer en edad de climaterio en el nivel primario de la red de salud (APS)", enero 2014.
- AIDELSBURGER P, SCHAUER S, GRABEIN K, WASEM J. Alternative methods for the treatment of post-menopausal troubles. *GMS Health Technol Assess* 2012; 8: Doc03.
- THACKER HL. Assessing risks and benefits of nonhormonal treatments for vasomotor symptoms in perimenopausal and postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2011; 20(7): 1007-16.
- EDEN JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012; 72(2): 157-9.
- LETHABY AE, BROWN J, MARJORIBANKS J, KRONENBERG F, ROBERTS H, EDEN J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; (4): CD001395.
- R.J. BABER, N. PANAY, A. FENTON. "Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia". *Climacteric* 2016; 19: 109-50.
- LETHABY A, MARJORIBANKS J, KRONENBERG F, ROBERTS H, EDEN J, BROWN J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Menstrual Disorders and Subfertility Group. Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12: CD001395.
- TAYLOR-SWANSON L, THOMAS A, ISMAIL R Y COLS. Effects of traditional Chinese medicine on symptom clusters during the menopausal transition. *Climacteric* 2015; 18: 142-56.
- BEDELL S, NACHTIGALL M, NAFTOLIN F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* (2013).
- ALBERTAZZI P, PURDIE D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 42 (2002) 173-85.
- MOREIRA A, SILVA A, SANTOS M, SARDÃO V. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2014; 143: 61-71.
- DUNCAN A, PHIPPS W, KURZER M. Phyto-oestrogens. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* Vol. 17, No. 2, pp. 253-271, 2003.
- PITKIN J. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Menopause International* 2012; 18: 20-27. DOI: 10.1258/mi.2012.012001.
- KUIPER G Y COLS. Interaction of Estrogenic Chemicals and Phytoestrogens with Estrogen Receptor β . *Endo* 1998, Vol 139, No 10, pp. 4252-4263.
- EICHHOLZ A, MAHAVNI V, SOOD A. Allopathic and complementary alternatives to hormone replacement therapy. *Expert Opin Pharmacother* 2002; 3(7): 949-955.
- BECK V Y COLS. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progesterin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 2003; 84: 259-268.
- AZOULAY C. Ménopause en 2004: le «traitement hormonal substitutif» n'est plus ce qu'il était. *La revue de médecine interne* 2004; 25: 806-815.
- MCGARVEY C Y COLS. Phytoestrogens and Gonadotropin-Releasing Hormone Pulse Generator Activity and Pituitary Luteinizing Hormone Release in the Rat. *Endo* 2001, Vol. 142, No. 3, pp. 1202-1208.
- COS P Y COLS. Phytoestrogens: Recent developments. *Planta Med* 2003; 69: 589-599.
- CHIECHI L Y COLS. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas* 2003; 45: 241-246.
- JULIA M, HIDALGO-MORA J, GURREA M. Phytotherapy as alternative to hormone replacement therapy. *Frontiers in Bioscience* S3, 191-204, January 1, 2011.
- ANDRIKOULA M, PRELEVIC G. Menopausal hot flushes revisited. *Climacteric* 2009; 12: 3-15.
- TEMPFER Y COLS. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertility and Sterility* Vol. 87, No. 6, June 2007, pp. 1243-1249.
- SASSARINI J, LUMSDEN M. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause International* 2010; 16: 81-88. DOI: 10.1258/mi.2010.010007.

27. USUI T. Pharmaceutical Prospects of Phytoestrogens. *Endocrine Journal* 2006; 53(1): 7-20.
28. DODIN S, BLANCHET C, MARC I. Phytoestrogènes chez la femme ménopausée. *Medecine/sciences* 2003; 19: 1030-8.
29. TICE Y COLS. Phytoestrogens Supplements for the Treatment of Hot Flashes: The Isoflavone Clover Extract (ICE) Study. *JAMA* 2003; Vol 290, No. 2: 207-214.
30. WYLIE-ROSETT J. Menopause, micronutrients, and hormone therapy. *Am J Clin Nutr* 2005; 81(suppl): 1223S-31S.
31. LÓPEZ-BIEDMA A Y COLS. Phytoestrogen (+)-pinoresinol exerts antitumor activity in breast cancer cells with different oestrogen receptor statuses. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 2016; 16: 350.
32. LIU Y Y COLS. Genistein-induced differentiation of breast cancer stem/progenitor cells through a paracrine mechanism. *International Journal of Oncology* 2016; 48: 1063-1072.
33. FANG Y Y COLS. Quantitative phosphoproteomics reveals genistein as a modulator of cell cycle and DNA damage response pathways in triple-negative breast cancer cells. *International Journal of Oncology* 2016; 48: 1016-1028.
34. RIGALLI J Y COLS. The phytoestrogen genistein enhances multidrug resistance in breast cancer cell lines by transcriptional regulation of ABC transporters. *Cancer Letters* (2016).
35. BABER R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010; 66: 344-349.
36. CORNWELL T Y COLS. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004; 65: 995-1016.
37. LEE C Y COLS. Effect of oral phytoestrogen on androgenicity and insulin sensitivity in postmenopausal women. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2012; 14: 315-319.
38. CELEC P Y COLS. Endocrine and Cognitive Effects of Short-Time Soybean Consumption in Women. *Gynecol Obstet Invest* 2005; 59: 62-66.
39. ODLE B Y COLS. Genistein treatment improves fracture resistance in obese diabetic mice. *BMC Endocrine Disorders* 2017; 17: 1 DOI 10.1186/s12902-016-0144-4.
40. LAGARI V Y COLS. Phytoestrogens for menopausal bone loss and climacteric symptoms. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.12.002>.
41. DIJSSSELBLOEM N Y COLS. Soy isoflavone phyto-pharmaceuticals in interleukin-6 affections Multi-purpose nutraceuticals at the crossroad of hormone replacement, anti-cancer and anti-inflammatory therapy. *Biochemical Pharmacology* 2004; 68: 1171-1185.