

OS POSSÍVEIS BENEFÍCIOS DA UTILIZAÇÃO DE ISOFLAVONAS EM MULHERES NA PÓS MENOPAUSA: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

THE POSSIBLE BENEFITS OF USING ISOFLAVONES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN: AN INTEGRATIVE REVIEW

Maria Fernanda Pinto Barbedo¹
Tathiane Porfírio de Oliveira²

RESUMO: A menopausa é marcada pelo fim do ciclo reprodutivo da mulher e está relacionada à diminuição da produção do hormônio estrogênio. As consequências dessa redução hormonal são sintomas físicos prejudiciais à saúde e ao bem-estar da mulher, exigindo a necessidade de reposição adequada. As isoflavonas são semelhantes ao estrogênio feminino e, portanto, exercem ação estrogênica. O objetivo deste estudo foi avaliar os possíveis benefícios do uso das isoflavonas como alternativa à reposição hormonal. Realizou-se uma revisão integrativa da literatura com abordagem qualitativa e caráter descritivo nas bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), utilizando os descritores Women, Isoflavones and Postmenopause. Como critérios de inclusão foram selecionados Ensaio Clínicos Controlados Randomizados em Português, Espanhol e Inglês, publicados entre 2011 e 2021, obtendo-se 26 artigos. Os resultados incluem artigos relacionados aos sintomas clássicos da pós-menopausa, bem como qualidade de vida geral, saúde cognitiva, prevenção da osteoporose, atuação no tecido vaginal e níveis de triglicérides, além da melhor forma de uso e dosagem. Os benefícios são maior observados na atuação nos sistemas clássicos da menopausa, na insônia, na prevenção da osteoporose e manutenção do epitélio vaginal, sendo poucos associados aos níveis de triglicérides e à saúde cognitiva. Conclui-se que mais pesquisas são necessárias, embora o uso de isoflavonas se mostre como opção interessante na alternativa terapêutica em mulheres na pós-menopausa.

1899

Palavras-Chave: Mulher. Isoflavonas. Pós-menopausa. Fitoestrogênio.

ABSTRACT: Menopause is marked by the end of a woman's reproductive cycle and is related to decreased production of the hormone estrogen. The consequences of this hormonal reduction are physical symptoms that are harmful to the woman's health and well-being, requiring the adequate replacement. Isoflavones are similar to female estrogen and therefore exert estrogenic action. The aim of this study was to evaluate the possible benefits of using isoflavones as an alternative to hormone replacement. An integrative literature review was carried out with a qualitative approach and descriptive character in Pubmed and Virtual Health Library (VHL) databases, using the descriptors Women, Isoflavones and Postmenopause. As inclusion criteria, Randomized Controlled Clinical Trials in Portuguese, Spanish and English, published between 2011 and 2021, were selected, resulting in 26 articles. The results include articles related to classic postmenopausal symptoms, as well as general quality of life, cognitive health, prevention of osteoporosis, performance on vaginal tissue and triglyceride levels, in addition to the best form of use and dosage. The benefits are greatest observed in the action in the classic systems of menopause, insomnia, prevention of osteoporosis and maintenance of the vaginal epithelium, with few being associated with triglyceride levels and cognitive health. It is concluded that more research is needed, although the use of isoflavones proves to be an interesting therapeutic alternative in postmenopausal women.

Keywords: Woman. Isoflavones. Postmenopause. Phytoestrogen.

¹Estudante da Universidade de Vassouras 2018-2023.

²Especialização em Residência Médica em Ginecologia e Obstétrica. Graduação: Centro de Ensino Superior de Valença, FAA, BrasilCV: <http://lattes.cnpq.br/7814466041110537>. ID Lattes: 7814466041110537 Última especialização: 2019 - 2022.

INTRODUÇÃO

Os fitoestrogênios são compostos fenólicos não esteróides naturais de plantas que, devido à sua estrutura molecular e tamanho, assemelham-se aos estrogênios esteróides de vertebrados. 21 As isoflavonas (daidzeína, genizeína e gliciteína) são compostos bioativos que fazem parte do grupo dos fitoestrógenos devido à sua atividade estrogênica^{21,5}, isso se justifica devido à sua similaridade estrutural com o 17β -estradiol, o principal hormônio sexual feminino⁴⁴.

Os fitoestrogênios advindos de plantas têm 100 a 1000 vezes menor atividade do que os humanos e podem ter uma fraca atividade estrogênica expressada no sistema nervoso central, vasos sanguíneos, pele e ossos, sem causar estimulação similar na mama ou útero³¹. A isoflavona obtida na dieta pode ser metabolizada no intestino em equol, um metabólito com maior atividade estrogênica⁴⁴. As isoflavonas são em sua maior parte encontradas em produtos derivados de soja, soja, farinha de soja, flocos de soja, bebidas de soja e produtos de soja fermentados, como missô e tempeh, entre outros⁴⁴.

Em países asiáticos, como Japão, China, Coréia, produtos de soja foram consumidos como parte da dieta regular por séculos, mas apenas recentemente os produtos de soja estão ganhando aceitação no Ocidente⁴⁴. Além disso, muitas mulheres com sintomas da menopausa estão recorrendo à medicina complementar e alternativa (CAM) devido a preocupação com os riscos a longo prazo com a terapia hormonal prescrita³¹.

1900

A menopausa acontece quando há a “cessação” dos períodos menstruais da mulher por um período de 12 meses consecutivos, sendo considerada o fim do ciclo reprodutivo da mulher. É caracterizada por uma diminuição nos níveis de estrogênio e geralmente é acompanhada por uma série de sintomas. A diminuição na produção de estrogênio ovariano na menopausa está relacionada a sintomas físicos prejudiciais à saúde feminina, como ondas de calor e suores noturnos, atrofia urogenital, disfunção sexual, alteração de humor, diminuição da densidade óssea e alterações metabólicas que predisõem a doenças cardiovasculares.⁸

A síndrome geniturinária da menopausa é uma alteração que afeta a bexiga, vagina e vulva, atingindo até a metade das mulheres na pós menopausa, com improvável melhora no decorrer do tempo. Os sintomas incluem ardor, irritação, secura, diminuição do libido, dor nas atividades sexuais, e infecções recorrentes do trato urinário, prejudicando o bem-estar físico e psicológico da mulher pós menopausa⁹.

Os estrogênios ainda estão relacionados à manutenção da densidade mineral óssea e nos processos de formação e reabsorção. Com o declínio estrogênico da pós menopausa há um aumento na reabsorção excessiva que juntamente com outros fatores, como a diminuição da atividade física, podem levar a um maior risco de desenvolvimento de osteoporose⁸. Nesse sentido, as isoflavonas de soja têm sido propostas como benéficas porque podem contribuir para a manutenção da boa saúde óssea mantendo a massa, densidade mineral e estrutura óssea¹².

As ondas de calor ou sintomas vasomotores são os sintomas mais comuns da menopausa, ocorrendo em mais de 75% das mulheres nesse período. Estes diminuem após em torno de 3,5 anos na maioria das mulheres, no entanto 16% de mulheres relatam permanecer sintomáticas depois da menopausa e 2,2% das que não realizaram tratamento em torno dos 70 anos ainda relatam experimentar os sintomas vasomotores moderados a graves, além de suores noturnos³⁶. A terapia de reposição hormonal provou ser eficaz na redução dos sintomas vasomotores, embora as isoflavonas tenham ganhado popularidade como um tratamento alternativo ao hormônio⁸. Os estrogênios ainda estão relacionados à função cognitiva, mais especialmente à memória verbal e fluência verbal⁸. Há relatos de que as isoflavonas também podem beneficiar a saúde cognitiva em mulheres na pós-menopausa, sendo necessário maiores evidências para essa afirmação¹⁵. 1901

A “American Menopause Society” concluiu em 2011 que a soja pode beneficiar a função cognitiva em mulheres menores de 65 anos, mas não maiores.⁴

Além disso, um estudo longitudinal de 6 anos com diferentes quantidades de ingestão de isoflavonas durante a menopausa descobriu que mulheres asiáticas com alta ingestão de isoflavonas tiveram melhor velocidade de processamento durante a perimenopausa e pós-menopausa, porém pior memória verbal.¹³

Em relação ao sistema cardiovascular, os estrogênios são potentes hormônios vasoativos que promovem no sistema vascular remodelação e elasticidade, ademais regulam a atividade inflamatória local. A deficiência do estrogênio após a menopausa pode contribuir para um estresse oxidativo e processos ateroscleróticos, sendo que após a menopausa essa deficiência leva à ativação do sistema renina-angiotensina, aumento do vasoconstritor endotelina e o diminuição do óxido nítrico, influenciando portanto no processo aterosclerótico⁸.

O objetivo do presente estudo foi observar os possíveis benefícios da utilização das isoflavonas, analisando a isoflavona como uma terapia alternativa a reposição hormonal.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão integrativa, de abordagem qualitativa e caráter descritivo, no qual a busca pelos artigos foi realizada através da coleta de dados em Bases de Dados Virtuais. Para esse fim utilizou-se o PubMed e a Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). A identificação dos artigos nas bases ocorreu no período de 01 de setembro de 2021 a 10 de setembro de 2021. Foram selecionados artigos em português, inglês e espanhol. A revisão integrativa foi realizada através da definição do tema, seguida pela decisão dos critérios de inclusão e exclusão com posterior análise das publicações nas bases de dados. As informações obtidas foram observadas e selecionadas para a exposição dos resultados.

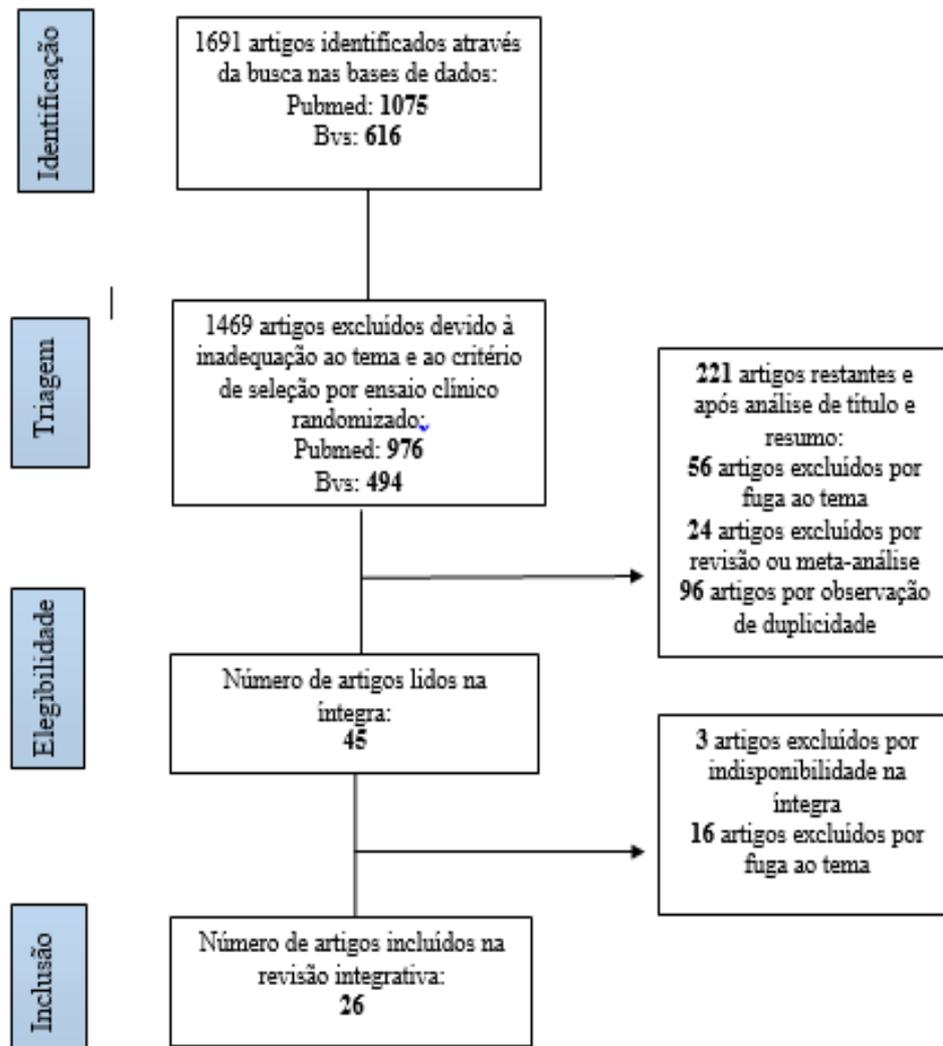
O levantamento dos artigos científicos foi baseado nos seguintes descritores cadastrados nos “Descritores em Ciência da Saúde” (DeCs) - “Women”, “Isoflavones” e “Postmenopause”. Para a combinação entre os descritores foi utilizada a pesquisa com o operador booleano AND em ambas as bases de dados pesquisadas, sendo que foi utilizado o marcador “All fields” na plataforma Pubmed e busca por “título, resumo e assunto” na plataforma BVS. A questão norteadora do estudo foi: Quais os possíveis benefícios da utilização de isoflavonas em mulheres na pós menopausa? Os critérios de inclusão foram a seleção dos Ensaios Clínicos Controlados Randomizados com a delimitação da data de publicação entre os anos de 2011 a 2021. Os critérios de exclusão foram artigos duplicados, artigos de revisão ou meta-análise, fuga de tema e artigos indisponíveis na íntegra.

1902

RESULTADOS

Nessa pesquisa bibliográfica, foram encontrados 1691 artigos científicos por meio das bases de dados apresentadas. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, resultou-se na exclusão de 1470 artigos devido à inadequação ao tempo definido e inadequação ao critério de seleção ensaio clínico randomizado. Através da análise minuciosa do título e resumo dos 221 artigos restantes, foram excluídos outros 56 artigos por fuga ao tema, 24 por serem identificados como revisão, 96 artigos através da observação de duplicidade e outros 3 artigos devido ao critério de indisponibilidade na íntegra. Por fim, 43 artigos foram lidos na íntegra e utilizando novamente o critério de fuga ao tema, resultou-se no total de 26 artigos que seguem os critérios de elegibilidade para a composição da pesquisa, conforme **figura 1**.

Figura 1: Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS.



Fonte: Autora (2021)

Os 26 resultados retrataram as possíveis utilizações e benefícios da isoflavona em mulheres na pós menopausa, sendo 7 estudos relacionados aos sintomas clássicos da menopausa e pós menopausa, como ondas de calor, alterações de humor, insônia e bem-estar; 2 estudos relacionados à função cognitiva; 7 estudos relacionados à prevenção de osteoporose e manutenção da massa óssea; 3 estudos especificamente sobre atuação no tecido vaginal; 4 estudos acerca da atuação dos níveis de triglicédeos e aterosclerose; 2 estudos retratando a melhor forma de utilização e dosagem. Por fim, 1 estudo abordou a segurança de ação no endométrio, conforme Quadro 1

Quadro 1: Caracterização dos artigos identificados na revisão que abordam os benefícios da utilização de isoflavonas em mulheres na pós menopausa.

AUTOR	AN O	TIPO DE ESTUDO	PRINCIPAIS BENEFÍCIOS
Husain D, Khanna K, Puri S, Haghizadeh M ¹⁸	2015	Ensaio clínico randomizado (n=61)	Alternativa eficaz e aceitável ao tratamento hormonal para a melhora dos sintomas da pós menopausa
Henderson VW et al. ¹⁵	2012	Ensaio clínico randomizado (n=350)	Não existe efeito sobre a cognição global, mas pode melhorar a memória visual.
Zhao-min Liu et al. ⁴⁴	2020	Ensaio clínico randomizado (n=270)	A suplementação de daidzeína pode reduzir significativamente a testosterona sérica e os níveis de androstenedio na comparado ao placebo, mas não tem efeitos no alívio de sintomas da menopausa
Jinkyung Kim et al. ²⁰	2013	Ensaio clínico randomizado (n=113)	Foi encontrado diminuição nos níveis de triglicédeos em mulheres coreanas na pós-menopausa.
Lipovac M et al. ²⁶	2011	Ensaio clínico randomizado (n=109)	A suplementação de isoflavona de trevo vermelho em mulheres na pós menopausa foi mais eficaz do que o placebo na intensidade geral da menopausa e na redução da

			frequência vasomotora diária
Crawford SL, Jackson EA, Churchill L, Lampe JW, Leung K, and Ockene JK ⁶	2013	Ensaio clínico randomizado (n=130)	Foi avaliado a relação entre a dosagem e os efeitos da isoflavonas em mulheres na pós menopausa, chegando a conclusão de que uma dosagem alta de 100 a 200mg/kg em uma frequência de 2 a 3 vezes ao dia pode gerar maiores benefícios
Lima SMRR, Honorato JV, Silva MALG ²⁵	2020	Ensaio clínico randomizado (n=22)	A administração local do gel de isoflavona promoveu uma melhora no número de vasos sanguíneos no tecido vaginal
Atteritano M et al. ²	2013	Ensaio clínico randomizado (n=262)	A isoflavona genisteína promove um efeito benéfico na depressão e qualidade de vida em mulheres pós-menopáusicas osteopênicas.
Hodis HN et al. ¹⁹	2011	Ensaio clínico randomizado (n=350)	Não houve benefícios em relação a progressão da aterosclerose subclínica, mas houve provável benefício em mulheres com baixo risco de doença cardiovascular que estavam há menos de 5 anos na pós menopausa

Hachul H, Brandao LC, Almeida V, Bittencourt LRA, Baraca EC, Tufik S. ¹⁴	2011	Ensaio clínico randomizado (n=38)	Houve benefícios em relação aos sintomas de insônia
Lei Li, Meijun Sun, Jianping Sun, Hangru Kong, Wenwen Zhong, Hong Wang ²⁴	2019	Ensaio clínico randomizado (n=300)	A suplementação diária de tofu pode aumentar a densidade mineral óssea da coluna lombar, mas não diminui a perda óssea no fêmur proximal direito em mulheres chinesas pós-menopáusicas.
Cancelo Hidalgo MJ, Castelo Branco C ³	2011	Ensaio clínico randomizado (n=1682)	O horário de administração da isoflavona não influencia no tratamento dos sintomas
Lima SMRR, Bernardo BFA, Yamada SS, Reis FB, Silva GMD, Galvão MAL ²⁵	2014	Ensaio clínico randomizado (n=60)	Melhorias nos sintomas de atrofia vaginal, valores de maturação, pH vaginal, morfologia e expressão de receptores de estrogênio no epitélio vaginal.
Hansongyi Lee, Ryowon Choue, Hyunjung Lim ²²	2017	Ensaio clínico randomizado (n=87)	Efeitos benéfico sobre os marcadores de formação óssea mas não demonstra benefício em comparação com o placebo nos sintomas do climatério ou na qualidade de vida.
Yan-bin Ye et al. ⁴²	2012	Ensaio clínico randomizado (n=90)	Houve melhora nos sintomas da pós menopausa porém não houve alteração

			benéfica no perfil lipídico
Simpson EEA ³⁷	2019	Ensaio clínico randomizado (n=101)	Não houve alteração benéfica na estabilidade do humor em nenhuma dose testada
Mangano MK ³⁰	2013	Ensaio clínico randomizado (n=131)	Falhou ao prevenir doenças cardiovasculares devido a modificação lipídica em mulheres pós-menopáusicas tardias saudáveis sem a capacidade de produzir equol
Quaas AM et al. ³³	2013	Ensaio clínico randomizado (n=224)	A suplementação das isoflavonas de soja indicou um efeito benéfico ao não gerar efeito na espessura endometrial ou nas taxas de câncer e hiperplasia endometrial em mulheres na pós-menopausa.
Furlong ON et al. ¹⁰	2019	Ensaio clínico randomizado (n= 101)	O consumo da bebida de soja não gerou efeito sobre a função cognitiva em mulheres na pós-menopausa, mas reduziu os sintomas vasomotores naquelas com sintomas mais graves
T Y Tai et al. ³⁸	2011	Ensaio clínico randomizado (n=431)	O uso de 300 mg diários de isoflavonas não foi benéfico em prevenir um declínio na

			densidade mineral óssea na coluna lombar ou no fêmur total em comparação com o grupo placebo.
Amato P et al. ¹	2013	Ensaio clínico randomizado (n=403)	A suplementação com isoflavonas oriundas da soja não ofereceu benefícios à qualidade de vida em mulheres na pós-menopausa.
Levis S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J ²³	2011	Ensaio clínico randomizado (n=248)	200 mg de comprimidos de isoflavona de soja tomados uma vez ao dia falharam na prevenção de perda óssea e na melhora dos sintomas da menopausa.
Imhof M, Gocan A, Imhof M, Schmid M ¹⁹	2017	Ensaio clínico randomizado (n=192)	Houve benefício nas melhoras das ondas de calor em mulheres na pós menopausa
Tedeschi C, Benvenuti C ³⁹	2012	Ensaio clínico randomizado (n=186)	Utilizar um combinado de isoflavonas oral e tópico é mais efetivo que apenas o oral no tratamento da distrofia vaginal
Garcia-Martin A, Quesada Charneco M, Alvarez Guisado A, Jimenez Moleon JJ, Fonolla Joya J, Munoz-Torres M ¹¹	2011	Ensaio clínico randomizado (n=99)	Houve benefício na qualidade de vida e na densidade mineral óssea

DISCUSSÃO

Pode-se observar que 6 dos 7 artigos analisados relacionados à sintomas clássicos da menopausa mostraram efeitos benéficos do uso de isoflavonas em relação às ondas de calor, minimizando fogachos. Literaturas anteriores também ilustram efeito benéfico da utilização de isoflavonas nos sintomas vasomotores, colaborando com o estudo atual^{32,7}. Ainda pode-se notar que a utilização de isoflavona se mostrou eficaz na redução do número e intensidade das ondas de calor em mulheres na pós-menopausa com insônia.¹⁴

Além disso, foi observado uma diminuição importante na insônia subjetiva (menos mulheres relataram insônia moderada/grave) e um significativo aumento na eficiência do sono.¹⁴

Nenhum artigo analisado nesse estudo encontrou benefícios em relação à saúde cognitiva, o que pode ser justificado pela pouca quantidade de artigos. Um estudo duplo cego randomizado, realizado no período de 1 ano com 202 mulheres de 60 a 75 anos também não encontrou benefícios em relação à função cognitiva⁴⁰, corroborando com o presente estudo, no qual houve achados somente relacionados com a função visual.¹⁵ Isso pode ser explicado devido à genisteína e daidzeína possuírem melhor ligação ao receptor corporal de estrogênio do que no receptor cerebral e também pela maior quantidade de receptores no hipocampo, sugerindo maior benefício relacionado à memória episódica visual.¹⁵ Outro ponto importante justificando os achados é a maior eficiência da isoflavona nas mulheres capazes de produzir “equol”, um metabólito de daidzeína produzido pela flora intestinal em 1/3 da população. O equol possui afinidade seletiva para os receptores de estrogênio e maior ação que a daidzeína não convertida, podendo intensificar ou não a ação.¹⁵

Sobre a prevenção da osteoporose e manutenção da massa óssea, 5 dos 7 artigos analisados obtiveram resultados positivos. Em um dos estudos que não apontam benefícios²³, pode-se observar limitações como uma taxa de abandono maior do que o esperado e significativamente maior no grupo placebo, outra explicação pode estar relacionada à capacidade de produzir “equol” reduzida em algumas mulheres, entretanto no estudo não houve nenhum benefício em mulheres que eram equol produtoras²³. Na literatura anterior há estudos que também não obtiveram resultados favoráveis.¹⁷ Um estudo duplo cego randomizado realizado com 389 mulheres selecionadas para receber a isoflavona genisteína (54 mg / dia) foi observado que após 2 anos houve um aumento de 5,8% na DMO da coluna lombar e 5,2% de aumento na DMO do colo do fêmur, já os participantes que tomaram placebo experimentaram uma perda de 6,3% e 5,3% em ambos locais do esqueleto, sugerindo a genisteína ser a isoflavona mais ativa para o tratamento da perda óssea.⁴⁰ Em uma meta-análise²⁸, 10 ensaios clínicos concluíram que a intervenção

nutricional com as isoflavonas podem atenuar a perda óssea na coluna, corroborando os achados observados neste estudo .

Dos estudos sobre os efeitos relacionados ao epitélio vaginal, todos mostraram efeitos benéficos, indicando que o gel vaginal de isoflavona é eficaz para o tratamento dos sintomas de atrofia vaginal causada por deficiência de estrogênio.³⁵ Além disso, pode influenciar no efeito proliferativo e aumento da expressão de receptores de estrogênio no epitélio da vagina³⁵. Um outro estudo mostrou aumento significativo da vascularização vaginal em comparação com o grupo placebo²⁵, o que pode explicar os benefícios observados neste estudo. Além disso, o uso isoflavonas, em forma de gel, topicamente no epitélio vaginal provou ser eficaz para aliviar os sintomas moderados a intensos de atrofia vulvovaginal e dispareunia³⁴.

Dos estudos sobre a ação da isoflavona no perfil lipídico e aterosclerose, apenas 1 em 4 demonstraram efeitos benéficos nas taxas de triglicérides. Os resultados do estudo atual indicam que um efeito benéfico do tratamento pode ser restrito à mulheres que iniciam a suplementação de isoflavonas perto da menopausa (dentro de 5 anos).¹⁶ Isso sugere um benefício potencial em uma faixa etária mais restrita. Uma explicação poderia ser a menor conversão em equol, porém não houve nenhuma diferença em progressão da aterosclerose comparando grupos de placebo com grupos de tratamento definidos pela produção de equol.³⁰ Uma meta-análise foi realizada para determinar o efeito da suplementação de isoflavona na função endotelial vascular, seus resultados mostraram que a suplementação oral de isoflavonas não melhorou a função endotelial, no entanto gerou níveis significativamente reduzidos de LDL-C, TG e níveis aumentados de HDL-C.⁴⁴ 1910

Apenas 1 estudo abordou o efeito de isoflavonas sobre a espessura do endométrio e sobre as taxas de hiperplasia endometrial, indicando efeito favorável ao não identificar alterações relacionadas ao endométrio.³³ Entretanto em literaturas anteriores, um estudo maior de 5 anos (n=376) encontrou aumento nas taxas de hiperplasia endometrial.⁴¹ Isso pode se justificar pela dose muito alta de isoflavonas utilizada no estudo (150 mg/d) e um período de tratamento de 5 anos, que era significativamente maior do que qualquer outro anteriormente estudo publicado²⁹. Segundo Mahady (2005) ²⁹, as isoflavonas de soja sugerem não causar hiperplasia endometrial quando usado em doses terapêuticas adequadas.

CONCLUSÃO

Os resultados foram favoráveis ao uso de isoflavonas, mostrando benefícios principalmente em aliviar os sintomas climatéricos, atuação na manutenção da densidade

mineral óssea e no epitélio vaginal da mulher pós menopáusicas, entretanto não obteve resultado positivo na saúde cognitiva e no perfil lipídico. É notável que a genisteína é a isoflavona com maior eficiência, já a conversão da daidzeína em seu metabólito “equol” está relacionada à maior atividade devido à afinidade aos receptores de estrogênio, sendo importante para a intensificação dos benefícios. Ainda é necessário maior realização de estudos para a investigação do uso de isoflavonas, porém sua utilização se mostra como opção interessante na terapêutica alternativa para mulheres pós menopáusicas

REFERÊNCIAS

1. AMATO P, Young RL, Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, Cramer MA, et al. Effect of soy isoflavone supplementation on menopausal quality of life. 2013;20(4):443-7.
2. ATTERITANO M, Mazzaferro S, Bitto A, Cannata ML, D’Anna R, Squadrito F, et al. Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: A 2-year randomized, double-blind, controlled study. *Osteoporos Int.* 2014;25(3):1123-9.
3. CANCELO Hidalgo MJ, Castelo Branco C. Optimizing soy isoflavones effect in postmenopausal women: The impact of timing on climacteric symptoms. *Gynecol Endocrinol.* 2011;27(9):696-700.
4. CLARKSON TB, Utian WH, Barnes S, Gold EB, Basaria SS, Aso T, et al. 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
5. CHEN LR, Ko NY, Chen KH. Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. *Nutrients.* 2019;11(11):1-15.
6. 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.
7. D’ANNA R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: A 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause.* 2007;14(4):648-55.
8. DAVIS SR, Lambrinoudaki I, Lumsden M, Mishra GD, Pal L, Rees M, et al. *Menopause.* *Nat Rev Dis Prim.* 2015;1:1-19.
9. ELIZABETH Farrell AM. Genitourinary syndrome of menopause. *Aust Fam Physician.* 2017;46(7):481-4.
10. 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 [Internet].* 2020;59(2):755-

66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00394-019-01942-5>

11. GARCÍA-Martín A, Quesada Charneco M, Álvarez Guisado A, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M. Efecto de un preparado lácteo con isoflavonas de la soja sobre la calidad de vida y el metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas: estudio aleatorizado. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(2):47-51.
12. GÓMEZ-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP. Scientific evidence supporting the beneficial effects of isoflavones on human health. *Nutrients*. 2020;12(12):1-25.
13. Greendale GA, Huang MH, Leung K, Crawford SL, Gold EB, Wight R, et al. Dietary phytoestrogen intakes and cognitive function during the menopausal transition: Results from the Study of Women's Health Across the Nation Phytoestrogen Study. *Menopause*. 2012;19(8):894-903.
14. HACHUL H, Brandão LC, D'Almeida V, Bittencourt LRA, Baracat EC, Tufik S. Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause*. 2011;18(2):178-84.
15. HENDERSON VW, St. John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: A randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012;78(23):1841-8.
16. HODIS HN, MacK WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J, et al. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Stroke*. 2011;42(11):3168-75.
17. HORIUCHI T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *Osteoporos Int*. 2000;11(8):721-4.
18. HUSAIN D, Khanna K, Puri S, Haghighizadeh M. Supplementation of Soy Isoflavones Improved Sex Hormones, Blood Pressure, and Postmenopausal Symptoms. *J Am Coll Nutr*. 2015;34(1):42-8.
19. IMHOF M, Gocan A, Imhof M, Schmidt M. Soy germ extract alleviates menopausal hot flashes: Placebo-controlled double-blind trial. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 2018;72(7):961-70. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41430-018-0173-3>
20. KIM J, Lee H, Lee O, Lee KH, Lee YB, Young KD, et al. Isoflavone supplementation influenced levels of triglyceride and luteinizing hormone in Korean postmenopausal women. *Arch Pharm Res*. 2013;36(3):306-13.
21. KŘÍŽOVÁ L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules*. 2019;24(6).
22. 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):223-31.
23. LEVIS S, Strickman-Stein N, Ganjei-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: A randomized, double-

blind trial. *Arch Intern Med.* 2011;171(15):1363–9.

24. LI L, Sun M, Sun J, Kong H, Zhong W, Wang H. The Effect of Dried Beancurd on Bone Mineral Density in Postmenopausal Chinese Women: A 2-Year Randomized Controlled Trial. *Calcif Tissue Int* [Internet]. 2019;105(6):573–81. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00223-019-00604-2>

25. LIMA SMRR, Honorato J V., Silva MALG. Glycine Max (L.) Merr isoflavone gel improves vaginal vascularization in postmenopausal women. *Climacteric* [Internet]. 2020;23(5):505–10. Available from: <https://doi.org/10.1080/13697137.2020.1752172>

26. 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.

27. LIU Z min, Li G, Zhang D, Ho SC, Chen Y ming, Ma J, et al. Effect of whole soy and purified daidzein on androgenic hormones in chinese equol-producing post-menopausal women: a six-month randomised, double-blinded and Placebo-Controlled trial. *Int J Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;71(5):644–52. Available from: <https://doi.org/10.1080/09637486.2020.1712682>

28. MA DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr.* 2008;27(1):57–64.

29. MAHADY GB. Do soy isoflavones cause endometrial hyperplasia? *Nutr Rev.* 2005;63(11):392–7.

1913

30. MANGANO KM, Hutchins-Wiese HL, Kenny AM, Walsh SJ, Abourizk RH, Bruno RS, et al. Soy proteins and isoflavones reduce interleukin-6 but not serum lipids in older women: A randomized controlled trial. *Nutr Res* [Internet]. 2013;33(12):1026–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nutres.2013.08.009>

31. MOORE TR, Franks RB, Fox C. Review of Efficacy of Complementary and Alternative Medicine Treatments for Menopausal Symptoms. *J Midwifery Women's Heal.* 2017;62(3):286–97.

32. NAHAS EAP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira MLCS, 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.

33. QUAAS AM, Kono N, Mack WJ, Hodis HN, Felix JC, Paulson RJ, et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Menopause.* 2013;20(8):840–4.

34. ROLIM Rosa Lima SM, Yamada SS, Reis BF, Postigo S, Galvão Da Silva MAL, Aoki T. Effective treatment of vaginal atrophy with isoflavone vaginal gel. *Maturitas* [Internet]. 2013;74(3):252–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.11.012>.

35. ROSA Lima SMR, Bernardo BFA, Yamada SS, Reis BF, Da Silva GMD, Longo 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* [Internet]. 2014;78(3):205–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.04.007>

36. SANTORO N. Symptoms of menopause: Hot flushes. *Clin Obstet Gynecol*. 2008;51(3):539–48.

37. SIMPSON EEA, Furlong ON, Parr HJ, Hodge SJ, Slevin MM, McSorley EM, et al. The effect of a randomized 12-week soy drink intervention on everyday mood in postmenopausal women. *Menopause*. 2019;26(8):867–73.

38. TAI TY, Tsai KS, Tu ST, Wu JS, Chang CI, Chen CL, et al. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: A 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporos Int*. 2012;23(5):1571–80.

39. TEDESCHI C, Benvenuti C, Luisa B, Carla B, Vittoria B, Paolo C, et al. Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: Results of a preliminary prospective study. *Gynecol Endocrinol*. 2012;28(8):652–4.

40. TRIAL C, Arcoraci V, Atteritano M, Squadrito F, Anna RD, Marini H, et al. Antiosteoporotic Activity of Genistein Aglycone in Postmenopausal Women : Evidence from a Post-Hoc Analysis of a Multicenter Randomized.

41. UNFER V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82(1):145–8.

42. YE Y Bin, 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.

43. ZAHEER K, Humayoun Akhtar M. An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(6):1280–93.

44. ZHAN S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005;81(2):397–408.