

Sojini izoflavoni kot pristop prve izbire pri zdravljenju vazomotoričnih težav v menopavzi

Soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of vasomotor symptoms of menopause

Mathias Schmidt,¹ Karin Arjomand-Wölkart,² Martin H. Birkhäuser,³ Andrea R. Genazzani,⁴ Doris M. Gruber,⁵ J. Huber,⁶ Heinz Kölbl,⁵ Samo Kreft,⁶ Sepp Leodolter,⁵ Doris Linsberger,⁵ Markus Metka,⁵ Tommaso Simoncini,⁷ Lucija Vrabčič Dežman⁸

¹ International Society for Phytosciences, Mattsies, Germany,

² Institut Für Pharmazeutische Wissenschaften, Karl-Franzens-Universität Graz, Graz, Austria,

³ Gynaecological Endocrinology and Reproductive Medicine, Medical Faculty, University of Berne, Basel, Switzerland,

⁴ Department of Gynaecology and Obstetrics, European Society of Gynecology, University of Pisa, Pisa, Italy,

⁵ 1st Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Vienna, Wien, Austria,

⁶ Chair of Pharmacognostic and Phytochemical Laboratory, Faculty of Pharmacy, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia,

⁷ Division of Obstetrics and Gynecology, Department of Clinical and Experimental Medicine, Università Di Pisa, Pisa, Italy, and

Izvleček

Povezava med večjim privzemom izoflavonov in zmanjšano pogostnostjo menopavznih vročinskih valov so prvič opisali leta 1992 na podlagi manjše incidence vročinskih valov v državah, kjer zaužijejo veliko soje¹. Od takrat so predstavili številna klinična preskušanja z različnimi viri izoflavonov, vključno s sojo in črno deteljo, pri čemer je bil pri skoraj vseh študijah z ustrežno zasnovano izid v korist dodajanju izoflavonov.² V podrobni oceni tveganja³ je bilo ugotovljeno, da številni podatki pri ljudeh ne kažejo domnevnih škodljivih učinkov iz možnega medsebojnega delovanja izoflavonov s tkivi v mlečnih žlezah, maternici in ščitnici, občutljivimi na hormone. Varnost so dokazali z dolgotrajnim vnosom do 150 mg izoflavonov na dan, ki so jih uživali vsaj tri leta. Ugotovili so tudi, da velik vnos izoflavonov preprečuje pojav raka na dojki.⁴⁻⁷ Klinični izsledki kažejo na možne koristi izpostavljenosti izoflavonom med zdravljenjem raka na dojki s tamoksifenom ali anastrozalom.

Abstract

The link between higher uptake of isoflavones and a reduced frequency of menopause-related hot flushes were first described in 1992 based on a lower incidence of hot flushes in countries with high dietary soy intake¹. Since then, a number of clinical trials with different sources of isoflavones, including soy and red clover, have been performed, and in almost all studies with an appropriate design the outcome was in favour of isoflavone supplementation². A detailed risk assessment³ revealed that a number of data in humans do not confirm the alleged adverse effect resulting from possible interaction between isoflavones and the hormone-sensitive tissues of the mammary glands, uterus and thyroid. Safety was demonstrated by long-term intake of 150 mg of isoflavones per day, which lasted at least three years. It was also found that a high intake of isoflavones prevented the occurrence of breast cancer⁴⁻⁷. Clinical findings indicate potential benefits of exposure to isoflavones during breast cancer treatment with tamoxifen or anastrozole.

Regulativna mnenja

Evropska agencija za varnost hrane je nedavno zaključila dolgo razpravo o kliničnem pomenu hipotetičnih tveganj iz-

oflavonov na zdravje žensk v menopavzi.³ V oceni je bila ugotovljena odsotnost neželenih učinkov na dojke, maternico in ščitnico pri vnosu 35–150 mg izoflavonov na dan v obliki hrane ali dodatkov.

⁸ Slovenian Menopause Society, Kranj, Slovenia

Korespondenca/ Correspondence:

dr. Mathias Schmidt
International Society for
Phyto-Sciences, D-86874
Mattsies, Wartbergweg 15
e: Schmidt@
herbresearch.de

Ključne besede:

izoflavoni; fito-SERM;
menopavza; vročinski
oblivi; zdravljenje prvega
reda

Key words:

isoflavones; phyto-SERM;
menopause; hot flushes;
first line treatment

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2016;
85: 264–70

Prispelo: 11. apr. 2016,
Sprejeto: 12. maj 2016

Izčrpni pregled še zlasti ni potrdil hipoteze učinka fito-estrogenov glede spodbujanja raka na dojki ali endometriju po do 30-mesečnem dodajanju 150 mg izoflavonov na dan, kar pravzaprav ni presenetljivo, saj izoflavoni niso fito-estrogeni, temveč fito-SERM, selektivni modulatorji estrogenskih receptorjev. Aktivirajo estrogenski receptor beta in s tem ščitijo pred presežkom alfa-moduliranih estrogenskih receptor na proliferacijo celic. S to nedvoumno izjavo agencije EFSA lahko pozornost preusmerimo nazaj na učinkovitost pripravkov, ki vsebujejo izoflavone, proti motnjam v menopavzi. V poročilu iz leta 2011 je Severnoameriška družba za menopavzo (NAMS, North American Menopause Society) potrdila učinkovitost izoflavonov pri vročinskih valovih, kar je bilo dokazano pretežno pri belkah v zgodnji menopavzi, ki so imele vsaj štiri vročinske vale na dan.⁸ Ta izsledek je potrdil prejšnje priporočilo iz leta 2004 o spremembi življenjskega sloga, bodisi samega ali v kombinaciji z zdravili brez recepta, kot so izoflavoni, za zdravljenje žensk z blagimi vazomotoričnimi simptomi.⁹ Podobno je Mednarodna in avstrijska družba za menopavzo (International and Austrian Menopause Society)¹⁰ objavila dokument s stališčem, v katerem so razpoložljive dokaze za učinkovitost izoflavonov proti blagim do zmernim menopavznim vročinskim valom ocenili kot dokaz stopnje I. Izoflavoni se priporočajo kot zdravljenje prve izbire kot alternativa hormonskemu nadomestnemu zdravljenju.

Učinkovitost proti menopavznim vročinskim valom

Učinkovitost sojinih izoflavonov je bila dokazana v kliničnih preskušanjih

in potrjena v metaanalizah in pregledih.^{11–19} Učinek je očitno neodvisen od prehranskega vira izoflavonov: pozitivne rezultate so pridobili s hrano iz soje,²⁰ sojo ali izvlečki iz črne redkve^{21–28} in z izoliranimi izoflavoni.^{29–34}

Hooperjeva metaanaliza je razkri-la povprečno približno 20-odstotno izboljšanje menopavznih simptomov glede na učinek placeba.¹² V eni od trenutno največjih metaanalizah o soji, ki jo je izvedel Taku et al. (2012),³⁵ je vključenih 19 preskušanj s podatki o resnosti in/ali pogostnosti vročinskih valov. Ugotovljeno je bilo, da 6-tedensko do 12-mesečno uživanje sojinih izoflavonov značilno zmanjša pogostnost vročinskih valov za več kot 20 % v primerjavi s placebom (95-% IZ, –28,38 do –12,86; $p < 0,00001$). Sojini izoflavoni so značilno zmanjšali tudi resnost vročinskih valov za več kot 26 % v primerjavi s placebom (95-% IZ: –42,23 do –10,15, $p = 0,001$). Analiza je pokazala, da je bilo zmanjšanje pogostnosti vročinskih valov pri dlje časa trajajočih preskušanjih (več kot 12 tednov) približno trikrat večje kot zmanjšanje pri manj časa trajajočih preskušanjih. Dodatki izoflavona z več kot 18,8 mg genisteina (mediana za vse študije) je bila več kot dvakrat močnejša pri zmanjševanju pogostnosti vročih valov, kot so bili dodatki z manj genisteina. Skoraj vse študije v metaanalizi so pokazale skladno zmanjšanje pogostnosti in resnosti vročinskih valov. Li et al. (2015) je ugotovil zelo podobne rezultate z analizo 16 študij učinkov sojinih izoflavonov na menopavzne vročinske valove.¹⁵ Največja odstotna sprememba zmanjšanja vročinskih valov s sojinimi izoflavoni je bila 25,2 % po izločitvi placebo-učinka, kar je predstavljalo 57 % največjih učinkov estradiola (E_{max}-estradiol = 44,9 %). Vendar pa je bil časovni interval, ki so ga sojini izoflavoni potrebovali za doseganje polovice naj-

večjega učinka, 13,4 tednov (pri estradiolu so potrebni 3,09 tednov). Sojini izoflavoni kažejo manj izrazit in počasnejši učinek pri manjšanju menopavznih vročih valov v primerjavi z estradiolom. Študije, v katerih so primerjali učinek izoflavonov na menopavzne vročinske valove, morajo trajati vsaj 12 tednov ali več, da lahko dosežejo svoj največji učinek.

Učinek na kosti

V študiji o zdravju „Singapore Chinese Health Study“ so ugotovili za spol specifično povezavo med sojo in tveganjem zloma kolka za ženske.³⁶ V večini kliničnih preskušanj, izvedenih s sojinimi izoflavoni, so opazili zmanjšanje izgube mineralne kostne gostote (MKG) pri postmenopavznih ženskah. Več študij je pokazalo pozitiven učinek do 6 in 12 mesecev z uporabo študijskih spremenljivk MKG in biokemijskih označevalcev preoblikovanja kosti, in koristen učinek na postmenopavno izgubo kosti. Opazili so povečanje kostne mase ali zmanjšanje njene izgube, ocenjeno z MKG in markerji preoblikovanja, vendar z nedoslednim zmanjšanjem označevalcev kostne resorpcije in povečanjem ali odsotnostjo učinkov pri označevalcih tvorjenja kosti.³⁷⁻⁴⁰ Genistein je pokazal pozitiven učinek na kostno maso pri postmenopavznih osteopeničnih ženskah med 24 meseci.⁴⁰ Genistein (54 mg/dan) in HT (1 mg estradiola, povezanega z 0,5 mg noretindronona) je povzročil povečanje MKG stegeničnega vratu in ledvene hrbtenice.⁴⁰ Edina epidemiološka kohortna študija, posvečena povezavi med prehranskim vnosom soje in tveganjem za zlom kosti je pokazala obratno sorazmerje med uživanjem hrane s sojo in stopnjo kostnih zlomov.⁴¹ Torej lahko sojini izoflavoni pod nekaterimi pogoji zavrejo kostno resorpcijo in zmanjšajo

kostno izgubo. Dva sistematska pregleda in metaanaliza randomiziranih nadzorovanih preskušanj z uživanjem sojinih izoflavonov pri menopavznih ženskah je razkrila značilno izboljšanje MKG ledvene hrbtenice, značilno zmanjšanje urin-deoksipiridinolina kot označevalca kostne resorpcije, izboljšanje jakosti kosti in zmanjšanje tveganja zloma, ne pa tudi vpliva na serumsko alkalno fosfatazo in osteokalcin kot označevalca tvorjenja kosti.⁴² Vendar pa je treba še vedno izvesti vsaj 24-mesečne študije učinkovitosti sojinih izoflavonov na kostno gostoto in randomizirana nadzorovana preskušanja za ugotavljanje zmanjšanje zlomov.

Pozitivni učinki dolgotrajne uporabe

Študija Zamora-Ros et al. (2013) s 334.850 Evropejkami, starimi od 35 do 70 let, ni pokazala povečanja tveganja za raka zaradi sojinih izoflavonov.⁴³ Metaanaliza Chen et al. (2014), v kateri je bilo ocenjenih 35 študij, je pokazala celo, da izoflavoni značilno zmanjšajo pred- in pomenopavno tveganje za pojav raka na dojki¹¹. Kanadska razprava Boucher et al. (2013) je ugotovila, da je vnos velikih odmerkov dodatkov izoflavona povezan z zmanjšanjem tveganja za raka na dojki⁴. Zaščitni učinek izoflavonov so opisali tudi v študiji Verheus et al. (2007) z dokumentiranjem podatkov za 383 nizozemskih žensk⁵ in v publikaciji Iwasaki et al. (2008), v katero je bilo vključenih več kot 24.000 japonskih žensk, starih od 40 do 60 let⁶. Pomembno je omeniti zlasti, da obstaja obratna povezava med vnosom genisteina in tveganjem za raka na dojki: Wu et al. (2008) je izračunal zmanjšanje relativnega tveganja za raka na dojki za vsakih 10 mg vnosa genisteina za 16 %.⁷ V nedavnem randomiziranem

nadzorovanem preskušanju Alekel et al. (2015) je 224 žensk tri leta prejelo 80 ali 120 mg izoflavona. Ta izpostavljenost ni povzročila sprememb v debelini endometrija ali stanju ščitničnih hormonov.⁴⁴

Uporaba pri ženskah z rakom na dojki v anamnezi

Nedavna, dvojno slepa, randomizirana 12-mesečna intervencijska študija s sojo pri doslej zdravljenih bolnikih z rakom na dojki in ženskah z velikim tveganjem ni razkrila neželenih učinkov na gostoto fibroglandularnega tkiva dojke na MR-slikanju ali pri mamografski gostoti dojke.⁴⁵ Pri ženskah z rakom na dojki v anamnezi ali celo med zdravljenjem s tamoksifenom ali anastrozolom ni znakov za kontraindikacijo pripravkov, ki vsebujejo izoflavone. Sorazmerno nedavna raziskava kaže, da je izpostavljenost izoflavonom povezana z življenjsko podaljšujočim učinkom pri bolnikih z rakom na dojki.^{46,47} Shu et al. (2009) so ugotovili, da je vnos sojine hrane, izmerjen z vnosom sojinih beljakovin in/ali sojinega izoflavona, obratno sorazmeren s smrtnostjo in ponovitvijo raka.⁴⁷ Razmerje tveganja, povezano z največjim kvartilom vnosa sojinih beljakovin, je bilo 0,67 (95 % IZ 0,52–0,84) za ponovni pojav v primerjavi z najnižjim kvartilom. Multivariatno prilagojene stopnje smrtnosti so bile 13,1 oz. 9,2 %, in petletna stopnja ponovitve je bila 13,0 oz. 8,9 % za ženske z najnižjim oz. najvišjim kvartilom vnosa sojinih beljakovin. Večja izpostavljenost bolnikov z rakom na dojki izoflavonu je nedvomno izboljšala napoved izida. Izboljšana napoved izida je bila očitna pri ženskah z rakom dojke ER(-) in ER(+), pa tudi pri uporabnicah in neuporabnicah tamoksifena. Sojine beljakovine in izoflavoni korelira-

jo s časom preživetja brez bolezni. Najboljši učinek so zabeležili pri približno 11 g sojinih beljakovin na dan ali s 30–70 mg izoflavonov. Razlik med pred- in pomenopavznimi ženskami ni bilo. Velika kontrolna študija primerov tudi ni pokazala vpliva na zdravljenje raka.^{48,49} V eni kohortni študiji s 1.954 bolniki z rakom na dojki so opazili zmanjšano stopnjo ponovnega pojava raka, ne pa tudi neželenega medsebojnega delovanja s tamoksifenom.⁵⁰ Študija je izrecno omenjala pozitiven učinek proti raku na dojki s pozitivnimi estrogenskimi receptorji, in s tem proti obliki raka, ki se zelo občutljivo odziva na estrogene s spodbujanjem rasti. Wu et al. (2007) je izvedel presečno študijo pri Američanih azijskega porekla z rakom na dojki, ki so bili uporabniki tamoksifena (n = 380), da preuči povezavo med vnosom soje in ravniyo tamoksifena in njegovih presnovkov (N-dezmetil tamoksifen [N-DMT], 4-hidroksitamoksifen [4-OHT] in 4-hidroksi-N-dezmetil-tamoksifen [endoksimifen]) v obtoku⁵¹. Ugotovili so, da ravni tamoksifena ali njegovih presnovkov v serum niso povezane z vnosom soje, o katerih so poročali bolniki, in o ravni izoflavonov v serumu. V študiji Kang et al. (2010) so ugotovili sinergijske učinke, ko so preučevali vpliv sojinih izoflavonov na zdravljenje raka na dojki z anastrozolom: izpostavljenost izoflavonu ni vplivala na smrtnost zaradi raka dojke in je v 5,1-letnem obdobju spremljanja značilno zmanjšala ponovni pojav raka na dojki.⁵² Ti izsledki enoznačno kažejo na možne koristi izpostavljenosti bolnikov z rakom na dojki izoflavonom z zdravljenjem s tamoksifenom ali anastrozolom ali brez zdravljenja. Čeprav bi bile dodatne študije dobrodošle, trenutni klinični podatki več ne upravičujejo nasvetov, da naj se bolniki z rakom na dojki ne izpostavljajo izoflavonu.

Zaključki o izoflavonih in menopavznih vročinskih navalih:

- Učinkovitost izoflavonov proti menopavznim vročinskim navalom je bila potrjena v neodvisnih metaanalizah in ima dokazno stopnjo Ia.
- Učinek proti pogostnosti in resnosti vročih valov je približno 25 % boljši kot pri placebo in doseže 57 % učinka nadomeščanja estrogena.
- Doseganje največjega učinka traja dlje kot pri zdravljenju z estrogenom. To je pomembno sporočilo, ki ga prenesite bolnikom. Pričakovati je možno manj neželenih učinkov in večjo sodelovalnost bolnikov.
- Za kosti je možno pričakovati dodatne koristne učinke.

- Velika izpostavljenost izoflavonom je povezana z zmanjšanjem tveganja za raka na dojki.
- Dolgotrajne študije pri bolnikih z rakom na dojki kažejo prednosti pri izpostavljenosti soji, izražene kot izboljšanje pri stopnji ponovitve raka in izostanek neželenega medsebojnega delovanja zdravljenja s tamoksifenom in anastrozalom. Odvračanje izpostavljanja bolnikov z rakom na dojki izoflavonu več ni potrebno.
- Dolgotrajna varnost na hormone občutljivih tkivih, kot so dojke, endometriji in ščitnica je neizpodbitna in jo je uradno potrdila Evropska agencija za varnost hrane (EFSA) pri izpostavljenosti 150 mg izoflavonov na dan ter trajanjem vnosa do tri leta.

Če povzamemo, lahko izoflavone priporočamo kot zdravljenje prve izbire pri naravnih menopavznih vročinskih navalih.⁵³

Literatura

- * Translated Reprint with permission of the publisher Taylor & Francis from: Schmidt M et al. Consensus: soy isoflavones as a first-line approach to the treatment of menopausal vasomotor complaints. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Jun; 32(6): 427-30. doi: 10.3109/09513590.2016.1152240. Epub 2016 Mar 4.
1. Adlercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet* 1992; 339(8803): 1233.
 2. Kurzer MS. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacol* 2008; 16(5): 227-9.
 3. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources Added to Food (ANS). Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J* 2015; 13: 4246.
 4. Boucher BA, Cotterchio M, Anderson LN, Kreiger N, Kirsh VA, Thompson LU. Use of isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk. *Int J Cancer* 2013; 132(6): 1439-50.
 5. Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2007; 25(6): 648-55.
 6. Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kura-hashi N, Miura T, et al. Japan Public Health Center-based prospective study g. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J Clin Oncol* 2008; 26(10): 1677-83.
 7. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98(1): 9-14.
 8. NAMS. The role of soy isoflavones in menopausal health: report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011; 18(7): 732-53.
 9. NAMS. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004; 11(1): 11-33.
 10. Clementi W, Cross HS, Fischl F, Foth D, Freude G, Huber JS, et al. Konsensus: Phytoöstrogene. *Frauenarzt* 2005; 46 (11): 996-9.
 11. Chen MN, Lin CC, Liu C. Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. *Climacteric* 2015; 18(2): 260-9.
 12. Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrati-

- ons in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009; 15(4): 423–40.
13. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006; 55(3): 203–11.
 14. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; 12:CD001395.
 15. Li L, Lv Y, Xu L, Zheng Q. Quantitative efficacy of soy isoflavones on menopausal hot flashes. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79(4): 593–604.
 16. Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003; 6(1): 1–11.
 17. Messina M. Soy foods, isoflavones, and the health of postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2014; 100(S1): 423S–30S.
 18. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014; 78(4): 263–76.
 19. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006; 13(5): 831–9.
 20. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 91(1): 6–11.
 21. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14(3 Pt 1): 468–73.
 22. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multi-center, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9(5): 329–34.
 23. Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Improvement of menopausal symptoms by soy isoflavones: A randomized, double-blind study. *Planta Med* 2008; 74(9): 928.
 24. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, et al. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol* 2012; 28(3): 203–7.
 25. Mainini G, Torella M, Di Donna MC, Esposito E, Ercolano S, Correa R, et al. Nonhormonal management of postmenopausal women: effects of a red clover based isoflavones supplementation on climacteric syndrome and cardiovascular risk serum profile. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2013; 40(3): 337–41.
 26. Petri Nahas E, Nahas Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48(4): 372–80.
 27. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7(2): 105–11.
 28. Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY, Lu W, Liao HF, Verbruggen M, et al. Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2012; 19(7): 791–8.
 29. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, et al. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11(4): 400–4.
 30. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14(4): 648–55.
 31. D'Anna R, Cannata ML, Marini H, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, et al. Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2009; 16(2): 301–6.
 32. Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R, Guthrie N. The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: a multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas* 2011; 68(2): 189–96.
 33. Han KK, Soares JM, Jr., Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol* 2002; 99(3): 389–94.
 34. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58(3): 249–58.
 35. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012; 19(7): 776–90.
 36. Koh WP, Wu AH, Wang R, Ang LW, Heng D, Yuan JM, et al. Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study. *Am J Epidemiol* 2009; 170(7): 901–9.
 37. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79(2): 326–33.
 38. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(10): 4740–7.

39. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17(10): 1904–12.
40. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146(12): 839–47.
41. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch. Intern Med* 2005; 165(16): 1890–5.
42. Wei P, Liu M, Chen Y, Chen DC. Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pac J Trop Med* 2012; 5(3): 243–8.
43. Zamora-Ros R, Ferrari P, Gonzalez CA, Tjonneland A, Olsen A, Bredsdorff L, et al. Dietary flavonoid and lignan intake and breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study. *Breast Cancer Res Treat* 2013; 139(1): 163–76.
44. Alekel DL, Genschel U, Koehler KJ, Hofmann H, Van Loan MD, Beer BS, et al. Soy Isoflavones for Reducing Bone Loss Study: effects of a 3-year trial on hormones, adverse events, and endometrial thickness in postmenopausal women. *Menopause* 2015; 22(2): 185–97.
45. Wu AH, Spicer D, Garcia A, Tseng CC, Hovanessian-Larsen L, et al. Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density. *Cancer Prev Res* 2015; 8(10): 942–51.
46. Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di Stefano V, et al. Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93(12): 4787–96.
47. Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA* 2009; 302(22): 2437–43.
48. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Dai Q, Cai Q, Gao YT, et al. Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92(1): 11–7.
49. Fink BN, Steck SE, Wolff MS, Britton JA, Kabat GC, Gaudet MM, et al. Dietary Flavonoid Intake and Breast Cancer Survival among Women on Long Island. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16(11): 2285–92.
50. Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Weltzien EK, Castillo AL, Caan BJ. Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 118(2): 395–405.
51. Wu AH, Pike MC, Williams LD, Spicer D, Tseng CC, Churchwell MI, et al. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(21): 3024–30.
52. Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X, Jin S. Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* 2010; 182(17): 1857–62.
53. Schmidt M, Arjomand-Wölkart K, Birkhäuser MH, Genazzani AR, Gruber DM, Huber J, et al. *Gynecological Endocrinology* 2016 Mar 4: 1-4.