

Fitohormonales a revisión. Una visión científica y actual

Joan Martínez Guijarro
Dr. en Ciencias Biológicas

PHYTOHORMONALS, AN ACTUAL REVIEW. MARTÍNEZ J.

Key words: Phytotherapy. Herbal medicine. Cimicifuga racemosa. Black cohosh. Dioscorea villosa. Wild yam. Phytohormones. Menopause. Isoflavones. Soy. Glycine soya Chasteberry. Vitex agnus castus. Tamoxiphen.

English abstract: There is a growing interest in isoflavones' use, as a novelty in medicinal herbs therapy. But isoflavones are not the unique treatment in gynaecologic disorders, and never would displace the importance of other phytotraditionals that have proved useful in clinical assays. Correct use of herbs that have a direct action over an homeostatic system, like hormonal system is, must be looked as an essential goal in phytotherapy.

Resumen

El creciente interés que ha desatado el uso de las isoflavonas, como última novedad del arsenal de compuestos de las plantas medicinales que posee el terapeuta, puede relegar a un segundo plano la importancia de otras plantas que poseen una amplia historia de uso fitotradicional, corroborada además por ensayos clínicos realizados en mujeres.

El uso correcto de plantas o principios activos que presentan acciones directas sobre un sistema homeostático, como lo es el hormonal, debe ser considerado como una premisa esencial, si se desean evitar posibles errores a largo plazo.

Palabras clave: Cimicifuga. Cimicifuga racemosa. Dioscorea villosa. Fitohormonales. Isoflavonas. Menopausia. Ñame silvestre. Sauzgatillo. Soja. Tamoxifeno. *Vitex agnus castus*.

Introducción

Las plantas medicinales fueron durante mucho tiempo la única medicina disponible para el tratamiento de las enfermedades en el pasado. En muchas culturas tradicionales existía un tratamiento herborístico para la mayoría de los trastornos cotidianos: inflamaciones, fiebres, infecciones intestinales, trastornos hepáticos..., y muchas veces estas técnicas eran aplicadas por mujeres.

Es evidente que los asuntos relacionados con la fertilidad, el ciclo menstrual, el embarazo y el nacimiento, con la lactancia y el cuidado de los niños, han sido siempre tareas totalmente tratadas por las mujeres.

La menstruación, por ejemplo, ha sido observada de forma diferente según las culturas: desde la celebración como un evento sagrado lunar hasta la marca del diablo (taboo).

Sexualidad y fertilidad han sido confundidas frecuentemente, siendo a menudo la mujer la responsable de la esterilidad de la pareja, mientras no se demostrara lo contrario; o peor aún, hasta que no se evidenciara la determinación cromosómica del sexo del futuro bebé, se le achacaba a la mujer la incapacidad de dar varones herederos.

Las mujeres han aprendido a ayudarse entre ellas respecto a los problemas relacionados con su fisiología, y han ido pasando una información que no se ha escrito en los tratados.

Los primeros textos europeos sobre Fitoterapia, fueron escritos por hombres.

Cuando Hipócrates, Dioscórides o Galeno indicaban los remedios utilizados para los problemas del ciclo femenino, escribían sobre algo que les había llegado como experiencia indirecta.

Pocas plantas medicinales, utilizadas para los trastornos

En la actualidad el sauzgatillo se encuentra entre las plantas más utilizadas de Inglaterra, siendo empleada para el tratamiento de trastornos ginecológicos como el síndrome premenstrual, la dismenorrea, la amenorrea, la mastopatía, los quistes y fibromas uterinos y mamaros, la endometriosis y la menopausia

de las mujeres, han tenido el peso específico suficiente como para figurar de forma prominente en la moderna Materia Médica Europea.

La investigación científica basada en los conocimientos etnobotánicos, ha puesto sobre el tapete resultados clínicos que han reforzado la utilización ginecológica de determinadas plantas medicinales.

Desde hace cuatro siglos las plantas medicinales traspasan fácilmente los continentes con la información terapéutica asociada a su utilización. Se trata de plantas provenientes de culturas y ambientes diferentes, en las que a veces las connotaciones terapéuticas tienen importantes matices, que frecuentemente se descuidan.

Como consecuencia del creciente interés por el proceso de la menopausia, estamos viviendo una auténtica avalancha de información médica y fitoterapéutica, sobre compuestos fitohormonales, si bien cabe recordar que la mayor parte de dicha información está siendo dirigida hacia una planta en concreto, la soja, de la que se están realizando extrapolaciones que caen más en el campo comercial que el científico.

Frente a la desbordante invasión de los fitoestrógenos, conviene recordar la existencia de otras plantas medicinales que dentro del campo de la Fitoterapia aplicada a los trastornos del ciclo menstrual poseen más tradición, y de las cuales se poseen evidencias clínicas, o bien presentan mecanismos de acción más coherentes al idea holística de tratar un terreno desequilibrado.

Cuando los principios activos de las plantas presentan una acción hormonal directa, no debemos olvidar que las consecuencias de una utilización incorrecta pueden ser tan graves como las que se han achacado a los gestágenos sintéticos, ya que el tratamiento no es puramente orgánico, sino que se está actuando sobre el terreno hormonal, que representa uno de los tres sistemas homeostáticos del

organismo, con importantes repercusiones sobre otros sistemas.

Del conjunto de plantas que se pueden utilizar en el ámbito de la Ginecología caben destacar, por los datos clínicos que de ellas existen o por el mecanismo de acción que presentan, el sauzgatillo, la cimífuga y el ñame.

La soja merece una atención especial, ya que su utilización fitoterapéutica, que no nutritiva, sobre los desarreglos hormonales se ha evidenciado recientemente, y aún quedan muchos aspectos por aclarar.

Sin duda alguna, con la información que se dispone hoy por hoy, se puede concluir de forma rotunda que nos encontramos ante un fructífero campo clínico a explorar.

Sauzgatillo, frutos (*Vitex agnus-castus* L.) Regulador hormonal

Se trata de una planta mediterránea enclavada dentro de la tradición herborística de la antigua Grecia.

Hipócrates en el siglo V a. de C., ya recomendaba esta Verbenácea para el tratamiento de las molestias, inflamaciones y aumento del bazo.

Dioscórides fue el primero que apuntó su utilidad en el tratamiento de los trastornos de la mujer, especialmente para la inflamación del útero y como galactogoga.

Más tarde en el año 1200 la escuela Persa, la utilizaría en el tratamiento de la epilepsia. Sin embargo, y a pesar de que ésta planta no era natural de las Islas Británicas, fue un herborista inglés, John Gerard, quien en 1597 retomó la antigua tradición y la calificó como una "planta para la mujer"¹.

En la actualidad el sauzgatillo se encuentra entre las plantas más utilizadas de Inglaterra, siendo empleada para el tratamiento de trastornos

ginecológicos como el síndrome premenstrual, la dismenorrea, la amenorrea, la mastopatía, los quistes y fibromas uterinos y mamaros, la endometriosis y la menopausia.

No es de extrañar que en una encuesta realizada entre los miembros del NIMH, y publicada en *Phytotherapy Research*², el 68% de los terapeutas declarase utilizarla como planta única en el tratamiento del síndrome premenstrual, y el 67% la utilizaba para los síntomas menopáusicos, con una valoración de la efectividad y de la seguridad de excelente.

La escuela naturista alemana también se decantó por esta planta, tanto en el campo de la Homeopatía como de la Fitoterapia, para el tratamiento de los trastornos del ciclo menstrual.

De hecho, en las monografías de la Kommission E alemana se recoge su aplicación para tratar las anomalías del ciclo menstrual, el síndrome premenstrual y la mastodinia.

Si se realiza una búsqueda detallada, se observará que la mayoría de ensayos clínicos realizados con el sauzgatillo provienen de Alemania.

Los frutos recogidos en otoño son la parte de la planta que presenta mayor interés para la Fitoterapia. Contienen una mezcla de aceite esencial, flavonoides y glicósidos monoterpénicos (iridoides).

La vitexina fue el primer compuesto que se aisló de la planta. Entre los iridoides destacan el agnósido, la aucubina y el eurstósido³, y entre los flavonoides destaca la casticina⁴. Actualmente se han aislado de las hojas y las flores, sustancias con estructura molecular semejante a las hormonas sexuales, posiblemente progesterona, 17- α -hidroxiprogesterona y androstenediona, pero ausentes en los frutos⁵.

En 1953 se publicó el primer trabajo clínico en el que se utilizó un extracto hidroalcohólico de sauzgatillo para

valorar su actividad galactogoga. Le han seguido otros ensayos relacionados con el acné vulgar^{6,7}, la retención hídrica premenstrual⁸, la amenorrea⁹, la hiperprolactinemia latente¹⁰, la esterilidad¹¹, el síndrome premenstrual^{12,13} y la mastodinia^{14,15}.

El último trabajo sobre esta planta ha sido publicado recientemente en el *British Medical Journal*, que recoge un ensayo clínico del sauzgatillo en el síndrome de tensión premenstrual¹⁶.

El sauzgatillo o *agnus castus* actúa como un regulador hormonal: tiende a equilibrar las concentraciones de hormonas sexuales, progesterona y estrógenos, pero no lo hace de forma directa sobre los ovarios, sino que su mecanismo de acción se localiza en el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios¹² (Figura 1).

Si bien es controvertida su acción sobre el hipotálamo estimulando la secreción de GnRH, Hormona Liberadora de Gonadotropinas, sí que se ha evidenciado totalmente el mecanismo sobre la hipófisis, donde ejerce una acción cla-

ramente dopaminérgica¹⁷. Se ha observado que el extracto hidroalcohólico inhibe la secreción de prolactina inducida por estrés de las células lactotropas del lóbulo hipofisario, a nivel de los receptores de membrana, de la misma forma que lo hace la dopamina hipotalámica, sobre su receptor DA, subtipo D2¹⁸.

El resultado es una acción equilibradora sobre las principales hormonas femeninas implicadas en el ciclo menstrual: GnRH, FSH, LH, prolactina, progesterona y estrógenos.

Se podría decir que el efecto del *agnus castus* es similar al del cuerpo lúteo. Si tenemos en cuenta que aproximadamente el 62% de las anomalías del ciclo menstrual son debidas a la hiperprolactinemia, podemos valorar la importancia del *agnus castus* en el campo de la Ginecología.

Entre los diferentes ensayos clínicos destaca significativamente el estudio efectuado por Milewicz y col.¹⁰, en 52 pacientes que presentaban una hiperprolactinemia laten-

te, y cuyos síntomas principales eran el acortamiento del ciclo menstrual, por acortamiento de la fase lútea, y una concentración baja de progesterona.

En dicho estudio realizado frente a placebo se obtuvo al cabo de tres meses de tratamiento una reducción significativa de la liberación de prolactina, un incremento de la síntesis de progesterona, una regularización de la secreción de estradiol y una normalización de la fase lútea en las mujeres que tomaron el preparado.

También es notable señalar que en el estudio del *British Medical Journal*, sobre un trastorno tan complejo como el síndrome premenstrual, Schellenberg¹⁶ y sus colaboradores obtuvieron una mejoría en las pacientes tratadas con *agnus castus* (n=86), respecto a las que fueron tratadas con placebo (n=84), al cabo de tres meses de tratamiento tanto de la sintomatología premenstrual (irritabilidad, cólera, alteración del humor, dolor de cabeza, mastodinia y sangrado, -escala DSM-III-R-), como de la impresión clínica global (CGI): severidad de los trastornos, impresión global y riesgo-beneficio.

Cabe señalar que la efectividad del preparado fitoterapéutico fue de 52% frente al 24% del placebo. Este último dato enfatiza la fuerte influencia psicológica o emocional de la mujer en este tipo de alteraciones.

Como dato realmente importante cabría destacar que la acción del *agnus castus* no se centra solamente sobre el sistema hormonal, sino que también se apunta una posible acción de tipo nervioso, mediante la unión de algunos flavonoides de los frutos de la planta a receptores opiáceos tipo benzodiazepinas, e incluso en el aumento de la secreción de β -endorfinas^{19,20}.

No se trata de una simple casualidad que en la mayoría de trabajos clínicos en los que se ha utilizado el sauzgatillo como regulador de los trastornos del ciclo menstrual, se

El *agnus castus* actúa como un regulador hormonal: tiende a equilibrar las concentraciones de hormonas sexuales, progesterona y estrógenos, pero no lo hace de forma directa sobre los ovarios, sino que su mecanismo de acción se localiza a larga distancia, sobre el hipotálamo y la hipófisis

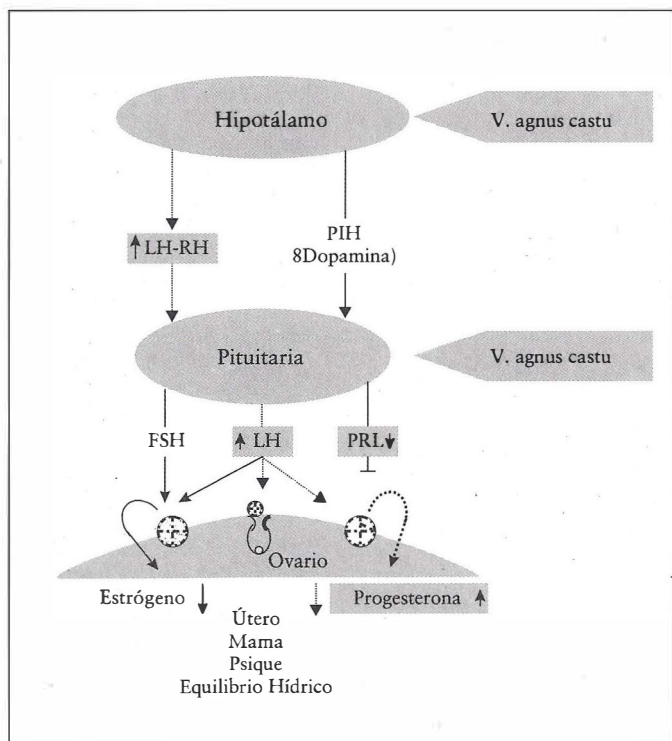


Figura 1. Mecanismo de acción del *Agnus castus* sobre el eje hipotálamo-hipófisis-ovarios (Lauritzen, et al. *Phytomedicine* 1997)

Se ha afirmado que la diosgenina sirve como molécula básica estructural para la síntesis de hormonas esteroideas como la DHEA (dihidroepiandrosterona) o la pregnenolona en el organismo humano, hecho aún no evidenciado experimentalmente

han obtenido embarazos en algunas de las mujeres que tomaban el preparado, lo que refuerza la calificación de planta de la fertilidad.

Ñame silvestre, tubérculo (*Dioscorea villosa* L.) - Acción progesterogénica

El ñame silvestre o "wild yam", como se le conoce en inglés, es una planta de la familia de las *Dioscoreaceae* que procede del norte y centro de América, llegando actualmente a adaptarse a las regiones de clima tropical, semitropical y templado de todo el mundo. Esta planta se encuentra profusamente distribuida por diversas zonas tropicales del planeta, existiendo más de 150 especies diferentes de ñame, sin embargo la mayoría difiere en cuanto al contenido y la cantidad de principios activos.

La *Dioscorea villosa* se utilizaba ya en México desde la época de los aztecas para tratar las afecciones reumáticas y como analgésico.

Hace más de 30 años King, médico perteneciente a la Escuela Ecléctica, lo consideró como un remedio perfecto para el cólico biliar, de ahí que en inglés también se le conoce como "colic root", sin necesidad de suministrar ninguna otra sustancia incluso en el tratamiento de los casos más graves.

Otras medicinas tradicionales utilizan otras especies del género *Dioscorea* en diferentes tratamientos; la Medicina China, usa la *D. collettii*, para el tratamiento de carcinomas y tumores del tracto urinario²¹, y en África la *D. Dumetorum* se emplea como hipoglucemiante²².

En 1932 el Dr. Russell E. Marker desarrolló un procedimiento para convertir la diosgenina en progesterona natural, idéntica a la progesterona humana. Más tarde en 1939, se creó una empresa farmacéutica que tenía por finalidad la producción y

venta de productos hormonales, de esta forma se obtuvo la primera píldora anticonceptiva a partir de la diosgenina extraída del ñame mexicano.

Desde el punto de vista terapéutico la *Dioscorea villosa* L. se ha convertido en una de las especies más nombradas en el campo de la fitoterapia americana y recientemente en la europea, sobre todo por la presencia de la diosgenina, una saponina esteroidea que posee prácticamente todas las virtudes medicinales de la raíz. Por ejemplo, mientras que las especies *D. floribunda*, *D. sylvatica* y *D. deltoidea* presentan un contenido en diosgenina alrededor del 0,1%, en la *D. villosa* este valor alcanza el 0,5%²³.

La parte de la planta que se utiliza es la raíz o tubérculo, que es soluble tanto en agua como en alcohol, y contiene principalmente saponinas esteroideas como la diosgenina (0,5%), la dioscina, la trillina, la sapogenina, la yamogenina y la criptogenina; fitosteroles, alcaloides (dioscorina), taninos y almidón.

La medicinal tradicional americana la ha utilizado sobre todo por sus propiedades antibiliares, antiespasmódicas, colagogas y coleréticas, tónicas, anti-reumáticas, anti-inflamatorias, sudoríficas y diuréticas.

Se aconseja en el tratamiento de los trastornos digestivos, cólico biliar e intestinal, diverticulitis, síndrome de colon irritable; en el tratamiento de la artritis reumatoide, y en ginecología para el tratamiento de la mastopatía fibroquística, síndrome premenstrual, menopausia y los dolores menstruales.

La diosgenina (25 α - Δ -epi-rosten-3 β -ol) es una molécula cuya genina presenta una estructura molecular que la clasifica como sapogenina esteroidea, y se encuentra englobada dentro de la clase de los glicósidos esteroideos, a la que también pertenecen la sarsapogenina de la zarzaparrilla (*Smilax* sp.), y la chamaelirina de la helonias

(*Chamaelirium luteum* L.), entre otras.

La estructura de la diosgenina es muy similar a la de las hormonas esteroideas humanas, tanto las sexuales como la progesterona y el estradiol, como las adrenales, caso del cortisol y la corticosterona, lo cual explica las diferentes funciones que esta molécula puede desempeñar en el organismo humano²⁴ (Figura 2). Ello ha llevado a ciertas confusiones, entre las que se ha afirmado que la diosgenina sirve como molécula básica estructural para la síntesis de hormonas esteroideas como la DHEA (dihidroepiandrosterona) o la pregnenolona en el organismo humano, hecho aún no evidenciado experimentalmente^{25,26}.

La diosgenina junto con otros principios activos lipofílicos de la *D. villosa* es absorbida fácilmente a través de la membrana celular intestinal, circulando posteriormente hacia el hígado en donde una proporción se conjuga con el ácido glucurónico y se excreta, mientras que el resto circula vía sanguínea unida a proteínas plasmáticas del tipo de las albúminas.

El carácter lipídico de la diosgenina facilita la entrada de la molécula en el interior de la célula y su posible interacción con las diferentes estructuras membranosas celulares, así como con los receptores progesterogénicos que se encuentran en determinadas células del organismo.

Algunos científicos han demostrado que la diosgenina es capaz de inducir la expresión génica en algunos tipos celulares produciendo cambios tanto a nivel ultraestructural como bioquímico²⁷.

La mayor parte de la información publicada sobre la farmacología y farmacodinámica de la diosgenina se basa en su acción colagoga, y como protector frente a la colestiasis hepatocelular inducida por estrógenos²⁸⁻³¹.

Este hecho podría resultar de especial interés dado que se podría teorizar sobre su

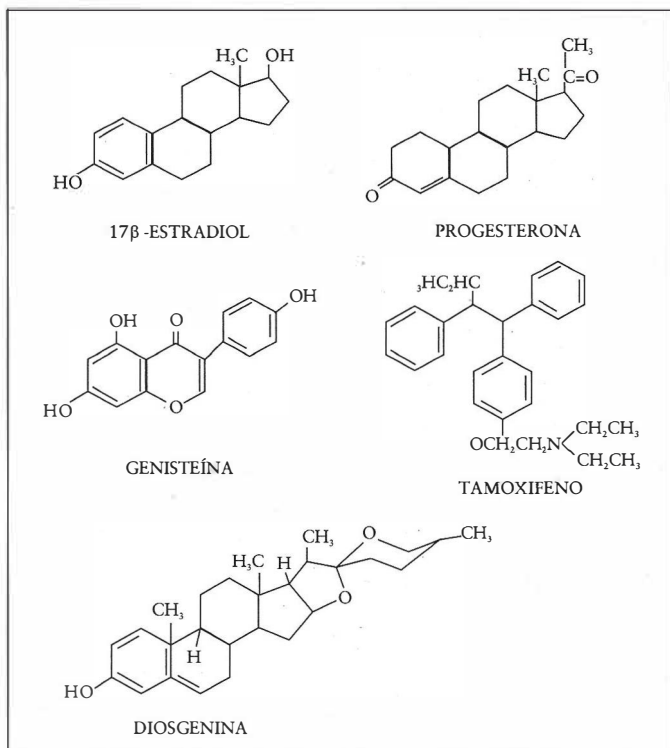


Figura 2. Similitud estructural entre el 17β-estradiol, la progesterona, la genisteína, la diosgenina y el tamoxifeno

acción antiestrogénica al aumentar la excreción de colestero, interfiriendo en la síntesis del 17β-estradiol o facilitando su degradación.

En un ensayo realizado en mujeres premenopáusicas con la finalidad de valorar la efectividad hormonal de ciertas plantas, se utilizó la diosgenina del ñame como molécula de acción progestérgica, y se evidenció que este principio activo se une a los receptores de progesterona (PR), de forma dependiente a la concentración, pero sin producir por ello un aumento de la síntesis de progesterona³².

Queda por determinar si la unión al PR determina un efecto progestérgico directo sobre la expresión nuclear, o un bloqueo de la acción estrogénica.

No hay evidencias clínicas claras del efecto "progestérgico-like" de la diosgenina, sin embargo, algunos autores han considerado a la diosgenina como un posible sustituto de la progesterona natural en el tratamiento de los trastornos de la menopausia³³.

Realmente se desconoce el alcance que la utilización de la diosgenina puede tener en el campo de la Ginecología, sin embargo los resultados casuísticos positivos obtenidos en mastopatías fibroquísticas, ovarios poliquísticos, amenorreas y menopausia, entre otros trastornos, obliga a la realización de ensayos clínicos que determinen el grado de eficacia y seguridad de la *Dioscorea villosa*.

Cimífuga, raíz (*Cimicifuga racemosa* L. Nutt) - La controversia estrogénica

La cimífuga es una planta Ranunculácea procedente del Canadá y del Este de los Estados Unidos.

Fue introducida en la medicina americana por los indios nativos quienes la llamaban squaw root (raíz india). Los distintos grupos indígenas: iroqueses, cherokees y algonquianos la utilizaban para el tratamiento de diferentes dolencias, desde los trastornos

femeninos, en especial dismenorrea y menopausia, hasta los problemas renales, las afecciones reumáticas y el tinnitus³⁴.

A mediados del s. XIX, la escuela ecléctica americana liderada por el doctor John King, consideró a la cimífuga como uno de los pilares de su *Materia Medica*; y en 1840 apareció por primera vez en la *United States Pharmacopoeia*.

Al igual que otras plantas americanas como la *Echinacea spp.* y el sabal (*Serenoa repens*), la cimífuga fue introducida en Alemania a finales del s. XIX.

A principios del s. XX aparece como remedio homeopático y desde 1940 se lleva utilizando en Alemania como un remedio hormonal natural para el tratamiento de los trastornos de la hipófisis, la dismenorrea, el síndrome premenstrual y la menopausia³⁵.

La raíz, recolectada en otoño, se utiliza con finalidades terapéuticas.

Los primeros estudios rudimentarios para obtener la composición química datan de 1827, obteniéndose taninos, ácido gálico y resinas además de otras sustancias. Destacan como componentes principales los glicósidos triterpénicos acetina y cimicifugósido, isoflavonas como la formononetina (de la que se discute su existencia en la planta en la actualidad) y ácidos aromáticos como el salicílico y el isoferúlico³⁶.

En 1956 un congreso sobre terapias naturales en Karlsruhe impulsó la utilización de la cimífuga para el tratamiento de la menopausia.

En 1960 una publicación científica recogió la experiencia de un médico alemán que utilizó la cimífuga durante cuatro años en un total de 517 mujeres, sobre todo para el tratamiento de la sintomatología menopáusica, obteniendo una mejoría del 79% y casi sin efectos secundarios³⁷.

Estos estudios y los precedentes hicieron que se consi-

Al contrario que los estrógenos, los extractos de cimífuga no producen proliferación de células de cáncer de mama, sino al contrario, son capaces de aumentar el efecto antiproliferativo del tamoxifeno

Conviene no olvidar que en los estudios epidemiológicos sobre las poblaciones asiáticas, la soja ha estado siempre presente como un fitocomplejo. Es un error considerar las isoflavonas como únicas responsables de la actividad terapéutica de la soja

derase la acción de la planta como estrogénica y se apuntó la posibilidad, ratificada hoy día, de utilizar la cimífuga como THS (Terapia Hormonal Sustitutoria) natural alternativa a la utilización de los estrógenos y progestágenos sintéticos.

Entre los años 50 y 60 se realizaron diversos estudios sobre 1.738 pacientes, mientras que entre los 80 y los 90 se efectuaron ocho ensayos clínicos (estudios abiertos y controlados a doble ciego), sobre 1095 mujeres con sintomatología menopáusica³⁸⁻⁴⁵. Es importante destacar el ensayo llevado a cabo por Stoll⁴¹, que comparó la efectividad del extracto de *C. racemosa* respecto a estrógenos conjugados y placebo en 80 pacientes menopáusicas, en un seguimiento de 12 semanas.

Con el extracto de la planta se obtuvo un incremento significativo del grado de proliferación del epitelio vaginal respecto al placebo y los estrógenos conjugados. También se obtuvo una mejoría significativa sobre los síntomas menopáusicos (Índice Menopáusico Kupperman y Escala de Ansiedad de Hamilton), respecto a los grupos placebo y estrógenos. La tolerancia del preparado fue buena.

En los ensayos llevados a cabo por el equipo de Jarry y Düker^{44,46}, tanto en ratas histerectomizadas como en mujeres menopáusicas, se caracterizó en un primer momento el mecanismo de acción de los principios activos de la cimífuga.

Estos autores demostraron una actividad endocrina del extracto de cimífuga al presentar compuestos, como la formononetina, capaces de unirse a los receptores estrogénicos, mientras que existirían otros compuestos que suprimirían la secreción de LH. Estos datos contribuyeron una vez más a considerar la acción de la planta como estrogénica.

Sin embargo en estudios recientes, no se ha podido confirmar la presencia de formononetina en preparados de cimífuga⁴⁷ y se ha puesto en

duda que el efecto de la cimífuga sea claramente estrogénico⁴⁸. En un ensayo clínico, realizado durante 6 meses sobre 152 mujeres con trastornos climatéricos, se ha constatado una vez más el efecto positivo sobre los síntomas menopáusicos, sin obtenerse cambios significativos sobre los niveles hormonales, así como sobre el grado de proliferación del epitelio vaginal⁴⁸.

Al contrario que los estrógenos, los extractos de cimífuga no producen proliferación de células de cáncer de mama^{49,50}, sino al contrario, son capaces de aumentar el efecto antiproliferativo del tamoxifeno⁵¹. Se ha observado que en presencia de estradiol y *C. racemosa*, se produce una inhibición del efecto estimulador de los estrógenos⁵². No obstante, de forma reciente un ensayo in vitro sobre el efecto a nivel de receptores estrogénicos en células de cáncer de mama humano, con un resultado claramente positivo, ha vuelto a evidenciar que todavía queda por aclarar su acción antiestrogénica⁵³.

Con los datos que se poseen en la actualidad y la evidencia de los resultados obtenidos con la cimífuga en mujeres menopáusicas y perimenopáusicas, diferentes autores concluyen que su utilización para el tratamiento de los trastornos vasomotores y neuroendocrínicos ligados al climaterio es efectiva, y que es segura incluso en pacientes que presentan un historial de cáncer de mama⁵⁴.

Soja (*Glycine soja*)

Se trata sin duda alguna de la planta que más interés ha creado en los últimos años en el campo de la Fitoterapia, como planta de elección hormonal para los síntomas menopáusicos y para la prevención de los trastornos del climaterio.

Sería demasiado extenso tratar de justificar la utilización terapéutica de la soja, por la cada vez más abundante información clínica que va a

pareciendo, y las evidencias sobre los diferentes mecanismos de acción que se descubren de las isoflavonas.

No ha sido hasta la década de los 80 cuando la cultura occidental ha empezado a examinar la soja como tratamiento fitoterapéutico.

La soja que se cultiva hoy día (*Glycine soja*) proviene de una variedad silvestre (*Glycine max*) originaria del sudeste asiático.

En la mayor parte de los países asiáticos es un alimento básico, y este hecho ha provocado que los primeros estudios que se realizaron sobre las posibilidades terapéuticas del consumo de soja fueran de tipo epidemiológico, observando la incidencia de diferentes patologías como el cáncer⁵⁵⁻⁵⁷, la osteoporosis⁵⁸, los trastornos menopáusicos^{59,60}, y las enfermedades cardiovasculares^{61,62} en las poblaciones asiáticas y las occidentales.

Hablar de isoflavonas o fitoestrógenos parece llevar indefectiblemente a hablar de la soja, y pese a reconocer que la mayoría de los estudios clínicos están realizados con componentes que se encuentran en esta planta, existen muchas otras plantas que también contienen fitoestrógenos.

Los componentes con interés terapéutico de la soja son las lecitinas, las saponinas, los fitatos, el inhibidor Bowman-Birk, el β -sitosterol y las isoflavonas, entre las que destacan *daidzina*, *malonil-daidzina*, *daidzeína*, *genistina*, *malonil-genistina*, *genisteína*, *glicitina*, *acetil-glicitina* y *malonilglicitina*.

Actualmente la cantidad de estudios y ensayos clínicos existentes, *in vivo* e *in vitro*, en modelos animales y en personas, ha permitido dilucidar el mecanismo bioquímico de acción hormonal que presentan algunos de los principios activos de la soja sobre el organismo humano a diferentes niveles⁶³: sobre las SHBG64 (Globulinas transportadoras de hormonas sexuales), los ER65 (receptores

estrogénicos, α y β), algunos enzimas del metabolismo estrogénico⁶⁶ (aromatasa, 17 β -HSOR y 5 α -reductasa), las concentraciones de hormonas sexuales circulantes⁶⁷ (17 β -estradiol, progesterona, LH y FSH), la síntesis de metabolitos paracrinos⁶⁸, y la inhibición de la tirosina-kinasa independiente de ER⁶⁹.

Estos estudios han dado como resultado la asociación del consumo de soja con la ausencia de ciertos trastornos y enfermedades: sintomatología menopáusica, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y cáncer de colon, de mama, de útero y de próstata.

Respecto a la sintomatología climática, en concreto sobre los trastornos vasomotores, se han realizado varios ensayos clínicos en mujeres postmenopáusicas, tratadas durante 12 semanas con diferentes concentraciones de isoflavonas. En dos de ellos no se determinaron con exactitud el total de isoflavonas por día^{64,70}, y en los otros la ingesta fue de 50 y 76 mg de isoflavonas por día, repartidas en varias tomas⁷¹⁻⁷³.

En todos estos ensayos se obtuvo una reducción del número de sofocaciones, y del resto de síntomas menopáusicos, sin obtener alteraciones de los niveles hormonales, ni de la citología vaginal.

En uno de ellos, no obstante, se apreció un descenso significativo en la concentración sérica de SHBG (sex hormone-binding globulin)⁶⁴, en el grupo tratado con fitoestrógenos.

También se han realizado ensayos clínicos en mujeres pre- y postmenopáusicas, para evaluar la acción de los fitoestrógenos sobre el metabolismo hormonal (FSH, LH, estrona y estradiol)⁷⁴⁻⁷⁸. Los resultados, no obstante, son bastante confusos, ya que los grupos de partida así como los tratamientos son muy diferentes, no obteniéndose variaciones en los niveles de hormonas circulantes o en la orina en algunos ensayos⁷⁵⁻⁷⁷, o bien, todo lo contrario, el consumo de cantidades mo-

deradas de isoflavonas ha redundado en una reducción de algunas hormonas como el 17 β -estradiol, la estrona y la progesterona^{74,78}.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, Anderson y col.⁷⁹ publicaron un meta-análisis sobre 38 ensayos clínicos controlados en humanos que tuvieron una ingesta media diaria de 47 g de proteína de soja.

La evaluación sobre las concentraciones de colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos demostró un descenso significativo de los niveles séricos en los pacientes que consumían soja respecto al control; mientras que el colesterol HDL mostró un incremento de un 2,4% aunque no fue significativo.

Resultados similares se han obtenido también con mujeres perimenopáusicas, tratadas durante varias semanas con una dieta rica en isoflavonas^{80,81}.

Por lo que respecta a los estudios sobre la prevención de la osteoporosis y su relación con los fitoestrógenos, los ensayos realizados en ratas con histerectomía de ovario han demostrado un efecto positivo y prometedor de las isoflavonas sobre el retraso en la descalcificación ósea a nivel femoral y lumbar⁸².

A nivel humano, prácticamente no existen todavía evidencias clínicas, dado que se trata de ensayos a largo plazo.

No obstante, en septiembre del 2000, se publicó un ensayo clínico con isoflavonas aisladas (84,4 mg/día), en mujeres perimenopáusicas durante un periodo de 24 semanas, en el que se obtuvo al término del ensayo un descenso de la pérdida de densidad mineral ósea de la espina lumbar así como un aumento del contenido mineral óseo, respecto al grupo placebo y al grupo tratado con 4,4 mg de isoflavonas/día⁸³.

Entre 1997 y la actualidad se han publicado varios ensayos clínicos en los que se ha

tratado de evaluar la acción de los fitoestrógenos de la soja sobre el cáncer^{84,85}.

Sin embargo, han sido estudios indirectos en los que se han comparado grupos apareados de mujeres sanas respecto mujeres diagnosticadas de cáncer de mama inicial.

Existe un estudio en mujeres premenopáusicas con trastornos mamarios benignos (fibroadenomas, masas fibroquísticas, mamoplastia reductiva...), a muy corto plazo, 14 días, en el que se ha observado un efecto estrogénico sobre el epitelio secretor mamario con un tratamiento de 60 gramos de proteína de soja, conteniendo 45 mg de isoflavonas, al día⁸⁶. Sin embargo, de ser tenido en cuenta este estudio, debe hacerse con ciertas reticencias.

Los ensayos realizados in vitro y las numerosas evidencias clínicas permiten asegurar que la soja presenta una acción estrogénica y antiestrogénica, sobre diferentes órganos, igual que algunos de los SERMs utilizados hoy en día como el tamoxifeno y el raloxifeno⁸⁷.

Esto hace que su utilización como THS sea factible sin la presencia de los efectos secundarios hasta ahora asociados a este tipo de terapia.

Pero, el hecho de no encontrar una unanimidad total en los ensayos clínicos con mujeres, hace que el uso de las isoflavonas, que no la soja, a nivel fitoterapéutico se enfoque a corto plazo y sólo para el tratamiento de la sintomatología menopáusica, en mujeres que no tengan trastornos mamarios benignos, historial canceroso mamario, o no tengan contraindicada la THS por el mismo motivo; ya que se ha evidenciado un efecto estrogénico sobre la mama en mujeres pre- y postmenopáusicas sanas que consumieron durante 7 meses 36 mg de genistéina al día (isoflavona purificada)⁸⁸, que hace que la idea de utilizar la soja a largo plazo como preventivo de osteoporosis, enfermedades cardiovasculares y cáncer de mama, deba

Los errores terapéuticos en la utilización de los fitofármacos no los provocan las plantas, sino su desconocimiento y su uso incorrecto

de ser considerada por el prescriptor, según el tipo de preparado que quiera utilizar.

Hay una gran diferencia entre la utilización de la soja como alimento, a la de sus principios activos, como la genisteína y daidzeína, aislados y concentrados (Figura 2). Conviene no olvidar que en los estudios epidemiológicos sobre las poblaciones asiáticas, la soja ha estado siempre presente como un fitocomplejo.

Es un error considerar las isoflavonas como únicas responsables de la actividad terapéutica de la soja.

Se ha demostrado que una alimentación rica en vegetales y leguminosas que aporten cantidades moderadas de fitoestrógenos, así como fibra, lecitinas, fitosteroles, y ácidos grasos poliinsaturados, puede conseguir un efecto beneficioso sobre los síntomas menopáusicos y preventivo de riesgos mayores, sin recurrir a potentes extractos concentrados en isoflavonas, que por contrapartida no han demostrado aún a largo plazo la ausencia de los efectos secundarios de los estrógenos sintéticos. Sobre este aspecto existen dudas razonables.

Conclusiones

No cabe duda que las expectativas que ha generado la Fitoterapia dentro del campo hormonal femenino, seguramente no serán tan solo alcanzadas, sino que en un futuro superadas, gracias a la continua investigación que se está realizando sobre las plantas medicinales.

No debe olvidarse que, tratándose de un sistema homeostático, el terreno hormonal es sumamente complejo de tratar. Si bien tradicionalmente se han asociado diferentes plantas de acción hormonal o no, para el tratamiento de los síntomas y la prevención de los trastornos del ciclo menstrual, han sido en forma de preparados menos concentrados y potentes de los que se posee en la actualidad.

La combinación de diferentes plantas de acción hormonal, debe ser valorada y justificada, ya que como se ha demostrado, la utilización individual de algunas de ellas, produce por sí sola efectos favorables, que pueden ser explicados sin interferencias de diferentes mecanismos de acción.

Aún quedan por determinar los efectos a largo plazo de ciertas plantas, así como sus combinaciones, con la finalidad de evitar errores en su mala utilización. La llegada de nuevas plantas medicinales, que en base a su conocimiento etnobotánico, pueden ser incorporadas al arsenal del terapeuta, hace aún más importante si cabe su justificación mediante la publicación de ensayos clínicos.

Las extrapolaciones de los estudios *in vitro*, *in vivo* y de los modelos animales de experimentación en este campo, deben de ser analizadas desde el punto de vista científico y no del comercial, si no se quiere caer en errores que perjudican en definitiva al uso de las plantas medicinales.

Los errores terapéuticos en la utilización de los fitofármacos no los provocan las plantas, sino su desconocimiento y su uso incorrecto.

Bibliografía

1. Hobbs C. The chaste tree: *Vitex agnus castus*. *Pharmacyn History* 1991;33(1):19-24.
2. Gorler K, Oehlke D, Soicke FI. Iridoidflhrung von *Vitex agnus-castus*. *Planta Médica* 1985;530-1.
3. Wollenweber E, Mann U. Flavonole aus Früchten von *Vitex agnus castus*. *Planta Médica* 1983;126-7.
4. Barnes J, Ernst E. Traditional Herbalists' prescriptions for common clinical conditions: a survey of members of the 11K National Institute of Medical Herbalists. *Phytotherapy Research* 1998;12:369-71.
5. Saden-Krehula M, Kustrak D, Blazevic. Δ 4-3-ketosteroids

in flowers and leaves of *Vitex agnus-castus*. *Planta Médica* 1990;56:547.

6. Amann W. Besserung der Akne vulgaris nach *Agnus castus* (Agnolyt®). *Ther.D. Gegenw* 1967;124-6.

7. Amann W. Akne vulgaris und *Agnus castus* (Agnolyt®). *Zeits. Für Allgem. (ZFA)* 1975;35:1645-8.

8. Amann W. Pramenstruelle Wasserretention. *ZFA* 1979;55:48-51.

9. Amann W. Amenorrhoe. *ZFA*, 1982;58:228-31.

10. Milewicz, *et al.* *Vitex agnus castus-Extrakt zur Behandlung von Regeltempoanomalien Infolge latenter Hyperprolaktinämie.* *Arzneim Forsch* 1993;7:752-6.

11. Gerhard I, Patek A, Monga B, Blank A. Gorkow C. Mastodynonã bei weiblicher Sterilität. *Forsch. Komplementarmed* 1998;5(6):272-8.

12. Lauritzen, *et al.* Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4(3):183-9.

13. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J. Womens Health Gen. Based Med* 2000;9(3):315-20.

14. Halaska M, *et al.* Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynecol* 1998;63(5):388-92.

15. Tschudin S, Huber R. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Forsch. Komplementarmed. Klass Naturheilkd* 2000;7(3):162-4.

16. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with *agnus castus* fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322(20):134-7.

17. Merz, *et al.* The effects of a special *Agnus castus* extract (BP 1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 1996;104:447-53.

18. Jarry H, Jeonhardt S, Gorkow C. and Wuttke W. *In vitro* prolactin but not LH and FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol. Diabetes* 1994;102:448-54.

19. Medina JH, Viola H, Wolfman C, *et al.* Neuroactive flavonoids: new ligands for the benzodiazepine receptors. *Phytomedicine* 1998;5:235-43.

20. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extracts *in vitro*. *Phytomedicine* 2000;7(5):373-81.

21. Hu K, Dong A, Yao X, Kobayashi H, Iwasaki S. Antineoplastic Agents; I. Three spirostanol glycosides from rhizomes of *Dioscorea colletti* var. *hypoglauca*. *Planta Médica* 1996;62:573-5.

22. Iwu MM, Okunji CO, *et al.* Dioscoretin: the hypoglycemic principle of *Dioscorea dumetorum*. *Planta Médica* 1990;56:119-20.

23. Blunden G, Hardman R, Morrison JC. Quantitative estimation of diosgenin in *Dioscorea* tubers by densitometric thin-layer chromatography. *J Pharm Sci* 1967;56(84).

24. Yamada T, Hoshino M, Hayakawa T, *et al.* Dietary diosgenin attenuates subacute intestinal inflammation associated with indomethacin in rats. *Am. J. Physiol* 1997;273:G355-64.

25. Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, Eskelson C, Watson R. Antioxidant activity of *Dioscorea* and Dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. *Life Sciences* 1996;59(11):147-57.

26. Scott A, Higdon K, Benghuzzi H, Tucci M, *et al.* TCPL drug delivery system: the effects of synthetic DHEA and diosgenin using an ovariectomized rat

model. Biomed. Sci. Instrum 2000;36:171-6.

27. Nappez C, Liagre B, Beneytout JL. Changes in lipoxygenase in human erythroleukemia (HEL) cells during diosgenin-induced differentiation. Cancer Letters 1995;96:133-40.

28. Rigotti A, Núñez L, Amigo L, Puglielli L, *et al.* Biliary lipid secretion: immunolocalization and identification of a protein associated with lamellar cholesterol carriers in supersaturated rat and human bile. Journal of Lipid Research 1993;34:1883-94.

29. Puglielli L, Amigo L, Arrese M, *et al.* Protective role of biliary cholesterol and phospholipid lamellae against bile acid-induced cell damage. Gastroenterology 1994;107:244-54.

30. Puglielli L, Rigotti A, Amigo L, *et al.* Modulation of intrahepatic cholesterol trafficking: evidence by in vivo antisense treatment for the involvement of sterol carrier protein-2 in newly synthesized cholesterol transport

into the bile. Biochem J 1996; 317:681-7.

31. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. J Soc Exp Biol Med 1998;217(3):369-78.

32. Lee JR. Natural Progesterone. En: Lee JR, ed. The multiple role of a remarkable hormone, Oxfordshire: Charlbury, 1996; 7(44)84-5.

33. Foster S. Black Cohosh C. racemosa. A literature Review. Herbal Gram 1999; 45:35-49.

34. Lieberman S. A review of the effectiveness of C. racemosa (black cohosh) for the symptoms of menopause. J Women's Health 1998;7(3): 525-9.

35. Bradley PR. British Herbal Compendium, Bradley P, ed. BHMA, 1992;34-5.

36. Brücker A. Beitrag zur Phytotherapie hormonaler Störungen der Frau. Medizinische Welt 1960;44:2331-3.

37. Vorberg G. Therapie klimakterischer Beschwerden. ZFA 1984;60:626-9.

38. Warkecke G. Influence of a phytopharmaceutical on climacteric complaints. Die Meizin Welt 1985;36:871-4.

39. Stolze H. An alternative to treat menopausal complaints. Gyne 1982;3:14-6.

40. Daiber W. Menopause symptoms: success without hormones. Arztl Praxis 1983;35: 1946.

41. Stoll W. Phytopharmakon influences atrophic vaginal epithelium: double-blind study - Cimicifuga vs. estrogenic substances. Therapeutikon 1987;1: 23-31.

42. Pethö. Climacteric complaints are often helped with black cohosh. Ärztliche Praxis 1987;47:1551-3.

43. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinological examination concerning therapy of climacteric symp-

toms following hysterectomy with remaining ovaries. Zentralblatt für Gynäkology, 1988;110 (10):611-8.

44. Düker EM, *et al.* Effects of extracts from Cimicifuga racemosa on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. Planta Médica, 1991;57:420-4.

45. Jarry H, Harnischfeger G. Studies on the endocrine efficacy of the constituents of Cimicifuga racemosa. 1. Influence on the serum concentration of pituitary hormones in ovariectomized rats. Planta Médica 1985;51(1):46-9.

46. Jarry H, Harnischfeger G, Düker E. Studies on the endocrine efficacy of the constituents of C. racemosa. 1. In vitro binding of constituents to estrogen receptors. Planta Médica 1985;51(1): 316-9.

47. Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of Cimicifuga racemosa. Planta Médica 1997;63(3): 289.

Ayurveda

Escuela Internacional de la Cultura Ayurvédica

LA PRIMERA ESCUELA EN MEDICINA AYURVEDA EN ESPAÑA

matrícula abierta

Postgrado en Medicina Ayurveda (duración 3 años)

Diploma en Ayurveda (duración 1 año)

Diploma en Masaje Ayurvédico (duración un año o intensivo en tres meses)

Curso en Ayurveda por Correspondencia

TODOS ESTOS CURSOS ESTÁN RECONOCIDOS POR EL INSTITUTO DE MEDICINA INDIA EN PUNE Y POR LA ASOCIACIÓN INTERNACIONAL DE AYURVEDA

septiembre presentación de los cursos

Esta escuela hace entrega de 2 diplomas: uno en sánscrito por el Instituto de Pune (India), y otro en inglés por la "Escuela Internacional de la Cultura Ayurvédica" en Cataluña (España)

Tel.: 93 871 85 14 • Fax: 93 871 92 30 • e-mail: escuela@ayurveda-internacional.com • http://www.ayurveda-internacional.com
C/ Banys 98 • 08530 La Garriga (Barcelona)

48. Liske E, Wüstenber P. Therapy of climateric complaints with *Cimicifuga racemosa*: herbal medicine with clinical evidence. *Menopause* 1998;5(4):250.
49. Nesselhut T, Schellhase T, Dietrich C, Kuhn W. Studies on mamma carcinoma cells regarding the proliferative potential of herbal medications with estrogen-like effects. *Arch Gynecol Obstet* 1993;254:817-8.
50. Harnischfeger G, Cillien N. Influence of *Cimicifuga racemosa* extracts on the proliferation of human carcinoma cells in vitro with regard to their estrogen receptor sensitivity. Paper presented at the 44th Annual Congress of Georg August Universität, Germany, Göttingen, 1996.
51. Nesselhut T, Borth S, Kuhn W. Influence of *Cimicifuga racemosa* extracts on the in vitro proliferation of mammalian carcinoma cells. Submitted for publication.
52. Freudenstein J, Bodinet C. Influence of an isopropanilic aqueous extract of *Cimicifuga racemosa* rhizoma on the proliferation of MCF-7 cells. In abstracts of 23rd International LOF-Symposium on phyto-oestrogens, University of Gent, Belgium, 15 January 1999.
53. Liu Z, Yang Z, Zhu M, Huo L. Estrogenicity of black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) and its effects on estrogen receptor level in human breast cancer MCF-7 cells. *Wei Sheng Yan Liu* 2001;30(2):77-80.
54. Liske P. Therapeutic efficacy and safety of *C. racemosa* for gynecologic disorders. *Advances in Therapy* 1998;15(1):45-53.
55. Rose DP, Boyar AP, Wynder EL. International comparisons of mortality rates for cancer of the breast, ovary, prostate and colon and per capita food consumption. *Cancer* 1986;58(11):2363-71.
56. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographic correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989;25(12):1917-25.
57. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstetrics & Gynecology* 1996;87(5):897-904.
58. Lauderdale DS, et al. Hip fracture incidence among elderly Asian-American populations. *Am J Epidemiol* 1997;146(6): 502-9.
59. Boulet MJ, et al. Climateric and menopause in seven south-east Asian countries. *Maturitas* 1994;19:157-76.
60. Tang GW. The climateric of Chinese factory workers. *Maturitas* 1994;19:177-82.
61. Carroll KK. Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. *J Am Diet Assoc* 1991;91(7): 820-7.
62. Carroll KK, Kurowska EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr* 1995;125(3S):594S-7S.
63. Adlercreutz H. Evolution, nutrition, intestinal microflora, and prevention of cancer: a hypothesis. *J Soc Exp Biol Med* 1998;217(3):241-6.
64. Brzezinski A, et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4(2): 89-94.
65. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999;18(17):4608-18.
66. Le Bail JC, Champavier Y, Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3beta and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. *Life Sci* 2000;66(14):1281-91.
67. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000;60(15):4112-21.
68. Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor b signaling pathways. *American Journal Nutrition* 1998;68:1418S-25S.
69. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, Barsky SH. Genistein's "ER-dependent and independent" actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 2000;20(4):2409-16.
70. Murkies AL, et al. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995;21:189-95.
71. Albertazzi P, et al. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstetrics & Gynecology* 1998;91(1):6-11.
72. Scambia G, Magno D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7(2): 105-11.
73. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, et al. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7(4):236-42.
74. Xu X, et al. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biom & Prev* 1998;7: 1101-8.
75. Nagata C, et al. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J Nat Cancer Inst* 1998;90(23): 1830-5.
76. Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, et al. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr Cancer* 1999;34(2):133-9.
77. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, et al. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obst Gynecol*, 1999;94(2):229-31.
78. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000;60(15):4112-21.
79. Anderson JW, et al. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Eng J Med* 1995;333(5): 276-82.
80. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999;6(1):7-13.
81. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, et al. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity - a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000;49(4):537-43.
82. Ishimi Y, Chisato M, Ohmura M, et al. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology* 1999;140(4):1893-900.
83. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, et al. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;72(3):844-52.
84. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M, López D. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *The Lancet* 1997;350(4):990-4.
85. Zheng W, et al. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biom & Prev* 1999;8(1):35-40.
86. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, et al. Two-dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
87. Bryant HU, Dere WH. Selective estrogen receptor modulators: an alternative to hormone replacement therapy. *J Soc Ex Biol Med* 1998;217(1):45-52.
88. Petrakis NL, Barnes S, King EB, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biom & Prev* 1996;5:785-94.