





## ABSTRACT

*Background:* Climacteric is a period of transition to a non reproductive state of every woman's life characterized by the end of menstruation (event called menopause). In most cases, the hormonal changes that take place at this stage entail the appearance of a series of symptoms and pathological risks that affect women's health and quality of life. Although hormone replacement therapy is the treatment of choice for the clinical approach to climacteric, its multiple associated risks raise the need for new therapies. In this context, the use of isoflavones, a type of compounds derived from plants, is proposed as an alternative due to its estrogenic activity.

*Objectives:* The aim of this research is to carry out a critical systematic review of the available literature on the use of isoflavones for climacteric symptomatology.

*Methodology:* The search was conducted using the MEDLINE bibliographic database via PubMed from February 8th, 2022 to April 6th of the same year.

*Results:* The search strategy applied allowed the retrieval of a total amount of 212 references. 56 articles were finally selected for the development of this report, of which 26 were clinical trials. The outcomes obtained indicate that isoflavones are compounds with certain potential to reduce some of the clinical manifestations that can occur during climacteric state without apparent associated adverse events.

*Conclusions:* Isoflavones could be an important line of research for its future use as an alternative to hormone replacement therapy due to their benefits in the climacteric clinic. The need for a larger number of trials concerning their efficacy and safety is justified.

*Keywords:* menopause, climacteric, phytoestrogens, isoflavones

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. EL CLIMATERIO Y LA MENOPAUSIA

El climaterio es el período de vida de la mujer en el que ésta pasa de un estado de fertilidad a una incapacidad reproductiva. Durante esta etapa fisiológica, la función folicular ovárica disminuye hasta cesar por completo y, en consecuencia, se produce un descenso paulatino en la producción de hormonas sexuales femeninas (fundamentalmente de estrógenos). El climaterio comprende la menopausia y tres fases: la premenopausia, la perimenopausia y la postmenopausia <sup>(1,2)</sup>.

La supresión funcional definitiva del ovario que concluye de manera irrevocable con el fin del sangrado menstrual es lo que se conoce como “menopausia”. Se trata de un acontecimiento espontáneo cuando se debe al declive ovárico natural, siendo reconocido tras 12 meses de amenorrea consecutivos sin causa patológica o fisiológica alternativa evidente. Sin embargo, también puede tratarse de un suceso artificial como resultado de la extirpación de los ovarios o de la exposición a radiaciones y quimioterapia que destruyen las células germinales <sup>(3-5)</sup>.

La menopausia no aparece a una edad determinada, sino que varía de unas mujeres a otras, pero el intervalo de presentación se sitúa normalmente entre los 45 y 55 años, con un promedio de 51. Además, existen diversos factores que influyen en la edad de aparición de la menopausia: genéticos, étnicos, demográficos, ambientales y de estilo de vida (dieta, tabaquismo, actividad física), antecedentes reproductivos y menstruales (paridad, edad de la menarquía, duración de los ciclos) o el índice de masa corporal (IMC) <sup>(1,2,4,6,7)</sup>.

La premenopausia es el período climatérico previo a la menopausia (abarca entre 2 y 6 años antes) <sup>(3)</sup>, mientras que la postmenopausia es la etapa inmediatamente posterior al último sangrado menstrual que comprende hasta la senectud. Por otro lado, la perimenopausia es la fase del climaterio que oscila desde la aparición de los síntomas y signos asociados a la deficiencia hormonal hasta transcurridos 12 meses desde el último sangrado menstrual. Es en la

perimenopausia cuando la duración de los ciclos menstruales, así como la cantidad de flujo menstrual comienzan a ser irregulares <sup>(1)</sup>.

## 1.2. FISIOLÓGÍA DEL OVARIO

El ciclo menstrual se divide en tres fases (folicular, ovulatoria y lútea) y está regulado por el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal mediante un mecanismo endocrino de retroalimentación <sup>(1,4,5,8,9)</sup>.

El hipotálamo es el responsable de la producción de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH), la cual alcanza la hipófisis anterior estimulando en ella la liberación de dos gonadotropinas: la hormona folículo estimulante (FSH) y la lutenizante (LH). El incremento de ambas es lo que desencadena la ovulación.

Durante la etapa fértil de la mujer, los folículos ováricos son capaces de sintetizar las hormonas sexuales femeninas gracias a la acción de las gonadotropinas sobre ellos.

El ovario fabrica varios tipos de esteroides: estrógenos (estradiol, estrona y estriol), progesterona y andrógenos. La mayoría de los andrógenos producidos en el cuerpo de la mujer son posteriormente modificados para convertirse en estrógenos gracias a la acción de la aromatasa. Los estrógenos predominan en la fase folicular del ciclo ovárico y son los responsables del desarrollo del aparato genital femenino, siendo el estradiol (E2) el más importante de ellos. Por el contrario, en la fase lútea destaca la presencia de la progesterona, encargada de preparar al organismo para una posible gestación y la consiguiente lactancia. Gracias a la FSH, los folículos ováricos también se encargan de la producción y liberación de inhibina (hormona peptídica no esteroidea). Del mismo modo, las hormonas sexuales femeninas inhiben la secreción de gonadotropinas por retroalimentación negativa actuando sobre el sistema hipotálamo-pituitario cuando los niveles de esteroides son suficientes.

La mujer entra en la edad fértil (a partir del primer ciclo menstrual) con un número restringido de folículos ováricos. Esta cantidad va disminuyendo a lo largo de su período reproductivo hasta alcanzar la menopausia, cuando la dotación folicular es inferior a 1000 <sup>(6)</sup>.

Lo que sucede durante el climaterio es que el progresivo envejecimiento ovárico y la pérdida folicular frenan gradualmente la síntesis de estrógenos y progesterona. Llega un momento en el que esto conlleva el cese del ciclo menstrual y, en consecuencia, la amenorrea. Asimismo, la escasa cantidad de estas hormonas es insuficiente para inhibir el sistema hipotálamo-hipofisiario, produciéndose un incremento de FSH en sangre <sup>(1,4,5,8,9)</sup>. El nivel sérico de esta gonadotropina por encima de 35-40 UI/L es uno de los primeros indicativos observables de la menopausia y sirve para su diagnóstico <sup>(10)</sup>.

### 1.3. CLÍNICA ASOCIADA AL CLIMATERIO

El cese de la función gonadal y el consecuente cambio hormonal afectan a casi todo el organismo produciendo una serie de manifestaciones clínicas y exponiendo a la mujer a un riesgo de patologías crónicas a largo plazo. Cabe recalcar que no todas las mujeres en etapa climatérica padecen estos trastornos, al igual que, entre las que sí los presentan, éstos varían tanto en frecuencia e intensidad como en el momento de aparición <sup>(10)</sup>.

Para empezar, predomina la sintomatología vasomotora (SVM), como sofocos (que constituyen el principal síntoma climatérico), sudoración, palpitaciones, cefalea o vértigos, pues afectan aproximadamente al 75% de las mujeres <sup>(7,9,10)</sup>.

Las mujeres también pueden presentar síntomas psicológicos y humorales como resultado del cambio hormonal, tales como depresión, ansiedad, irritabilidad, estrés o déficit de concentración entre otros. Además, este estado hormonal también contribuye al deterioro cognitivo <sup>(7,9)</sup>.

Tanto los sofocos, como las alteraciones psicológicas contribuyen a la dificultad para dormir que sufren hasta el 46% de las mujeres <sup>(8-10)</sup>.

Del mismo modo, los síntomas urogenitales son también muy prevalentes y se deben a la atrofia uretral y vaginal consecuentes de la reducción de estrógenos circulantes <sup>(7)</sup>. Como resultado de la primera, se puede producir disuria, incontinencia urinaria o polaquiuria entre otros; mientras que la segunda puede ocasionar prurito, dispareunia o sequedad vaginal. Además, se puede producir un aumento del pH vaginal que promueve las infecciones urogenitales

(11). Los síntomas vaginales físicos, junto con la disminución de la libido y otros cambios psicológicos, afectan negativamente a la vida sexual de la mujer <sup>(8,9)</sup>.

El hipoestrogenismo también resulta estar implicado en los cambios metabólicos que afectan a las individuos durante esta fase, aumentando su vulnerabilidad frente a alteraciones en el metabolismo lipídico. Esto ocasiona un aumento y redistribución de la grasa corporal, así como pérdidas de masa muscular. Además, la acumulación de grasa en la zona abdominal incrementa el riesgo de insulinoresistencia que favorece el desarrollo de diabetes mellitus tipo 2 (DMT2). A su vez, estas alteraciones metabólicas favorecen, por consiguiente, la oncogénesis mamaria, ya que producen inflamación crónica y estrés oxidativo y alteran la expresión de adipocinas <sup>(8)</sup>.

Finalmente, las principales complicaciones resultantes del declive estrogénico que pueden experimentar las mujeres a largo plazo son la enfermedad cardiovascular y la osteoporosis. Ambas constituyen las principales causas de morbimortalidad en mujeres postmenopáusicas <sup>(12)</sup>.

Las alteraciones metabólicas que se producen en la perimenopausia están correlacionadas con la patología cardiovascular. Concretamente, uno de los principales factores de riesgo es el incremento del colesterol LDL-C y del colesterol total. Asimismo, los cambios en el patrón corporal, la diabetes y el síndrome metabólico, así como las alteraciones hemodinámicas debidas al déficit estrogénico contribuyen a la progresión de la cardiopatía <sup>(8)</sup>.

Por otro lado, los estrógenos tienen un papel importante en la regulación fisiológica del metabolismo óseo. En los últimos dos años de premenopausia (mayormente en el segundo) aumenta la tasa de recambio óseo y comienza a producirse una rápida pérdida del tejido, dado que la resorción es superior a la formación por la escasez hormonal. Esto persiste aproximadamente durante 5 años tras la menopausia, siendo más acentuado en los 2 primeros <sup>(13,14)</sup>. La pérdida ósea neta ocasiona daños en la macroestructura y la microestructura de los huesos, aumentando el riesgo de osteoporosis y, en consecuencia, de fracturas en los años posteriores <sup>(14,15)</sup>.

La sintomatología asociada al climaterio disminuye drásticamente la calidad de vida de las mujeres, por ello en ginecología resulta de gran importancia su abordaje.

#### 1.4. TRATAMIENTOS PARA LA MENOPAUSIA

La Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) o Terapia de Sustitución Hormonal (TSH) consiste en el uso terapéutico de hormonas para aliviar los efectos provocados por la deficiencia hormonal. Este tratamiento se puede emplear para abordar la sintomatología de la menopausia, así como para prevenir sus posibles complicaciones a largo plazo.

Aunque inicialmente la TRH fue aprobada exclusivamente para tratar síntomas como los sofocos, posteriores estudios observacionales respaldaron que ofrecía beneficios en la prevención de enfermedades crónicas. No obstante, los efectos producidos por la terapia hormonal para la menopausia han sido un tema controvertido durante años a falta de una base científica evidente <sup>(16,17)</sup>.

La opinión pública se vio negativamente influenciada debido a los informes divulgados en 2002 por la *Women's Health Initiative (WHI)*. Este estudio afirmaba que la TRH provocaba más efectos perjudiciales que beneficiosos en general, sin tener en cuenta ciertos aspectos importantes como la edad o el estado de salud de la mujer, lo cual produjo un claro declive en el uso de la TRH en los años subsiguientes. Desde entonces, los métodos y resultados de la *WHI* han estado sujetos a debate y se han continuado realizando ensayos sobre la TSH <sup>(16–18)</sup>.

Actualmente, la TSH consiste en una combinación de estrógeno y progestina que se puede administrar de manera continua o secuencial, mediante diversas formas galénicas de acción sistémica o local. Debe ser un tratamiento individualizado que se recomiende tras una evaluación positiva de los beneficios y riesgos para la paciente en particular. A su vez, la Administración de Alimentos y Medicamentos (*FDA*, por sus siglas en inglés) sugiere reducir tanto la dosis como la duración del tratamiento a lo mínimo posible.



Por otro lado, el uso aislado de estrógenos se limita exclusivamente a mujeres que han sido sometidas a histerectomía, ya que sin un compuesto progestágeno, aumenta el riesgo de adenocarcinoma e hiperplasia endometrial <sup>(8)</sup>.

Hoy por hoy, la TRH es el tratamiento que ha demostrado mayor efectividad para el abordaje de los principales síntomas que se producen en el período climatérico y que empeoran la calidad de vida de las mujeres <sup>(17,19)</sup>. Además, se ha demostrado su eficacia frente a la osteoporosis, favoreciendo la prevención de fracturas <sup>(8)</sup>. Sin embargo, la terapia combinada de estrógenos y progestágenos de larga duración incrementa el riesgo de cáncer de mama (a partir de los 5 años de exposición) y de ovario (a partir del décimo año de tratamiento). Además, la TRH no protege frente a la enfermedad cardiovascular e incluso incrementa el riesgo de tromboembolismo venoso, accidente isquémico cerebral e infarto de miocardio.

Una alternativa a la TRH tradicional es la terapia hormonal bioidéntica (THB). Ésta se basa en el uso de hormonas bioidénticas, las cuales se sintetizan a partir de compuestos vegetales y presentan una estructura molecular idéntica a las hormonas que produce el organismo. No obstante, los productos que contienen hormonas bioidénticas no están aprobados por la FDA y tampoco hay estudios científicos que demuestren que la THB sea más eficaz y segura que la terapia hormonal convencional <sup>(19)</sup>.

Otro de los tratamientos hormonales es el ospemifeno, que es un modulador selectivo de los receptores de estrógeno (*SERM*) sintético no esteroideo aprobado para el tratamiento de los síntomas genitales en mujeres no aptas para recibir TSH.

Por otra parte, algunos fármacos antidepresivos y anticonvulsivos han demostrado cierta eficacia para el alivio de los síntomas vasomotores y de las alteraciones del sueño y del humor, aunque en menor medida que la TRH. Entre ellos encontramos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como fluoxetina y paroxetina; inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), como venlafaxina y desvenlafaxina, y gabapentinoides, como gabapentina y pregabailina.

La prevención de complicaciones óseas también se puede abordar con tratamientos no hormonales: algunos bifosfonatos y fármacos *SERM*, así como un adecuado aporte de calcio y vitamina D han demostrado reducir notablemente el riesgo de fractura osteoporótica en las mujeres postmenopáusicas <sup>(8)</sup>.

Por último, también existen métodos alternativos y complementarios naturales para aliviar los síntomas de la menopausia, como los fitoestrógenos.

### 1.5. FITOESTRÓGENOS

Los fitoestrógenos son sustancias químicas de origen vegetal capaces de reproducir o modular la actividad estrogénica <sup>(20)</sup>. Además, tienen poder antioxidante, antitumoral y antiangiogénico.

Debido a su capacidad estrogénica, se proponen estos compuestos para el tratamiento de las afecciones debidas al déficit hormonal ocasionado en la menopausia.

Se han descrito y clasificado gran cantidad de fitoestrógenos entre los que se distinguen las isoflavonas, cumestanos, lignanos y estilbenos <sup>(15,20,21)</sup>, siendo las primeras las más estudiadas y sugeridas como sustitutas de la TRH <sup>(3,20)</sup>.

Las personas incorporan los fitoestrógenos a través de la dieta, ya que estos compuestos se encuentran en numerosos alimentos. No obstante, los fitoestrógenos no se consideran nutrientes como tal, pues carecen de función biológica esencial y su déficit no produce alteraciones en el organismo <sup>(22)</sup>. Concretamente, las isoflavonas predominan en la familia de las leguminosas, principalmente en la especie *Glycine max*, una planta de origen asiático comúnmente conocida como soja. Las principales isoflavonas de soja son la daidzeína y la genisteína. Otra planta rica en isoflavonas es el trébol rojo, en el cual abundan la biochanina A y la formononetina <sup>(20)</sup>.

El aporte de fitoestrógenos en la dieta occidental es insuficiente para observar beneficio alguno sobre el estado de salud de la mujer. A diferencia de esto, el régimen alimenticio de las poblaciones orientales incluye un elevado consumo diario de isoflavonas <sup>(4)</sup> (entorno a 25-50 mg/día en países asiáticos <sup>(23,24)</sup> frente a 2 mg/día en los occidentales <sup>(13,24)</sup>). En relación con esta diferencia, se ha

comprobado que las mujeres asiáticas, especialmente las japonesas, presentan menos síntomas climatéricos cuando alcanzan este período vital <sup>(20)</sup>.

## 1.6. ANTECEDENTES

Actualmente, no hay tratamientos médicos específicos que sean altamente eficaces y seguros para aliviar las afecciones que padecen las mujeres como consecuencia del declive estrogénico que tiene lugar en el climaterio. La terapia que ha demostrado mayor eficacia y, hoy en día, es de elección es la hormonal. Sin embargo, la morbilidad constatada asociada a la TRH, así como las preocupaciones de las pacientes respecto a los efectos adversos que derivan de ésta, precisan la existencia de alternativas terapéuticas no hormonales para las mujeres que lo requieran.

La menor incidencia de síntomas relacionados con la menopausia en las mujeres asiáticas y el creciente interés por los compuestos naturales ha llevado al estudio de las isoflavonas como posible alternativa a la terapia de sustitución hormonal. Asimismo, el consiguiente hallazgo de la actividad estrogénica, así como la seguridad que presentan estas sustancias, fomenta su postulación para aliviar los trastornos asociados al climaterio.

Aun así, todavía no se ha demostrado su eficacia de propiedad absoluta y tampoco existen indicaciones médicas acerca de ellas.

## 2. OBJETIVOS

Considerando los antecedentes expuestos precedentemente, se proponen los siguientes objetivos.

La principal finalidad de este trabajo consiste en realizar una revisión bibliográfica de la literatura científica recuperada acerca de las isoflavonas y su efecto en la clínica del climaterio y la menopausia, examinando cómo afectan a cada uno de los principales síntomas y complicaciones de manera individual.

Adicionalmente, como objetivos secundarios se pretende exponer determinados aspectos importantes de estas sustancias tales como su estructura, su mecanismo de acción y su incidencia de efectos adversos.

### 3. MATERIAL Y MÉTODOS

El presente trabajo consiste en un estudio descriptivo transversal y un análisis crítico de la literatura recuperada mediante una revisión sistemática. Para ello, se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos biomédica *MEDLINE* vía *PubMed*. Ésta comenzó el 8 de febrero de 2022 y concluyó el 6 de abril del mismo año.

Para poder realizar la búsqueda, se emplearon determinadas palabras clave en calidad de descriptores. Así, empleando un lenguaje unívoco se evitaron las posibles confusiones y se logró focalizar los resultados en aquellos que eran de interés. Para establecer los descriptores, se realizó una consulta por índice permutado en español en la base de datos Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS). Esta consulta proporcionó los términos en inglés, denominados *Medical Subject Headings (MeSH)*.

Una vez obtenidos los términos *MeSH*, éstos se emplearon para realizar la búsqueda en *MEDLINE*. La estrategia integró el operador booleano *OR* para ampliar la búsqueda y recuperar artículos que contuviesen indistintamente alguno de los términos separados este operador. Además, para acotar la búsqueda, se empleó el operador booleano *AND*, obteniendo así solo resultados que incluyesen todos los términos separados por este operador.

La ecuación de búsqueda empleada fue la siguiente: (“*Climacteric*”[*MeSH Terms*] OR “*Menopause*”[*MeSH Terms*] OR “*Postmenopause*”[*MeSH Terms*] OR “*Perimenopause*”[*MeSH Terms*]) AND “*Isoflavones*”[*MeSH Terms*]

Con ella se obtuvieron 995 artículos, por lo que surgió la necesidad de restringir la búsqueda mediante ciertos criterios de exclusión. En primer lugar, se descartaron los artículos con fecha anterior al 2013, con el fin de analizar solo aquellos más recientes. Asimismo, se redujo la búsqueda a publicaciones escritas en inglés, por ser el idioma vehicular de la ciencia, o español. Por último, se hizo uso de los filtros *humans* y *female* para limitar los resultados exclusivamente a estudios realizados en mujeres de la especie humana.

Por consiguiente, los principales resultados empleados para el desarrollo del trabajo se obtuvieron a partir de la fórmula: ((“*Climacteric*”[*MeSH Terms*] OR

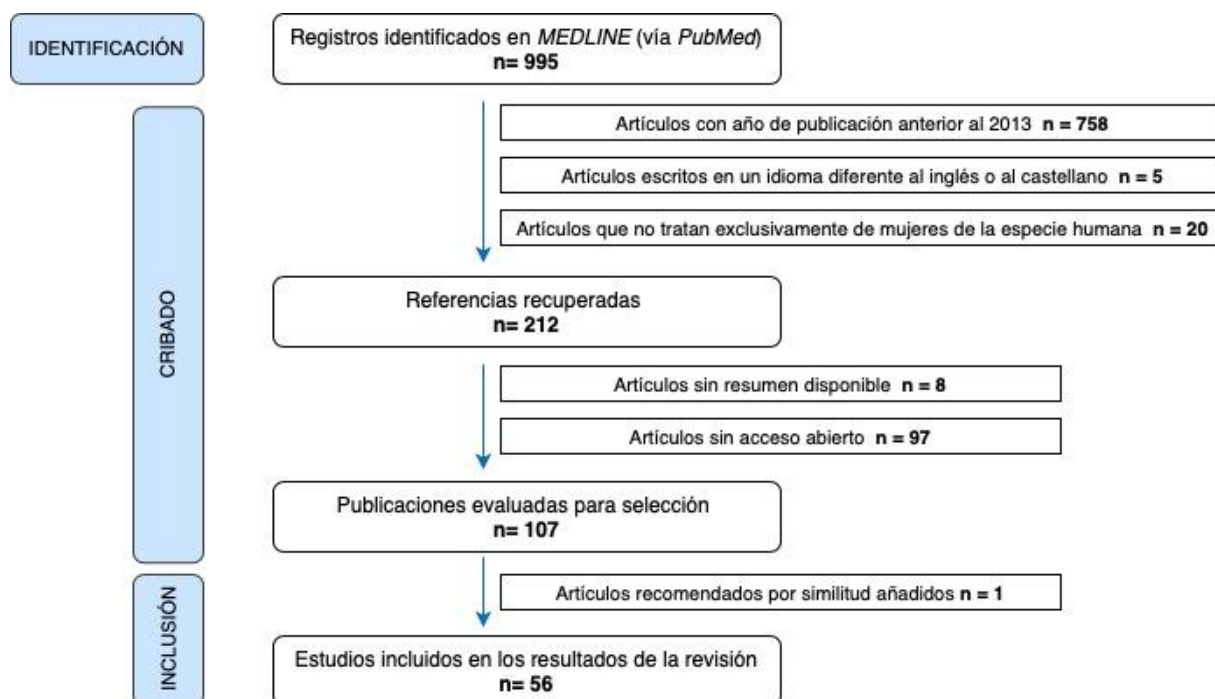
“Menopause”[MeSH Terms] OR “Postmenopause”[MeSH Terms] OR “Perimenopause”[MeSH Terms]) AND “Isoflavones”[MeSH Terms]) AND ((humans[Filter]) AND (female[Filter]) AND (english[Filter] OR spanish [Filter]) AND (2013:2022[pdat])

Con ésta, se recuperó una totalidad de 212 artículos. Sin embargo, se omitieron aquellos a los que no se tenía acceso gratuito.

Inicialmente, los resultados fueron evaluados según su título o resumen, descartando aquellos que carecían de resumen o que no se centraban en el tema principal de nuestra revisión. A continuación, se excluyeron los estudios que evaluaban a mujeres en estado climatérico que además presentaban alguna patología previa no asociada o no derivada de la menopausia. Asimismo, se desestimaron los que empleaban terapias combinadas de fitoestrógenos con otros métodos de intervención. Por último, se incluyó un artículo recomendado por similitud que no se incluía en la búsqueda pero que era de interés para el trabajo.

Finalmente, se seleccionaron 56 artículos para el desarrollo de esta revisión bibliográfica, de los cuales 26 eran artículos originales de ensayos clínicos (EC).

**Figura 1:** Diagrama de flujo de la identificación y selección de los estudios



Al margen de la estrategia de búsqueda comentada, cabe destacar que, para completar correctamente el trabajo, se realizaron diversas consultas en las páginas web de las siguientes instituciones: *International Menopause Society (IMS)*, disponible en <https://www.imsociety.org>; *American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG)*, <https://www.acog.org>; *American Cancer Society (ACS)*, <https://www.cancer.org>; *National Cancer Institute (NCI)*, <https://www.cancer.gov> y Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), <https://www.aemps.gob.es>.

En último lugar, se realizó una evaluación de la calidad metodológica de los ensayos clínicos seleccionados para el desarrollo de la presente revisión sistemática, empleando para ello a la escala Jadad <sup>(25)</sup>. Este sistema permite calificar los ensayos clínicos en base a tres criterios, concediéndoles una puntuación final en un margen de 0 a 5.

Lo primero que se valora es la aleatorización del ensayo: si es mencionada, se le confiere un punto. Si además, el método de aleatorización es adecuado, se le concede un punto adicional; sin embargo, si es inapropiado, se quita un punto. El segundo criterio a ponderar es el método de doble ciego, otorgando un punto al EC si es empleado. Al igual que sucede con la aleatorización, si este sistema es apropiado se suma otro punto, pero si no lo es, se le resta. Por último, se añade otro punto si se realiza un seguimiento de todos los individuos que participaron en el ensayo hasta la finalización del mismo. Este último punto se mantiene en caso de abandono del experimento por parte de algún paciente, siempre y cuando dicha retirada esté descrita en el mismo.

## 4. RESULTADOS Y DESARROLLO

### 4.1. ISOFLAVONAS

Las isoflavonas son un amplio grupo de flavonoides que se encuentran en las plantas en forma de azúcares conjugados. Se originan a través del metabolismo secundario vegetal, concretamente, mediante las rutas biosintéticas del ácido shikímico y de los policétidos. En el organismo, los precursores son hidrolizados por enzimas del tracto gastrointestinal que eliminan la porción glicosídica,

permitiendo así su absorción en el organismo. Las principales agliconas que encontramos en humanos tras el consumo de productos ricos en isoflavonas son la genisteína y la daidzeína.

Asimismo, las bacterias de la flora intestinal humana promueven la conversión de estas formas resultantes en otros compuestos: la daidzeína se puede metabolizar a equol y O-desmetilangolesina (O-DMA), mientras que la genisteína se puede convertir en 6-hidroxi-O-desmetilangolesina (6-hidroxi-O-DMA). Si bien la O-DMA es una molécula inactiva, el equol por el contrario manifiesta mayor actividad estrogénica que el propio precursor. De esta manera, la daidzeína y sus dos metabolitos, así como la genisteína son los fitoestrógenos más detectados en orina y sangre humana.

Las isoflavonas están sometidas a un importante metabolismo de primer paso hepático. Asimismo, los diversos factores que pueden afectar a la microbiota intestinal también influyen en la degradación de los precursores (como el uso de antibióticos o la presencia de alguna patología) <sup>(15,20)</sup>.

Por consiguiente, la biodisponibilidad de las isoflavonas es baja <sup>(20)</sup> y resulta complicado estimar una dosis efectiva de ingesta diaria, pues depende de la microflora intestinal de cada individuo <sup>(26)</sup>.

Sin embargo, la biodisponibilidad de estos compuestos se puede aumentar administrándolos directamente en forma de agliconas, pues se reduce su peso molecular y se incrementa su hidrofilia. Por tanto, resulta de interés eliminar la porción azucarada para así mejorar su absorción y potenciar su acción <sup>(27)</sup>.

Centrándonos particularmente en el equol, cabe recalcar que es un compuesto quiral cuyo isómero con capacidad estrogénica es el S-(-)-equol <sup>(28)</sup>. Además, existe una gran variabilidad interindividual en la producción de este metabolito <sup>(15,20)</sup>, ya que gran cantidad de individuos carecen de las bacterias intestinales necesarias para su producción <sup>(26)</sup>. Se sintetiza en el 50% de los asiáticos y en tan solo un 25% de personas de distinto origen <sup>(28)</sup>. Así pues, es un metabolito ausente en gran parte de la población, la cual es clasificada como “no productores de equol” <sup>(15,20)</sup>. Debido a que el S-equol es una de las isoflavonas con mayor actividad estrogénica, se postula que los individuos que

poseen la capacidad de producir este compuesto son los que obtienen un mayor beneficio del consumo soja <sup>(28)</sup>.

Como se ha expuesto con anterioridad, no todas las poblaciones consumen una cantidad diaria de fitoestrógenos suficiente como para obtener efectos beneficiosos en la salud y combatir los síntomas de la menopausia. Por ello, existen productos de suplementación a base de fitoestrógenos para su uso terapéutico. La Gineseda, por ejemplo, es un complemento alimenticio con extractos de soja, lúpulo, salvia y aceite de onagra mayormente rico en isoflavonas.

#### 4.2. ACTIVIDAD ESTROGÉNICA DE LAS ISOFLAVONAS

Los estrógenos que produce el cuerpo humano se unen al dominio de unión ligando (LBD) de los receptores estrogénicos (ER) en condiciones fisiológicas para ejercer su acción en el organismo. Estos receptores son proteínas que, tras su unión al ligando, sufren un cambio conformacional produciendo un efecto que dependerá de su localización en la célula. Los receptores estrogénicos ubicados en el núcleo ejercen una acción genómica sobre el ADN celular regulando la transcripción de ciertos genes diana. Por otra parte, el receptor de estrógeno acoplado a proteínas G se sitúa en la membrana celular y provoca un efecto no genómico mucho más rápido mediante diversos mecanismos de transducción de señales <sup>(4,20,29)</sup>.

Existen fundamentalmente dos receptores estrogénicos nucleares: el  $\alpha$  (ER $\alpha$ ) y el  $\beta$  (ER $\beta$ ). Estos subtipos se expresan en una gran variedad de zonas del cuerpo y, por ende, su función difiere dependiendo del tejido donde se encuentren. En la mujer, el receptor estrogénico  $\alpha$  predomina en la glándula mamaria y en el útero, mientras que el  $\beta$  prevalece en tejidos no relacionados con el sistema reproductor (como el esquelético). Además, ambos se expresan significativamente en el sistema cardiovascular y en el sistema nervioso central (SNC) <sup>(4,20,22,29)</sup>.

A su vez, se ha comprobado que la activación de ER $\alpha$  y ER $\beta$  en un mismo tejido puede conducir a distintos resultados, incluso opuestos. En el tejido de la

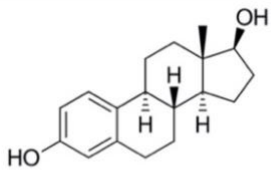
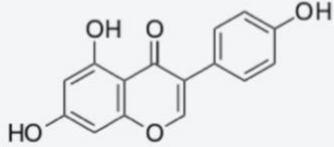
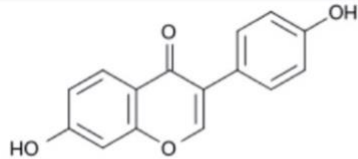
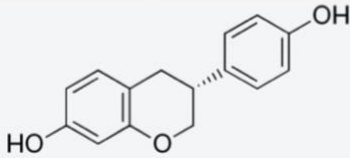


glándula mamaria, por ejemplo, la estimulación del receptor  $\alpha$  contribuye al crecimiento celular normal, pero también se relaciona con su proliferación tumoral; mientras que, al inducir la expresión de  $\beta$ , se frena dicho desarrollo (22,28). Esto se debe a que ER $\alpha$  y ER $\beta$  no promueven la expresión de los mismos genes (29) y explica por qué una misma molécula puede producir diversos efectos en un mismo tejido (22).

Por otro lado, el receptor estrogénico  $\beta$  presenta un bolsillo hidrofóbico de menor tamaño que el  $\alpha$ . Esta diferencia estructural justifica las diferencias de afinidad que existen entre ambos por sus ligandos (29).

Los fitoestrógenos son compuestos polifenólicos no esteroideos que presentan una analogía estructural con los estrógenos que fabrica el sistema endocrino humano, especialmente con el 17- $\beta$ -estradiol. En concreto, las isoflavonas son formas isoméricas de los flavonoides cuya característica diferencial es que presentan un benceno en la posición 3 del anillo de benzopirano, por lo tanto, son 3-fenilcromonas. Su similitud con el E2 les permite unirse competitivamente a los ER en el organismo, dotándoles de cierta capacidad estrogénica y antiestrogénica (4,15,22,29).

**Tabla 1:** Estructuras moleculares del estradiol y las principales isoflavonas

|             |                         |  |
|-------------|-------------------------|--|
| ESTRÓGENO   | 17- $\beta$ - estradiol |  |
| ISOFLAVONAS | Genisteína              |  |
|             | Daidzeína               |  |
|             | Equol                   |  |

El estradiol es la molécula más eficaz para acoplarse a los receptores estrogénicos nucleares y lo hace con una afinidad comparable para ambos subtipos <sup>(4,20,22)</sup>.

Respecto a las isoflavonas, la genisteína resulta ser la de mayor afinidad de unión para el receptor estrogénico nuclear  $\beta$ , pues es la de menor valor  $EC_{50}$ . Es decir, la concentración de genisteína necesaria para obtener la mitad de la respuesta máxima tras su unión a los receptores es menor que la de cualquier otra isoflavona. Sin embargo, para el receptor  $\alpha$ , el equol resulta ser el más afín <sup>(20)</sup>. Asimismo, se ha demostrado que los fitoestrógenos en general manifiestan valores superiores de  $EC_{50}$  y de  $IC_{50}$  para el subtipo  $\alpha$  <sup>(22)</sup>. Esto significa que se necesita una mayor concentración de fitoestrógenos tanto para activar el  $ER\alpha$ , como para inhibir la mitad de la acción estrogénica normal sobre los mismos en comparación con los receptores  $\beta$ . En pocas palabras, esto evidencia que los fitoestrógenos se unen de manera preferente a los  $ER\beta$  <sup>(4,22)</sup>.

En definitiva, la actividad de los fitoestrógenos está supeditada, en primer lugar, al tejido diana y a los subtipos de ER que se expresan en él, ya que su efecto será mayor en aquellos en los que  $ER\beta$  se exprese más. También depende del estado del receptor y de los niveles coetáneos de estrógeno, puesto que compiten con ellos por unirse al dominio de unión al ligando del receptor <sup>(29)</sup>. Del mismo modo, la acción de las isoflavonas en el organismo también dependerá de la concentración que alcancen en él. La genisteína, por ejemplo, se une a los receptores estrogénicos produciendo un efecto agonista a concentraciones inferiores a 10  $\mu M$ . Sin embargo, en cantidades superiores, la misma sustancia actúa como antagonista <sup>(4)</sup>.

Paralelamente, las isoflavonas son capaces de inhibir la aromatasa, enzima encargada de catalizar la conversión de los andrógenos en estrógenos. Elevados niveles de aromatasa se relacionan con riesgo oncológico. La acción inhibitoria de esta enzima por parte de los fitoestrógenos contribuye en su actuación como compuestos antitumorales. Asimismo, su capacidad de reducción de radicales libres y de quelación de metales les otorga cierto poder antioxidante.

### 4.3. RESULTADOS CLÍNICOS

A continuación, se exponen, por grupos de síntomas y problemas de salud, los resultados clínicos hallados tras la una minuciosa revisión de los artículos finalmente seleccionados.

#### SÍNTOMAS VASOMOTORES

A pesar de que el mecanismo todavía no ha sido descrito, algunas revisiones sistemáticas exponen que las isoflavonas son prometedoras como alternativa terapéutica para mitigar los síntomas vasomotores que se dan en gran cantidad de mujeres en período climatérico, especialmente para atenuar la intensidad y la frecuencia de los sofocos <sup>(4,15,30)</sup>. Sin embargo, otras manifiestan que la evidencia de que estas sustancias sean realmente efectivas para el abordaje de la SVM todavía no es concluyente <sup>(28,31,32)</sup>. A continuación, se describen los resultados de los ensayos clínicos referentes a este tema que se han evaluado.

El primer ensayo clínico estudiado <sup>(33)</sup> comprobó que, a dosis de 100 y 200 mg diarios, las isoflavonas reducían significativamente la intensidad de los sofocos, especialmente nocturnos, en comparación con cantidades más bajas (33-66 mg) o placebo. Además, determinó que, a estas dosis, las mujeres productoras de equol experimentaban episodios de menor intensidad que las no productoras.

Otro ensayo controlado aleatorizado (ECA) <sup>(26)</sup> empleó un producto oral a base de fitoestrógenos que contenía 80 mg de isoflavonas puras y 10 mg de equol, además de 25 mg de resveratrol (un fitoestrógeno de la familia de los estilbenos). Este producto produjo una drástica reducción de los sofocos y los sudores en comparación con el grupo placebo tras 3 meses de tratamiento.

Un estudio posterior hizo uso de una formulación oral de genisteína, daidzeína y S-equol denominada “*phytoSERM*”. En los resultados de la fase 1b/2a del ensayo <sup>(34)</sup> no se describe mejoría alguna en la sintomatología vasomotora. Sin embargo, el estudio retrospectivo del mismo <sup>(35)</sup> demostró la eficacia de este complejo de isoflavonas en la reducción de la frecuencia de los sofocos.

Asimismo, una dosis aislada de 54 mg/día de genisteína oral también ha resultado ser efectiva en la reducción de los sofocos en mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico (consecuente del estado hormonal) como se demostró en otro estudio <sup>(36)</sup>.

Dos ensayos clínicos controlaron la evolución de la SVM en 12 semanas empleando para ello bebidas de soja como intervención. Se determinó que 500 mL/día de ViveSoy® <sup>(37)</sup> y 350 mL/día de Alpro® <sup>(23)</sup>, que aportaban 50 mg y 35 mg diarios de isoflavonas respectivamente, minimizaban la presencia de estos síntomas.

No obstante, un ECA llevado a cabo en mujeres indias <sup>(38)</sup> estableció que, a pesar de que la suplementación con isoflavonas producía una disminución en la frecuencia de los sofocos, ésta era poco significativa en comparación con la que se logra mediante una terapia estrogénica. Del mismo modo, Imhof M. et al <sup>(39)</sup> coincidieron en que la mejora de estos síntomas con isoflavonas (en este caso, 100 mg/día) era muy reducida.

Por otro lado, también se revisaron tres metaanálisis de ECAs. Dos de ellos <sup>(40,41)</sup> analizaron los efectos del trébol rojo, concluyendo que producían reducciones moderadas, pero considerables en la frecuencia de los sofocos. El otro <sup>(42)</sup> se centró en el estudio del equol, constatando un descenso estadísticamente significativo en el número de episodios tras la suplementación con éste o con su precursor. En este último, la administración de daidzeína permitió corroborar que la mejoría de los síntomas era superior en las individuos productoras de equol.

## ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

La intervención de las isoflavonas sobre los factores del sueño, la cognición, el humor y determinados estados psicológicos se plantea porque la activación de los ERβ en el sistema nervioso central promueve la neuroprotección <sup>(34)</sup>.

De la totalidad de referencias seleccionadas para esta revisión, 5 artículos hacen referencia a los trastornos relacionados con el SNC que pueden padecer las mujeres como consecuencia del declive hormonal en el climaterio.

Primeramente, el tratamiento con el producto de equol, agliconas de isoflavonas y resveratrol <sup>(26)</sup> permitió observar un descenso en el número de participantes con síntomas depresivos y ansiedad, así como un incremento del interés en las actividades laborales. Además, se advirtió una notable mejoría de la calidad del sueño.

Hirose A. et al <sup>(43)</sup> verificaron una fructífera reducción de la depresión y el insomnio en las mujeres japonesas tras una exposición a isoflavonas puras vía oral a una dosis de 25 mg/día durante 2 meses.

Al igual que sucede con la SVM, la fase 1b/2a del ensayo con “*phytoSERM*”, no mostró mejoras en la función cognitiva <sup>(34)</sup>. En cambio, el análisis retrospectivo publicado en 2020 <sup>(35)</sup> sugirió que una dosis de 50 mg/día de esta preparación podía contribuir a mantener ciertos aspectos de la cognición, como el reconocimiento o el aprendizaje verbal.

Por el contrario, los ensayos clínicos cuya intervención se basa en bebidas de soja (ViveSoy® <sup>(37)</sup> y Alpro® <sup>(23)</sup>) no hallaron ningún tipo de repercusión sobre la salud mental ni la memoria.

## SINTOMATOLOGÍA UROGENITAL

Se han revisado tres ensayos controlados aleatorizados de doble ciego que estudiaron los efectos de diferentes preparaciones de isoflavonas sobre la sintomatología genital en mujeres postmenopáusicas tras 12 meses de administración.

En primer lugar, Davinelli S. et al <sup>(26)</sup> describieron una importante reducción de la sequedad vaginal y de los problemas sexuales gracias a la suplementación oral de fitoestrógenos empleada.

Otro ensayo <sup>(44)</sup> utilizó un gel vaginal con isoflavonas de soja al 4% con el que se logró una relevante disminución de la dispareunia, la sequedad y el pH vaginal de las participantes.

Por último, Sritonchai C. et al <sup>(45)</sup> hicieron uso de un gel vaginal de *Pueraria mirifica* al 5% que minimizó la prevalencia de vaginosis bacteriana, pero no se modificó el pH ni demás síntomas genitales.

Paralelamente, un ensayo de menor duración (6 meses) llevado a cabo en mujeres indias demostró que el tratamiento con isoflavonas produce una importante mejora de la salud vaginal <sup>(38)</sup>.

Las revisiones sistemáticas que abarcan un mayor número de ECAs que la que nos ocupa, indican que los compuestos con isoflavonas pueden calmar el prurito y la irritación <sup>(46)</sup>, además de los síntomas ya mencionados. Con estas sustancias se produce una mejora de la atrofia urogenital y la función sexual de las mujeres postmenopáusicas<sup>(11)</sup>. Asimismo, se determina que la administración tópica es mejor que la oral para aliviar la sintomatología vaginal <sup>(46)</sup>.

Por el contrario, no se detectaron cambios relevantes tras el consumo de isoflavonas respecto a la disuria o la incontinencia urinaria <sup>(45,47)</sup>, a excepción del ensayo clínico que empleó ViveSoy® <sup>(37)</sup>. En este último, se observó una reducción del 21,3% de los síntomas urogenitales.

## CÁNCER DE MAMA

Se plantea la acción antiproliferativa de las isoflavonas debido a que su unión a los receptores estrogénicos  $\beta$  del tejido mamario podría contrarrestar la progresión tumoral estimulada por los ER $\alpha$  <sup>(22,28,48)</sup>. Además, estas sustancias podrían interferir en el desarrollo neoplásico mediante mecanismos que no dependen del receptor estrogénico, tales como su poder antioxidante o su capacidad antiinflamatoria <sup>(49)</sup>. Como se ha comentado previamente, su potencial de inhibición de la aromatasa también le atribuye la función de anticancerígeno.

Sin embargo, los metaanálisis y las revisiones que se han estudiado señalan que no existe evidencia alguna de que las isoflavonas reduzcan el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas: ni los biomarcadores de inflamación, ni la densidad mamográfica se ven considerablemente modificados tras su administración <sup>(12,48-50)</sup>.

Pese a todo, un metaanálisis <sup>(51)</sup> indica que un consumo superior a 25 mg diarios de isoflavonas reduce el riesgo de cáncer mamario en mujeres asiáticas, sobre todo en aquellas que se encuentran en la postmenopausia. Aun así, éste coincide con los anteriores en que no se observan beneficios relacionados en las poblaciones occidentales.

## SÍNTOMAS CARDIOMETABÓLICOS

La intervención de las isoflavonas en el perfil lipídico se plantea por su actividad estrogénica. En este caso, la activación de los ER se traduce en una acción genómica que implica la transcripción de los genes que modulan la formación y la descomposición de los lípidos <sup>(12,52)</sup>.

En primer lugar, los ensayos que midieron los parámetros antropométricos <sup>(37,53,54)</sup>, no detectaron cambios apreciables en variables como el índice de masa corporal (IMC), el peso corporal o el porcentaje de grasa total. No obstante, Yoshikata R. et al <sup>(55)</sup> sí advirtieron una reducción de la grasa visceral, especialmente en las participantes productoras de equol.

Tampoco se observaron cambios significativos en los niveles de adipocitoquinas relacionadas con la obesidad (como adiponectina o leptina) tras una ingesta diaria de 50 mg durante 2 meses en el ECA llevado a cabo por Nadadur M. et al <sup>(56)</sup>.

Por otro lado, los niveles de glucosa se vieron reducidos en un ensayo clínico que empleó 66 mg de isoflavonas de soja <sup>(24)</sup>, pero no se modificaron en otro que empleó 63 mg de daidzeína <sup>(52)</sup>. Ambos tuvieron una duración de 6 meses y se llevaron a cabo en mujeres postmenopáusicas.

Tan solo un ensayo clínico de los revisados realizó mediciones de la insulina <sup>(24)</sup>, señalando una disminución de ésta en ayunas y de la resistencia tisular a la misma.

Respecto a los metaanálisis que abordan estos aspectos clínicos, uno de ellos <sup>(57)</sup> sostiene que las isoflavonas de soja logran una reducción considerable del peso corporal en las mujeres postmenopáusicas, especialmente a dosis bajas y en aquellas con un índice de masa corporal inferior a 30. Además, otro metaanálisis que estudia el efecto exclusivamente de la genisteína <sup>(58)</sup>, coincide con el anterior en que se logra una mejora de la resistencia a la insulina y en que se obtiene una mayor reducción de la glucosa en ayunas en comparación con el placebo.

En lo que se refiere a los parámetros lipídicos, la mayoría de los ECAs señalaron una importante reducción del LDL-C y del colesterol total <sup>(12,52,55,59)</sup>, a excepción de dos en los que no se percibieron modificaciones <sup>(24,37)</sup> y otro en el que se advirtió un ligero aumento del colesterol LDL, aunque apenas fue significativo <sup>(53)</sup>. Asimismo, se observaron disminuciones en los triglicéridos en dos ensayos <sup>(59,60)</sup>, aunque en uno de ellos <sup>(60)</sup> esto sucedió exclusivamente en mujeres productoras de equol con síndrome metabólico. Adicionalmente, Myasoedova V. et al <sup>(59)</sup> detectaron la inhibición en el progreso de placas ateroscleróticas gracias al preparado rico en isoflavonas que emplearon.

Del mismo modo, dos metaanálisis <sup>(61,62)</sup> afirman que las isoflavonas reducen notablemente el colesterol total. Además, uno de ellos <sup>(62)</sup> expone que las isoflavonas de soja aumentan el HDL y reducen el LDL-C y los triglicéridos de manera considerable, mejorando el perfil lipídico y favoreciendo la prevención de cardiopatías. Por el contrario, estos mismos parámetros obtienen modificaciones muy livianas cuando se emplean las isoflavonas de trébol rojo como intervención <sup>(61,63)</sup>.

En lo relativo a la función cardiovascular, De Gregorio C. et al <sup>(64)</sup> observaron una mejora en el tamaño y la función de la aurícula izquierda del corazón, así como en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Por otro lado, dos ensayos que midieron la presión arterial definieron valores reducidos tras la intervención <sup>(24,60)</sup>.

Por último, cabe destacar que varios de estos ensayos clínicos afirmaron que las isoflavonas ocasionaban un impacto positivo en el riesgo cardiovascular <sup>(12,52,59,60,64)</sup>. De hecho, en uno de ellos <sup>(24)</sup> se realizaron varios cálculos a través de los resultados obtenidos en los que establecieron reducciones en el riesgo de enfermedad coronaria, enfermedad cardiovascular, infarto de miocardio y deceso por enfermedad cardiovascular.

## OSTEOPOROSIS

La acción de las isoflavonas en la regulación del metabolismo óseo se postula porque su unión a los ER $\beta$  de este tejido estimula la diferenciación de los osteoblastos, al igual que hace el 17- $\beta$ -estradiol <sup>(14,27)</sup>. No obstante, se han



planteado otros mecanismos mediante los cuales podrían interferir en el remodelado óseo, aunque no han sido demostrados, como su posible intervención en el sistema RANK/RANKL/OPG (receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B/ ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa$  B/ osteoprogesterina) o en los receptores de vitamina D3 <sup>(14)</sup>. Entre otros, su poder antioxidante también se correlaciona con esta actividad <sup>(14,65)</sup>.

Las variables empleadas para analizar el efecto terapéutico de las isoflavonas sobre tejido óseo son la densidad mineral ósea (DMO) y los marcadores del metabolismo óseo. La mayoría de los estudios revisados miden directamente las variaciones en la DMO, a pesar de que son mucho más lentas, ya que pueden tardar de 2 a incluso 6 años en hacerse observables <sup>(66)</sup>.

Un ECA <sup>(67)</sup> llevado a cabo en mujeres premenopáusicas señaló que las isoflavonas interferían con el calcio sérico modificando la DMO del organismo. De manera que, si el calcio plasmático se hallaba a concentraciones fisiológicamente elevadas, las isoflavonas contribuían al incremento total de la DMO movilizándolo hacia el hueso. No obstante, en este ensayo no se reportaron variaciones concretas en la DMO de la cadera ni de la columna lumbar.

El estudio realizado por Greendale GA. et al <sup>(65)</sup> tampoco reveló impacto positivo alguno de las isoflavonas en la tasa de remodelado de la columna lumbar ni del cuello femoral de mujeres pre y perimenopáusicas. Si bien, sí se asociaron a un resultado perjudicial: las mujeres japonesas, a las que se les había dosificado una cantidad 25 veces superior que al resto de los sujetos, experimentaron una mayor tasa de pérdida de DMO.

Por el contrario, el metaanálisis ejecutado por Lambert M. et al <sup>(27)</sup> señala que las isoflavonas, especialmente las formas no glicosiladas, ejercen una acción antirresortiva en el cuello femoral y, ligeramente superior, en la columna lumbar de mujeres postmenopáusicas.

Un ensayo desarrollado en mujeres postmenopáusicas <sup>(66)</sup> también demostró que una dosis diaria de 105,23 mg isoflavonas de soja protegía frente a la pérdida de masa ósea en las zonas lumbar y femoral. A su vez, en esta prueba

se analizó la repercusión de la síntesis de equol sobre el hueso, pero no se observaron diferencias en los resultados entre las participantes productoras y las no productoras de este metabolito.

Dos de estos ensayos <sup>(66,67)</sup> sugieren que la genisteína es más eficaz que la daidzeína para la prevención de la resorción ósea excesiva.

Asimismo, varios estudios <sup>(66,68)</sup> han demostrado que la genisteína resulta ser más efectiva a dosis más bajas que altas. Una cantidad entorno a 50 mg/día logra aumentar la DMO de la columna lumbar y del cuello femoral en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis, reduciendo así su riesgo de fractura.

Cabe destacar que un ECA <sup>(12)</sup> detectó una interacción negativa entre la suplementación con isoflavonas (165 mg) y el ejercicio físico que supuso una reducción de la DMO de la cadera. Además, en este estudio tampoco se observa repercusión de las isoflavonas en la espina lumbar.

Por último, las isoflavonas de trébol rojo no han mostrado tener alcance significativo en la densidad mineral lumbar ni femoral <sup>(63)</sup>.

Al margen de lo anterior, también se revisaron artículos que analizaban los marcadores de remodelación ósea, pues éstos permiten verificar los cambios en un período de tiempo más breve (aproximadamente entre 3 y 6 meses). La piridinolina (PYD), la deoxipiridinolina (DPD) y el isómero beta del telopéptido carboxiterminal del colágeno I ( $\beta$ -CTX) son ejemplos de marcadores que revelan la actividad de resorción del tejido óseo. Por el contrario, la osteocalcina (OC), la fosfatasa alcalina ósea (*BAP*, por sus siglas en inglés) o el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) reflejan la génesis del mismo.

El metaanálisis llevado a cabo recientemente por Kanadys W et al <sup>(14)</sup> integra los últimos ECAs publicados que, cumpliendo determinados criterios de inclusión, evalúan los efectos de las isoflavonas sobre los marcadores de remodelación ósea en mujeres postmenopáusicas. Éste expone que las isoflavonas de soja parecen suscitar una modesta modificación de los niveles de marcadores de remodelación ósea. Estos compuestos producirían un ligero descenso medio de las cifras de PYD y DPD, así como un incremento apenas significativo de OC y *BAP*. Tampoco se expresan cambios estadísticamente

considerables en los marcadores  $\beta$ -CTX y P1NP. Sin embargo, el ECA llevado a cabo por Sathyapalan T. et al <sup>(13)</sup>, que además se incluye en este último metaanálisis, concluyó positivamente con reducciones que se expresaron como “*significativas*” en los marcadores de resorción  $\beta$ -CTX y formación P1NP tras un consumo diario de 66 mg de isoflavonas de soja durante 6 meses. Esto se traduce en una reducción en la tasa de recambio y señala un efecto positivo de las isoflavonas en el remodelado óseo. Del mismo modo, otro ECA <sup>(69)</sup> (incluido también en el mismo metaanálisis) señaló que los aumentos de OC y *BAP* observados con el consumo de 70 mg de isoflavonas fueron relevantes en comparación con el grupo al que se administró el placebo.

#### 4.4. EFECTOS ADVERSOS

Por lo que respecta a los efectos adversos, varios ensayos clínicos indicaron su ausencia <sup>(26,43,55,59,64)</sup>. Por otro lado, la mayoría de los eventos adversos reportados durante las pruebas no se asociaron con la administración de isoflavonas <sup>(12,23,34,38,39,52,54,63)</sup>.

Sin embargo, dos ECAs notificaron la incidencia de sangrado vaginal en un pequeño número de participantes, probablemente vinculado al consumo de estos fitoestrógenos <sup>(34,52,54)</sup>.

Satisfactoriamente, no se percibieron incrementos del grosor endometrial <sup>(12,38,39,44,45,63)</sup> ni se observaron mamografías anormales en las mujeres a las que se les solicitó dicha prueba tras el tratamiento con isoflavonas <sup>(12)</sup>. Pese a ello, un ECA detectó un engrosamiento considerable del epitelio vaginal <sup>(44)</sup>.

#### 4.5. CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS

En última instancia, se evaluó la calidad metodológica de los ensayos clínicos incluidos en la presente revisión. Para ello, se recurrió a la escala Jadad, que permite calificar los EC en base a determinados criterios y atribuirles una puntuación final en un intervalo de 0 a 5, tal y como se describe en el apartado de material y métodos.

**Tabla 2:** Evaluación de la calidad de los EC mediante la escala Jadad

| Ensayo clínico   | Aleatorización |           | Doble ciego |           | Seguimiento | Puntuación total |
|--|----------------|-----------|-------------|-----------|-------------|------------------|
|  | Empleada       | Apropiada | Empleado    | Apropiado |             |                  |
| Chilibeck PD. et al., 2013 <sup>(12)</sup>   | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Sathyapalan T. et al., 2017 <sup>(13)</sup><br>Sathyapalan T. et al., 2018 <sup>(24)</sup> | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Furlong ON. et al., 2020 <sup>(23)</sup>   | 1              | 1         | 0           | -         | 1           | 3                |
| Davinelli S. et al., 2017 <sup>(26)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Crawford SL. et al., 2013 <sup>(33)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Schneider LS. et al., 2019 <sup>(34)</sup>   | 1              | -         | 1           | 1         | 1           | 4                |
| Bitto A. et al., 2017 <sup>(36)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 0           | 4                |
| Tranche S. et al., 2016 <sup>(37)</sup>  | 1              | 1         | 0           | -         | 0           | 2                |
| Malik S. et al., 2016 <sup>(38)</sup>  | 1              | 1         | 0           | -         | 1           | 3                |
| Imhof M. et al., 2018 <sup>(39)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Hirose A. et al., 2016 <sup>(43)</sup>   | 1              | -         | 1           | 1         | 0           | 3                |
| Lima SM. et al., 2014 <sup>(44)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Sritonchai C. et al., 2020 <sup>(45)</sup>   | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Liu ZM. et al., 2014 <sup>(52)</sup><br>Liu ZM. et al., 2013 <sup>(54)</sup>               | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Engelbert AK. et al., 2016 <sup>(53)</sup>   | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Yoshikata R. et al., 2013 <sup>(55)</sup>  | 1              | 1         | 0           | -         | 1           | 3                |
| Nadadur M. et al., 2016 <sup>(56)</sup>  | 1              | -         | 0           | -         | 1           | 2                |
| Myasoedova VA. et al., 2016 <sup>(59)</sup>  | 1              | -         | 1           | 1         | 1           | 4                |
| Acharjee S. et al., 2015 <sup>(60)</sup>   | 1              | -         | 0           | -         | 0           | 1                |
| Clifton-Bligh PB. et al., 2015 <sup>(63)</sup>   | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| De Gregorio C. et al., 2017 <sup>(64)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 0           | 4                |
| Pawlowski J. et al., 2015 <sup>(66)</sup>  | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Nayeem F. et al., 2019 <sup>(67)</sup>   | 1              | 1         | 1           | 1         | 1           | 5                |
| Lee H. et al., 2017 <sup>(69)</sup>  | 1              | 1         | 1           | -         | 1           | 4                |

Las puntuaciones finales asignadas a los ensayos clínicos consultados para este trabajo oscilaron entre 1 y 5, con una media de 4,042. Se puede concluir que todos los EC analizados fueron aleatorizados y que el 70,83% de ellos eran de elevada calidad metodológica, puesto que 17 de los 24 obtuvieron calificaciones definitivas de 4 o 5 en la escala Jadad.

## 5. DISCUSIÓN

En primer lugar, los ensayos clínicos analizados sí demuestran la efectividad de las isoflavonas frente a la sintomatología vasomotora, en especial, en la atenuación de la intensidad y la frecuencia con la que se dan los sofocos

(principal afección climatérica). Sin embargo, sería necesario hallar el mecanismo exacto mediante el cual estas sustancias alivian dichas manifestaciones con el fin de fomentar su eficacia y utilidad.

Del mismo modo, los resultados indican que las isoflavonas son potenciales candidatas como alternativa a la TRH para paliar las principales alteraciones del SNC que se producen en la menopausia: trastornos del sueño, de la cognición y del estado mental.

Las isoflavonas también ponen de manifiesto su utilidad en el tratamiento de los síntomas genitales, puesto que logran una mejoría satisfactoria de la atrofia vaginal, lo cual fomenta consecuentemente la calidad de vida de las mujeres en estado postmenopáusico. Su mayor eficacia se ha demostrado en formulaciones de aplicación local, por lo que, en este caso resulta más interesante que la administración sistémica. Sin embargo, no se observa que estas sustancias tengan alguna acción que mejore la sintomatología urinaria, pero sería necesaria la realización de un ensayo clínico específico que obtuviese resultados concluyentes al respecto.

Por otra parte, a pesar de que los datos no muestren beneficios objetivos de las isoflavonas en la prevención del cáncer de mama, sus mecanismos de actuación sobre los factores tumorales mantienen la hipótesis de que podrían tener cierto efecto preventivo, especialmente a largo plazo. La principal razón que respalda este hecho es que sí se observe una disminución del riesgo oncológico exclusivamente en mujeres orientales <sup>(51)</sup>, ya que están expuestas a una dieta rica en isoflavonas desde edades tempranas. Además, el ECA de mayor duración incluido en las revisiones sistemáticas tuvo una duración de tan solo un año <sup>(48)</sup>. Por estas razones, sería interesante un estudio más longevo que evaluase la eficacia de estas sustancias frente al cáncer de mama incluyendo también a mujeres desde un estado no climatérico.

Prosiguiendo con los resultados de la sintomatología cardiometabólica, las isoflavonas no parecen demostrar efectos significativos en la reducción del peso corporal. No obstante, esto puede deberse a la corta duración de los ensayos clínicos <sup>(37,53,54)</sup>. Podría resultar que en estudios de mayor transcurso sí

observásemos una reducción de dicho patrón, probablemente como consecuencia de una mejoría de los demás parámetros del metabolismo. Asimismo, el ECA que mide este factor en mujeres japonesas es el único que señala una mejoría del mismo <sup>(55)</sup>. Esto apoya el hecho de que las isoflavonas podrían tener mayores beneficios si su administración se realizase desde la juventud, tal y como sucede en las poblaciones asiáticas.

Respecto a la incidencia en los niveles de glucosa, se observa que la daidzeína por sí sola no produce variaciones, mientras que las isoflavonas de soja sí. Esto podría tener relación con la obtención de equol, ya que el ensayo que emplea daidzeína no menciona en ningún momento si las participantes son o no productoras de este metabolito. Como se ha expuesto, el equol es mucho más activo que su precursor, por lo que observar ciertos efectos o no, puede estar íntimamente ligado con su conversión. Por el contrario, la genisteína (que forma parte de la soja) es la isoflavona de mayor actividad y su efecto es completamente independiente de la capacidad de producción del equol. Por tanto, podría ser que la acción de las isoflavonas sobre la sintomatología metabólica se debiese principalmente a la suplementación de genisteína y equol.

Por otra parte, parece que estos fitoestrógenos alcanzan resultados prometedores en el perfil lipídico. Se puede observar que, mayoritariamente, los compuestos a base de isoflavonas logran reducciones en el colesterol total, probablemente como consecuencia de los descensos que producen en el colesterol LDL. Además, estas mejoras también se observan fundamentalmente en perfiles lipídicos que parten de valores anormalmente elevados <sup>(52)</sup>. Esto se puede traducir en una menor incidencia de placas ateroscleróticas y, en consecuencia, de enfermedades cardiovasculares, especialmente en mujeres con un riesgo previo <sup>(52,64)</sup>.

Los efectos de las isoflavonas respecto a la prevención de afecciones osteoporóticas resultan ser los más incongruentes y, por lo tanto, es necesario profundizar en su estudio mediante nuevos ECAs. En cualquier caso, estos fitoestrógenos demuestran un ligero efecto positivo sobre los huesos a dosis moderadas, especialmente la aglicona de la genisteína. Parece ser que la acción

de estos fitoestrógenos está más enfocada a inhibir la resorción y preservar la DMO que a estimular la síntesis como tal. También se concluye que contribuyen a ralentizar la tasa de recambio óseo que aumenta en el período climatérico. Además, se puede observar que los resultados positivos de las isoflavonas sobre estructuras óseas concretas se obtienen en los ensayos realizados en mujeres postmenopáusicas, que es cuando se encuentran más dañadas.

Los datos parecen indicar que, a dosis relativamente altas, las isoflavonas no presentan beneficios frente a la osteoporosis, sino más bien todo lo contrario, especialmente en fases tempranas del climaterio. Esto podría deberse a que, en dicha etapa, hay una cantidad remanente de estrógenos. Un gran número de isoflavonas podría competir con éstos por su unión a los ER $\beta$ . De manera que, si consiguen desplazarlos, las isoflavonas ejercerían un efecto mucho menor que el que ofrece el ligando endógeno, reduciendo consecutivamente la DMO.

Por otra parte, que la genisteína sea la isoflavona más efectiva frente a las afecciones óseas puede relacionarse con el hecho de que no haya disparidad de resultados en el tejido óseo entre las individuos productoras y las no productoras de equol, ya que no está vinculada a la síntesis de este metabolito.

Respecto a los marcadores del metabolismo óseo, vemos que el metaanálisis estudiado <sup>(14)</sup> no revela efectos sustanciales de las isoflavonas sobre ellos, mientras que los ECAs revisados individualmente, que además se incluyen en el él, sí señalan sus resultados como relevantes. La disparidad en las conclusiones puede deberse a la heterogeneidad entre los ECAs seleccionados para el metaanálisis. Esto surge de la falta de un protocolo estandarizado sobre el tema, que hace que cada ensayo se realice de una manera diferente. Se incluyeron ECAs que emplearon distintas formulaciones de isoflavonas, dosificaciones que variaban de 30,9 a 300 mg diarios, un número desigual de participantes y seguimientos de diversa duración. En consecuencia, se analizan datos que en conjunto no muestran un valor estadístico relevante, pero que, si se examinan de manera individual sí parecen tener cierta trascendencia.

Por tanto, una vez constatada la ausencia de efectos perjudiciales en el hueso y viendo que su repercusión en él es más bien favorable, sería necesaria la

realización de un ensayo clínico con una estructura uniformizada para evaluar si realmente las isoflavonas producen un resultado beneficioso sobre el tejido óseo en las mujeres postmenopáusicas que las proteja frente al riesgo de osteoporosis y posibles fracturas. Lo ideal sería que dicho ensayo midiese tanto los marcadores de remodelación ósea a corto y largo plazo como la DMO transcurrido un mayor período de tiempo.

En general, podemos observar que las isoflavonas de soja muestran cierto potencial como tratamiento alternativo natural para los síntomas de la menopausia, especialmente la genisteína pura. Las isoflavonas de trébol rojo, sin embargo, no muestran a penas eficacia. Esto concuerda perfectamente con el hecho de que las isoflavonas intervengan en el manejo de la sintomatología climatórica mediante su actividad estrogénica, ya que la genisteína es la de mayor afinidad a los ER $\beta$ , mientras que la de la formononetina y la biochanina A, procedentes ambas del trébol rojo, es escasa.

Por último, es importante resaltar la ausencia generalizada de efectos adversos, por lo que estas sustancias se podrían calificar como seguras. Cabe destacar la preservación del grosor endometrial, que supone un beneficio de estas sustancias frente a la TRH. Su mayor afinidad por el receptor estrogénico  $\beta$  sugiere que pueden mantener los efectos beneficiosos de los estrógenos evitando los eventos adversos asociados a la activación de ER $\alpha$ . No obstante, el sangrado vaginal referido en dos ensayos <sup>(34,52,54)</sup> podría estar relacionado con la activación de los receptores estrogénicos  $\alpha$  en el tejido reproductor femenino, por lo que sería necesario analizar este evento de manera independiente para determinar correctamente su seguridad.

Se requieren ensayos prolongados y de mayor calibre que aborden individualmente los diferentes aspectos clínicos derivados del estado climatórico para determinar la eficacia de las isoflavonas en cada uno de ellos. Asimismo, una vez demostrada su efectividad en cada término, también sería necesario un estudio global que contribuyese a la determinación de un intervalo de dosificación y duración de tratamiento seguros y eficaces.



## 6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones que se extraen de este trabajo son:

1. Las isoflavonas presentan una estructura polifenólica muy similar a la del 17- $\beta$ -estradiol que les permite unirse a los receptores endógenos del mismo. Sin embargo, a diferencia del E2, estas sustancias naturales se acoplan con mayor afinidad al subtipo  $\beta$  de los ER, lo cual les concede la capacidad de modular la actividad estrogénica, pero reduciendo en gran medida la incidencia de efectos adversos en comparación con la terapia hormonal.
2. Las isoflavonas parecen tener cierta eficacia para el abordaje de la sintomatología climatérica, especialmente en las manifestaciones vasomotoras y genitales y en las alteraciones del SNC.
3. Este grupo de fitoestrógenos podrían suponer una importante línea de investigación como alternativa a la terapia de reemplazo hormonal para la prevención de las principales complicaciones patológicas que derivan del climaterio y la menopausia.
4. Se justifica la necesidad de un mayor número de ensayos clínicos que evalúen su eficacia y seguridad.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. La Hollihn K-U. Menopausia y Terapia Hormonal Sustitutiva. Madrid, España: Grupo Aula Médica; 1998.
2. Carranza Lira S. Atención Integral del climaterio. 2ª ed. México: Masson Doyma México; 2002.
3. Grupo de trabajo de menopausia y postmenopausia. Guía de práctica clínica sobre la menopausia y postmenopausia. Barcelona: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Asociación Española para el Estudio de la Menopausia, Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SEMFYC) y Centro Cochrane Iberoamericano; 2004.
4. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;143:61-71. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2014.01.016

5. Silverthorn DU, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC, Johnson BR. Fisiología humana: un enfoque integrado. 8ª ed. Buenos Aires; Madrid [etc.]: Médica Panamericana; 2019.
6. Gold EB. The timing of the age at which natural menopause occurs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2011 Sep;38(3):425-40. DOI: 10.1016/j.ogc.2011.05.002
7. Peacock K, Ketvertis KM. Menopause. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [actualizado 2 feb 2022; citado 27 mar 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507826/>
8. Nieto Pascual L, Iglesias Bravo EM, Cuerva González MJ; Grupo de Jóvenes Expertos de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia (AEEM). Manual básico de menopausia. Madrid, España: International Marketing & Communication, SA; 2020.
9. Bruce D, Rymer J. Symptoms of the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(1):25-32. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2008.10.002
10. Altarriba Cano M, López Martínez A, Marín Torrens RM, Quiles i Izquierdo J, Furió Bonet S. Atención a la mujer climatérica: Guía de actuación clínica en AP. Consejería de Sanidad Universal y Salud Pública de la Generalidad Valenciana.
11. Abdi F, Rahnemaei FA, Roozbeh N, Pakzad R. Impact of phytoestrogens on treatment of urogenital menopause symptoms: A systematic review of randomized clinical trials. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:222-235. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.03.039
12. Chilibeck PD, Vatanparast H, Pierson R, Case A, Olatunbosun O, Whiting SJ, et al. Effect of exercise training combined with isoflavone supplementation on bone and lipids in postmenopausal women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res.* 2013 Apr;28(4):780-93. DOI: 10.1002/jbmr.1815
13. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Fraser WD, Thatcher NJ, Kilpatrick ES, et al. Soy Reduces Bone Turnover Markers in Women During Early Menopause: A Randomized Controlled Trial. *J Bone Miner Res.* 2017;32(1):157-164. DOI: 10.1002/jbmr.2927.
14. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, Malm M, et al. Effects of Soy Isoflavones on Biochemical Markers of Bone Metabolism in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):5346. DOI: 10.3390/ijerph18105346
15. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;139:225-36. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2012.12.004
16. Cagnacci A, Venier M. The Controversial History of Hormone Replacement Therapy. *Medicina (Kaunas).* 2019;55(9):602. DOI: 10.3390/medicina55090602

17. Zhang GQ, Chen JL, Luo Y, Mathur MB, Anagnostis P, Nurmatov U, et al. Menopausal hormone therapy and women's health: An umbrella review. *PLoS Med.* 2021;18(8):e1003731. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003731
18. Zaw JJT, Howe PRC, Wong RHX. Postmenopausal health interventions: Time to move on from the Women's Health Initiative? *Ageing Res Rev.* 2018;48:79-86. DOI: 10.1016/j.arr.2018.10.005
19. Reid RL. Menopause Medicine: Past, Present, and Future. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41 Suppl 2:S347-S349. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.08.026
20. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, De Ponti F. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem.* 2014;21(4):417-36. DOI: 10.2174/09298673113206660297
21. Petrine JCP, Del Bianco-Borges B. The influence of phytoestrogens on different physiological and pathological processes: An overview. *Phytother Res.* 2021;35(1):180-197. DOI: 10.1002/ptr.6816
22. Rietjens IMCM, Lousse J, Beekmann K. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br J Pharmacol.* 2017;174(11):1263-1280. DOI: 10.1111/bph.13622
23. Furlong ON, Parr HJ, Hodge SJ, Slevin MM, Simpson EE, McSorley EM, et al. Consumption of a soy drink has no effect on cognitive function but may alleviate vasomotor symptoms in post-menopausal women; a randomised trial. *Eur J Nutr.* 2020;59(2):755-766. DOI: 10.1007/s00394-019-01942-5
24. Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, Thatcher NJ, Dargham SR, Kilpatrick ES, et al. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2018;28(7):691-697. DOI: 10.1016/j.numecd.2018.03.007
25. Halpern SH, Douglas MJ. Appendix: Jadad Scale for Reporting Randomized Controlled Trials [Internet]. En: *Evidence-based obstetric anesthesia*. Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd; 2005 [citado 8 may 2022]. p. 237-238 Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9780470988343.app1>
26. Davinelli S, Scapagnini G, Marzatico F, Nobile V, Ferrara N, Corbi G. Influence of equol and resveratrol supplementation on health-related quality of life in menopausal women: A randomized, placebo-controlled study. *Maturitas.* 2017;96:77-83. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.11.016
27. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri-

- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(3):801-811. DOI: 10.3945/ajcn.116.151464
28. Utian WH, Jones M, Setchell KDR. S-equol: a potential nonhormonal agent for menopause-related symptom relief. *J Womens Health (Larchmt).* 2015;24(3):200-8. DOI: 10.1089/jwh.2014.5006
  29. Ceccarelli I, Bioletti L, Peparini S, Solomita E, Ricci C, Casini I, et al. Estrogens and phytoestrogens in body functions. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;132:648-663. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.12.007
  30. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:423S-30S. DOI: 10.3945/ajcn.113.071464
  31. Gold EB, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Waetjen LE, Greendale GA. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause.* 2013;20(3):305-14. DOI: 10.1097/GME.0b013e31826d2f43
  32. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD001395. DOI: 10.1002/14651858.CD001395
  33. Crawford SL, Jackson EA, Churchill L, Lampe JW, Leung K, Ockene JK. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial. *Menopause.* 2013;20(9):936-45. DOI: 10.1097/GME.0b013e3182829413
  34. Schneider LS, Hernandez G, Zhao L, Franke AA, Chen YL, Pawluczyk S, et al. Safety and feasibility of estrogen receptor- $\beta$  targeted phytoSERM formulation for menopausal symptoms: phase 1b/2a randomized clinical trial. *Menopause.* 2019;26(8):874-884. DOI: 10.1097/GME.0000000000001325
  35. Wang Y, Hernandez G, Mack WJ, Schneider LS, Yin F, Brinton RD. Retrospective analysis of phytoSERM for management of menopause-associated vasomotor symptoms and cognitive decline: a pilot study on pharmacogenomic effects of mitochondrial haplogroup and APOE genotype on therapeutic efficacy. *Menopause.* 2020;27(1):57-65. DOI: 10.1097/GME.0000000000001418
  36. Bitto A, Arcoraci V, Alibrandi A, D'Anna R, Corrado F, Atteritano M, et al. Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine.* 2017;55(3):899-906. DOI: 10.1007/s12020-016-0968-8
  37. Tranche S, Brotons C, Pascual de la Pisa B, Macías R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized

- clinical trial. *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(6):477-82. DOI: 10.3109/09513590.2015.1132305
38. Malik S, Pannu D, Prateek S, Sinha R, Gaikwad H. Comparison of the symptomatic response in Indian menopausal women with different estrogen preparations for the treatment of menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(6):1325-33. DOI: 10.1007/s00404-016-4034-9
39. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flushes: placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr.* 2018;72(7):961-970. DOI: 10.1038/s41430-018-0173-3
40. Kanadys W, Barańska A, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Drop B, et al. Evaluation of Clinical Meaningfulness of Red Clover (*Trifolium pratense* L.) Extract to Relieve Hot Flushes and Menopausal Symptoms in Peri- and Post-Menopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(4):1258. DOI: 10.3390/nu13041258
41. Myers SP, Vigar V. Effects of a standardised extract of *Trifolium pratense* (Promensil) at a dosage of 80mg in the treatment of menopausal hot flushes: A systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2017;24:141-147. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.12.003
42. Daily JW, Ko BS, Ryuk J, Liu M, Zhang W, Park S. Equol Decreases Hot Flashes in Postmenopausal Women: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food.* 2019;22(2):127-139. DOI: 10.1089/jmf.2018.4265
43. Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, Owa Y, Kato K, Kubota T. Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(3):609-15. DOI: 10.1007/s00404-015-3849-0
44. Lima SM, Bernardo BF, Yamada SS, Reis BF, da Silva GM, Galvão MA. Effects of *Glycine max* (L.) Merr. soy isoflavone vaginal gel on epithelium morphology and estrogen receptor expression in postmenopausal women: a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Maturitas.* 2014;78(3):205-11. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.007
45. Sritonchai C, Manonai J, Sophonsritsuk A, Cherdshewasart W. Comparison of the effects of *Pueraria mirifica* gel and of placebo gel on the vaginal microenvironment of postmenopausal women with Genitourinary Syndrome of Menopause (GSM). *Maturitas.* 2020;140:49-54. DOI: 10.1016/j.maturitas.2020.06.005

46. Dizavandi FR, Ghazanfarpour M, Roozbeh N, Kargarfard L, Khadivzadeh T, Dashti S. An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women. *Post Reprod Health*. 2019;25(1):11-20. DOI: 10.1177/205336911882336
47. Waetjen LE, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Gold EB, Greendale GA; Study of Women's Health Across the Nation (SWAN). Relationship between dietary phytoestrogens and development of urinary incontinence in midlife women. *Menopause*. 2013;20(4):428-36. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182703c9c
48. Gholami A, Mollanorozy E, Baradaran HR, Hariri M. The efficacy of soy isoflavones combined with soy protein on serum concentration of interleukin-6 and tumour necrosis factor- $\alpha$  among post-menopausal women? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022;49(1):10-24. doi: 10.1111/1440-1681.13586
49. Finkeldey L, Schmitz E, Ellinger S. Effect of the Intake of Isoflavones on Risk Factors of Breast Cancer-A Systematic Review of Randomized Controlled Intervention Studies. *Nutrients*. 2021;13(7):2309. DOI: 10.3390/nu13072309
50. Salazar AS, Rakhmankulova M, Simon LE, Toriola AT. Chemoprevention Agents to Reduce Mammographic Breast Density in Premenopausal Women: A Systematic Review of Clinical Trials. *JNCI Cancer Spectr*. 2021;5(1):pkaa125. DOI: 10.1093/jncics/pkaa125
51. Xie Q, Chen ML, Qin Y, Zhang QY, Xu HX, Zhou Y, et al. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(1):118-27. DOI: 10.6133/apjcn.2013.22.1.16
52. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: a 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res*. 2014;58(4):709-17. DOI: 10.1002/mnfr.201300499
53. Engelbert AK, Soukup ST, Roth A, Hoffmann N, Graf D, Watzl B, et al. Isoflavone supplementation in postmenopausal women does not affect leukocyte LDL receptor and scavenger receptor CD36 expression: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60(9):2008-19. DOI: 10.1002/mnfr.201600019

54. Liu ZM, Ho SC, Chen YM, Woo J. A six-month randomized controlled trial of whole soy and isoflavones daidzein on body composition in equol-producing postmenopausal women with prehypertension. *J Obes.* 2013;2013:359763. DOI: 10.1155/2013/359763
55. Yoshikata R, Myint KZY, Ohta H, Ishigaki Y. Effects of an equol-containing supplement on advanced glycation end products, visceral fat and climacteric symptoms in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *PLoS One.* 2021;16(9):e0257332. DOI: 10.1371/journal.pone.0257332
56. Nadadur M, Stanczyk FZ, Tseng CC, Kim L, Wu AH. The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial. *Nutr Cancer.* 2016;68(4):554-9. DOI: 10.1080/01635581.2016.1158294
57. Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M, et al. Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women--a meta-analysis. *Nutrition.* 2013;29(1):8-14. DOI: 10.1016/j.nut.2012.03.019
58. Liu Y, Li J, Wang T, Wang Y, Zhao L, Fang Y. The effect of genistein on glucose control and insulin sensitivity in postmenopausal women: A meta-analysis. *Maturitas.* 2017;97:44-52. DOI: 10.1016/j.maturitas.2016.12.004
59. Myasoedova VA, Kirichenko TV, Melnichenko AA, Orekhova VA, Ravani A, Poggio P, et al. Anti-Atherosclerotic Effects of a Phytoestrogen-Rich Herbal Preparation in Postmenopausal Women. *Int J Mol Sci.* 2016;17(8):1318. DOI: 10.3390/ijms17081318
60. Acharjee S, Zhou JR, Elajami TK, Welty FK. Effect of soy nuts and equol status on blood pressure, lipids and inflammation in postmenopausal women stratified by metabolic syndrome status. *Metabolism.* 2015;64(2):236-43. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.005
61. Kanadys W, Baranska A, Jedrych M, Religioni U, Janiszewska M. Effects of red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on the lipid profile of perimenopausal and postmenopausal women-A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2020;132:7-16. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.11.001
62. Barańska A, Błaszczuk A, Kanadys W, Baczewska B, Jędrych M, Wawryk-Gawda E, et al. Effects of Soy Protein Containing of Isoflavones and Isoflavones Extract on Plasma Lipid Profile in Postmenopausal Women as a Potential Prevention Factor in Cardiovascular Diseases: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Nutrients.* 2021;13(8):2531. DOI: 10.3390/nu13082531

63. Clifton-Bligh PB, Nery ML, Clifton-Bligh RJ, Visvalingam S, Fulcher GR, Byth K, et al. Red clover isoflavones enriched with formononetin lower serum LDL cholesterol-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Clin Nutr.* 2015;69(1):134-42. DOI: 10.1038/ejcn.2014.207
64. De Gregorio C, Marini H, Alibrandi A, Di Benedetto A, Bitto A, Adamo EB, et al. Genistein Supplementation and Cardiac Function in Postmenopausal Women with Metabolic Syndrome: Results from a Pilot Strain-Echo Study. *Nutrients.* 2017;9(6):584. DOI: 10.3390/nu9060584
65. Greendale GA, Tseng CH, Han W, Huang MH, Leung K, Crawford S, et al. Dietary isoflavones and bone mineral density during midlife and the menopausal transition: cross-sectional and longitudinal results from the Study of Women's Health Across the Nation Phytoestrogen Study. *Menopause.* 2015;22(3):279-88. DOI: 10.1097/GME.0000000000000305
66. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, McCabe L, Jackson GS, Peacock M, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(3):695-703. DOI: 10.3945/ajcn.114.093906
67. Nayeem F, Chen NW, Nagamani M, Anderson KE, Lu LW. Daidzein and genistein have differential effects in decreasing whole body bone mineral density but had no effect on hip and spine density in premenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutr Res.* 2019;68:70-81. DOI: 10.1016/j.nutres.2019.06.007
68. Arcoraci V, Atteritano M, Squadrito F, D'Anna R, Marini H, Santoro D, et al. Antiosteoporotic Activity of Genistein Aglycone in Postmenopausal Women: Evidence from a Post-Hoc Analysis of a Multicenter Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2017;9(2):179. DOI: 10.3390/nu9020179
69. Lee H, Choue R, Lim H. Effect of soy isoflavones supplement on climacteric symptoms, bone biomarkers, and quality of life in Korean postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Nutr Res Pract.* 2017;11(3):223-231. DOI: 10.4162/nrp.2017.11.3.223