

## Fitoöstrojenler ve Üreme Sağlığı

### *Phytoestrogens and Reproductive Health*

Betül Kocaadam<sup>1</sup>, Yasemin Akdevelioğlu<sup>2</sup>

Geliş tarihi/Received: 04.04.2017 • Kabul tarihi/Accepted: 03.04.2018

#### ÖZET

Fitoöstrojenler doğal veya yapay östrojenik bileşiklere benzer kimyasal yapılara sahip bitkiler tarafından üretilen steroid olmayan bileşiklerdir. Fitoöstrojenler, östrojene spesifik reseptörlere affinite göstererek zayıf östrojenik etki göstermektedirler. Bu nedenle üreme sağlığı üzerine etkileri konusundaki çalışmalar gün geçtikçe yoğunlaşmaktadır. Bu derleme makale, pek çok fizyolojik rolü olduğu bilinen fitoöstrojenlerin kadın ve erkek üreme sağlığı üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla hazırlanmıştır. Çalışmalar, özellikle yenidoğan dönemde fitoöstrojenlere (soya-izoflavon) dikkatle yaklaşılması gerektiğini, ileriki dönemlerde özellikle kızlarda seksüel dimorfik davranışları ve gelişimsel süreçlerini etkileyebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda, fitoöstrojenlerin erken puberte başlangıcı ile ilişkili olabileceği, premenopozal dönemde menstrasyon siklusunda düzensizliklere neden olabileceği, postmenopozal dönemde ise semptomların azalmasını sağlayarak olumlu etkileri bulunabileceği görülmüştür. Erkeklerde ise fitoöstrojenlerin üreme sağlığı üzerine etkisi bulunmamıştır. Memelilerin gelişimsel süreçleri göz önünde bulundurulduğunda, evrelere göre fitoöstrojenlerin üreme sağlığı üzerine olumlu ya da olumsuz sayılabilecek önemli etkileri bulunmaktadır. Fitoöstrojenlerin etkileri üzerine insan çalışmaları sınırlı olsa da çalışmaların sonuçları yapılan pek çok sayıda hayvan çalışmaları ile benzerlik göstermektedir. Ancak, çalışmalardaki yöntemsel farklılıklar sonucu ortaya çıkan çelişkili sonuçlar fitoöstrojenlerin üreme sağlığı üzerindeki etkisini değerlendirmeyi güçleştirmektedir.

*Anahtar kelimeler: Fitoöstrojen, üreme, puberte, seksüel davranış, premenopoz-postmenopoz*

#### ABSTRACT

Phytoestrogens are nonsteroidal compounds produced by plants those have chemical structures similar to natural or synthetic estrogenic compounds. They have affinity to estrogen-specific receptors and thus exert weak estrogenic effect. Therefore, studies on the effects of phytoestrogens on reproductive health have been increased. This review article was prepared to determine the effects of phytoestrogens on reproductive health, known to have many physiological roles. Studies show that phytoestrogens (soy-isoflavones) should be approached with care in the newborn period, and may affect sexual dimorphic behavior (especially in girls) and developmental processes in later periods. At the same time, phytoestrogens may be associated with early puberty onset and early menarche in girls. Phytoestrogens may be associated with early onset puberty, may cause irregularities in the menstrual cycle in the premenopausal period, and may have positive effects in the postmenopausal period by reducing symptoms. In males, it was not found any effects of phytoestrogens on reproductive health. When the developmental processes of the mammals are taken into account, phytoestrogens have significant effects on the reproductive health, which can be regarded as positive or negative. Although human studies are limited on the effects

1. **İletişim/Correspondence:** Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye • E-posta: betulkocaadam@gmail.com  
https://orcid.org/0000-0002-9058-4630

2. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Beslenme ve Diyetetik Bölümü, Ankara, Türkiye  
https://orcid.org/0000-0002-2213-4419

of phytoestrogens, the results are similar to those of many animal studies. However, there are differences in methodological differences in the studies carried out, so inconsistencies can be observed in the results.

*Keywords: Phytoestrogen, reproduction, puberty, sexual behavior, premenopause postmenopause*

## GİRİŞ

Bitkisel biyoaktif bileşenlerin fizyolojik rollerine ve tıp alanında kullanımlarına yönelik araştırmalar son yıllarda giderek artmıştır (1). Özellikle, bitki türleri içerisinde steroid olmayan pek çok östrojen grubunu içeren fitoöstrojenlerin sağlık ile ilişkisi son zamanlarda yoğun ilgi görmektedir (2). Fitoöstrojenler, tüm bitkilerde bulunan [özellikle soya, kırmızı yonca, kudzu, şerbetçiotu, meyankökü, ravent, yam (tatlı patates), karayılan otu, hayıt] ancak kurubaklagillerde daha yüksek düzeylerde bulunan difenolik, steroidal olmayan östrojen benzeri maddeler olarak tanımlanmaktadır (3). Fitoöstrojenler, yapısal olarak östrojenlere benzemekte olup östrojen reseptörleri ile etkileşime girebilmektedir, ancak bu reseptörler için östradiole göre daha düşük affinite göstermektedirler (4). Bu nedenle fitoöstrojenler zayıf östrojenik bileşikler olarak da bilinmektedir (5). Literatürde yer alan çalışmalar, fitoöstrojenlerin yaşlanma, metabolizma, kardiyovasküler sistem, mental süreçler, üreme sistemi (meme ve prostat kanseri, menopozal sendromlar), osteoporozis, aterosklerozis, inme ve nörodejenerasyon ile ilintili pek çok hastalığı önleyebileceğini ve tedavi edebileceğini göstermektedir (1,4).

Bazı bitkilerin, üreme işlevleri üzerindeki etkileri nedeniyle kullanımları eski çağlara kadar uzanmaktadır. Tai asmasının (*Pueraria mirifica*) gençleştirici ve afrodisyak, şerbetçi otunun ise libido düşürücü etkiye sahip olduğuna inanılmıştır. Bu bitkilerin, östrojenik aktivite gösterdiklerine ilişkin ilk çalışma 1927 yılında yayınlanmıştır (6). Koyunlarda 1946 yılında, yapılan bir çalışmada beslendikleri yonca türünün yapısında bulunan bazı bitkisel kaynaklı bileşiklerin ve türevlerinin infertilite sendromuna yol açtığı belirlenmiştir (7). Daha sonraki yıllarda bu yonca türünün izoflavonlar, farmononetin ve biokanin A'dan zengin olduğu saptanmıştır (8).

Günümüzde de bu bitkisel kökenli zayıf östrojenik karakter gösteren bileşenlerin üreme sistemi üzerine etkileri konusundaki çalışmalar sürmektedir (9,10).

Bu makale, fitoöstrojenlerin üreme sağlığı üzerindeki etkilerini belirlemek amacıyla hazırlanmış olup 2000-2016 yılları arasında yayınlanan çalışmalar derlenmiştir. Fitoöstrojenlerin üreme sağlığı ile ilişkisi "seksüel dimorfik davranış", "puberte dönemi", "kadın üreme sistemi işlevleri", "erkek üreme sistemi işlevleri" başlıkları altında irdelenmiştir.

## Fitoöstrojenlerin Kimyasal Yapısı, Sınıflandırılması, Kaynakları

Fitoöstrojenler doğal veya yapay östrojenik bileşiklere benzer kimyasal yapıya sahip bitkiler tarafından üretilen steroid olmayan bileşiklerdir (11). Fitoöstrojenlerin en iyi kaynakları insanların yaygın olarak tükettikleri meyveler, sebzeler, tam tahıllar ve *Leguminosae* ailesine ait bitkilerdir (kurubaklagiller) (12). Ayrıca, soya, kırmızı yonca, kudzu, şerbetçiotu, meyankökü, ravent, yam (tatlı patates), karayılan otu ve hayıt gibi bitki ekstratları fitoöstrojenler açısından zengin kaynaklardır (13).

Kimyasal yapısı ve biyosentez özelliklerine bağlı olarak fitoöstrojenler: kumestanlar, flavonoidler (özellikle izoflavonlar), lignanlar, stilbenler gibi çeşitli alt sınıflara ayrılmaktadır (14). Fitoöstrojenler arasında soya ve soya türevlerinden elde edilen izoflavonlar (daidzein ve genistein) önemli yer tutmaktadır ve bunların sağlık üzerine etkilerine yönelik çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır (2,12). Lignanlar, doğada yaygın olarak bulunan fitoöstrojenlerdendir. Yüksek oranda yağlı tohumlarda, keten tohumunda, buğdayda, çavdarda ve yulaf ezmesinde bulunur (15). Kumestanlar ve stilbenler diyetinde daha az bulunur ve bu nedenle sağlık üzerine etkilerine yönelik

çalışmalar daha az sayıdadır (16). Kumesterol, yoncada bulunur, lima fasülyesinde (iri ve yassı taneli bir tür) ve ayçekirdeğinde de düşük düzeylerde bulunur (17). Resveratrol, stilben grubu üzerinde en çok çalışılan fitoöstrojen olup, başlıca kaynağı üzüm, fıstık ve kızılcıktır (18).

### **Fitoöstrojenlerin Üreme Sistemi Üzerine Etkileri**

Yapılan çalışmalarda, çeşitli fitoöstrojenlerin aktivitelerinin mekanizması açığa çıkarılmaya çalışılmıştır (19,20). Fitoöstrojenlerin, tıpkı östrojen gibi östrojen reseptörü alfa ve betaya bağlanması önemli bir şekilde benzerlik göstermektedir (20,21). Fitoöstrojenler reseptörlere ligand ile bağlandıktan sonra sitoplazmadan çekirdeğe taşınarak spesifik genlerin ekspresyonu sağlanmaktadır. Aynı zamanda, fitoöstrojenler steroid benzeri yapıda oldukları için, hücre yüzeyindeki reseptörlere bağlanabilme yeteneğine de sahiptirler (1,22). Bu özellikleri nedeni ile fitoöstrojenler, östrojenler tarafından regüle edilen cinsiyet hormonu bağlayıcı globülin (SHBG) sentezi ve testosteronun aromatisasyonunu baskılayan tüm süreçlerde etki gösterebilmektedir (23). Östrojen reseptörleri, sinir sistemi, gonadlar, üreme sistemi, plasenta, meme bezleri, kemikler, gastrointestinal sistem, akciğer gibi pek çok dokuda bulunmaktadır. Bu durum, fitoöstrojenlerin dokulara özgü hormonal etkiler oluşturabileceğini de göstermektedir. Hayvan modellerinde fitoöstrojenlere maruziyetin üreme sistemi üzerine kısa ve uzun dönem etkileri değerlendirilebilirken (4,5,7,9) insanlar üzerine bu çalışmaların yapılması güçtür. Bu nedenle, fitoöstrojen maruziyetinin insanlarda üreme sistemi üzerindeki etkileri konusunda çalışma sayısı sınırlıdır (24-26).

### **Seksüel Dimorfik Davranışla İlişkisi**

İzoflavon içeriği oldukça yüksek olan soya fasülyesi ürünlerinin tüketiminin, seksüel gelişimi (puberte zamanını, menstruasyon döngüsünü, hipotalamus-hipofiz-yumurtalık işlevlerini) değiştirebildiği belirtilmektedir (1). Bebeklerde uzunlamasına yapılan çalışmada, soyalı mamaların tüketilmesiyle cinsiyete özgü davranışların etkisi değerlendirilmiştir. Avon

Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC) çalışmasına katılan 42 aylık kız çocuklarında, 0-4 aylık dönemde soya içeren mama tüketenlerde maskülen davranışlar gözlenmiştir (24). Soya içeren bebek mamalarının erkeklerde seksüel gelişim üzerine herhangi bir etkisi olduğuna dair kanıt bulunmamasına rağmen, yenidoğan serumunda izoflavon düzeyini arttırabileceği düşünülerek daha dikkatli tüketilmesi gerektiği bildirilmektedir (2,24). Fitoöstrojenlerin seksüel davranışlara olan etkisi net bir şekilde açıklanamamıştır (4).

### **Puberte Dönemi ile İlişkisi**

Puberte dönemi, endokrin sistem ile beyin, gonadlar, adipoz doku gibi organların karmaşık etkileşimi ile peptit ve steroid hormonların aktiviteleri sonucu başlamaktadır (27). Kore'de yapılan bir çalışmada, 8-10 yaş aralığında 200 kız çocuğunun katıldığı vaka kontrol çalışmasında, yüksek serum izoflavon (daidzein ve genistein) düzeyi erken gelişen puberte ile ilişkilendirilmiştir. Erken pubertal gelişim riskinin, serum toplam izoflavon düzeyleri orta (30-70 nM) veya yüksek ( $\geq 70$  nM) olan bireylerde düşük (<30 nM) olanlara göre dört kat fazla olduğu belirlenmiştir. Aynı zamanda yüksek üriner izoflavon düzeyi, meme gelişiminin başlangıcı ile ilişkili bulunmuştur (25). Amerika'da 1100 kızda yapılan çok merkezli uzunlamasına bir çalışmada ise üriner fitoöstrojen düzeyi ile meme gelişimi arasında bir ilişki saptanmamıştır (26). İngiltere'de gebe kadınların uzunlamasına izlendiği bir çalışmada, erken dönemde soya içeren mamalar ile beslenen bebeklerde, anne sütü veya diğer mamalar ile beslenenlere göre menarşın daha erken yaşlarda başladığı saptanmıştır (24).

### **Kadın Üreme Sistemi İşlevlerine Etkisi**

Kadınların, pre-menopozal ve post-menopozal dönemde fitoöstrojenlere (izoflavon, lignanlar) maruz kalmalarının, endojen östrojen üretiminin azalmasına bağlı olarak ateş basması, vazomotor semptomlar, vajinal atrofi gibi menopozal semptomları önleyebileceği düşünülmektedir (28,29). Ancak, pre-

menopozal dönemde fitoöstrojenlerin gonadotropik olan hormonların [Folikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinleştirici Hormon (LH)] baskılanmasına yol açarak menstrual siklusa düzensizliklere neden olabileceği de bildirmektedir (30).

Menopozun ilk dönemlerinde ateş basması, gece terlemesi, uyku düzensizliği gibi vazomotor semptomlar sık görülmektedir. En önemli olumsuz etkilerinden biri olan sıcak basmasının uzunluğu ve yoğunluğu bireyden bireye farklılık göstermekte olup mekanizması henüz tam olarak bilinmemesine rağmen azalmış östrojen düzeyine bağlı olarak hipotalamusta endorfin düzeyindeki düşüş ile norepinefrin ve serotonin salınımındaki artıştan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Norepinefrin ve serotonin nörotransmitterleri, termoregülatör çekirdeğin işleyişini bozarak ısı kaybı yoluyla, ateş basması şikayetlerini engellemektedir (31). Menopozda azalan östrojen hormonu glukoz taşıyıcı protein-1 (GLUT-1) sentezinin de azalmasına neden olmaktadır. Kan beyin bariyerinde GLUT-1 sentezinin azalması beyine glukoz ulaşımının yavaşlamasına neden olmaktadır. Azalan nörobariyer yanıt, ateş basması gibi vasküler reaksiyonlara yol açmaktadır (32).

Post-menopozal dönemde kadınların, hormon replasman tedavisinden daha güvenli olduğunu düşündükleri için fitoöstrojenleri besin desteği yoluyla almayı tercih ettikleri saptanmıştır (33). Yapılan çalışmada, besin desteği şeklinde alınan soya ve karayılan otunun menopozun fizyolojik ve somatik-vegetatif etkilerini azalttığı, ancak ürogenital semptomlarda önemli bir değişime neden olmadığı gösterilmiştir (34). Yapılan bir başka çalışmada ise kızıl yonca fitoöstrojenlerinin plazma gonadotropin düzeyine, meme yoğunluğuna veya endometriyal kalınlığa önemli etkisi bulunmamıştır (35). Benzer şekilde soya, kızıl yonca, melek otu (*Dong Quai*), ginseng, çuha çiçeği yağı veya ekstratlarının menopozal semptomlara ve ateş basma sıklığına etkisi bulunmamıştır (36,37).

### Erkek Üreme Sistemi İşlevlerine Etkisi

Östrojenik etkilere sahip moleküllerin erkek üreme hormonları, spermatogenez, sperm kapasasyonu ve doğurganlık üzerine olumsuz bir etkisi olduğu öne sürülmüştür (38). Bazı çalışmalarda, östrojen benzeri endokrin bozucu kimyasallar ile sperm parametreleri arasında negatif ilişkiler bulunsa da insan çalışmalarında fitoöstrojenlerle ilgili yeterli kanıt bulunmamıştır (25,38). Yapılan bir meta-analiz çalışmasında soya izoflavonları ile erkek plazma östrojen ve androjen düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (39). Fitoöstrojenler östrojen benzeri yapıya sahip oldukları için zayıf östrojenik etkilerini alfa ve beta östrojen reseptörlerine bağlanarak göstermektedirler. Erkek doğurganlığının sürdürülmesi için ductules ve epididimiste bulunan alfa ve beta östrojen reseptörlerine bağlanmaları önemlidir. Ancak yapılan insan çalışmalarında erkeklerde diyetle alınan fitoöstrojenlerin doğurganlık üzerine etkileri görülmemiştir (1,4,9).

### SONUÇ VE ÖNERİLER

Memelilerin gelişimsel süreçleri göz önünde bulundurulduğunda, evrelere göre fitoöstrojenlerin üreme sağlığı üzerine olumlu ya da olumsuz sayılabilecek önemli etkileri bulunmaktadır. Fitoöstrojenlerin etkileri üzerine insan çalışmaları sınırlı olsa da yapılan çalışmaların sonuçları pek çok sayıdaki hayvan çalışmalarının sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir. Bulgular özellikle yenidoğan döneminde fitoöstrojenlere (soya-izoflavon) dikkatle yaklaşılması gerektiğini, ileriki dönemlerde seksüel dimorfik davranışları (özellikle kızlarda) ve gelişimsel süreçlerini etkileyebileceğini göstermektedir. Aynı zamanda, fitoöstrojenlerin erken puberte başlangıcı (kızlarda erken menarş) ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir. Premenapozal dönemde fitoöstrojenlerin mensturasyon siklusunda düzensizliklere neden olabileceği, diğer taraftan postmenapozal dönemde ise semptomların azalmasını sağlayarak olumlu etkiler gösterebileceği ortaya konmuştur. Erkeklerde ise fitoöstrojenlerin etkisi belirsiz olmakla birlikte etkisinin olmadığına

yönelik çalışmalar ağırlıktadır.

Diyetle alınan fitoöstrojenlerin türü, miktarı, tüketildiği dönem (gestasyon-laktasyon-yetişkinlik) ve maruziyet süresi göz önünde bulundurularak kadın ve erkek üreme işlevleri ile ilişkisini araştıran daha kapsamlı ve uzunlamasına insan çalışmalarına gereksinim olduğu düşünülmektedir.

**Çıkar çatışması ▪ Conflict of interest:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan ederler. ▪ *The authors declare that they have no conflict of interest.*

## KAYNAKLAR

1. Sirotkin AV, Harrath AH. Phytoestrogens and their effects. *Eur J Pharmacol* 2014;741:230-236.
2. Cederroth CR, Zimmermann C, Nefs S. Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol Cell Endocrinol* 2012;355(2):192-200.
3. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010;66(4):344-349.
4. Pierson LM, Ferkin MH. The impact of phytoestrogens on sexual behavior and cognition in rodents. *Mamm Biol* 2015;80(2):148-154.
5. Ball ER, Caniglia MK, Wilcox JL, Overton KA, Burr MJ, Wolfe BD, et al. Effects of genistein in the maternal diet on reproductive development and spatial learning in male rats. *Horm Behav* 2010;57(3):313-322.
6. Konar N, Poyrazoğlu ES, Demir K, Haspolat I, Artik N. Fitoöstrojenler: Bitkisel kaynaklı östrojenik bileşikler. *Karaelmas Fen Müh Derg* 2011;1(2):69-75.
7. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946;22:2-12.
8. Morley FHW, Fracis CM. Varietal and environmental variations in isoflavone concentrations in Subterranean Clover (*Trifolium subterraneum* L.). *Aust J Agr Res* 1968;19(1):15-26.
9. Müller DR, Soukup ST, Kurrat A, Liu X, Schmicke M, Xie MY, et al. Neonatal isoflavone exposure interferes with the reproductive system of female Wistar rats. *Toxicol Lett* 2016;262:39-48.
10. Wang DF, Zhang NY, Peng YZ, Qi DS. Interaction of zearalenone and soybean isoflavone on the development of reproductive organs, reproductive hormones and estrogen receptor expression in prepubertal gilts. *Anim Reprod Sci* 2010;122(3-4):317-323.
11. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17(1):353-381.
12. Michel T, Halabalaki M, Skaltsounis AL. New concepts, experimental approaches, and dereplication strategies for the discovery of novel phytoestrogens from natural sources. *Planta Med* 2013;79(7):514-532.
13. Hajirahimkhan A, Dietz BM, Bolton JL. Botanical modulation of menopausal symptoms: mechanisms of action? *Planta Med* 2013;79(7):538-553.
14. Moreira AC, Silva AM, Santos MS, Sardão VA. Phytoestrogens as alternative hormone replacement therapy in menopause: What is real, what is unknown. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;143:61-71.
15. Adlercreutz H. Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2007;44(5-6):483-525.
16. Dixon RA. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol* 2004;55:225-261.
17. Jacob DA, Temple JL, Patisaul HB, Young LJ, Rissman EF. Coumestrol antagonizes neuroendocrine actions of estrogen via the estrogen receptor alpha. *Exp Biol Med (Maywood)* 2001;226(4):301-306.
18. Walle T. Bioavailability of resveratrol. *Ann N Y Acad Sci* 2011;1215:9-15.
19. Lorand T, Vigh E, Garai J. Hormonal action of plant derived and anthropogenic non-steroidal estrogenic compounds: phytoestrogens and xenoestrogens. *Curr Med Chem* 2010;17(30):3542-3574.
20. Shanle EK, Xu W. Endocrine disrupting chemicals targeting estrogen receptor signaling: identification and mechanisms of action. *Chem Res Toxicol* 2011;24(1):6-19.
21. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ERalpha) and beta (ERbeta): subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids* 2014;90:13-29.
22. Yanagihara N, Zhang H, Toyohira Y, Takahashi K, Ueno S, Tsutsui M, et al. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J Pharmacol Sci* 2014;124(2):123-128.
23. Wang LQ. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2002;777(1-2):289-309.
24. Adgent MA, Daniels JL, Edwards LJ, Siega-Riz AM, Rogan WJ. Early-life soy exposure and gender-role play behavior in children. *Environ Health Perspect* 2011;119(12):1811-1816.
25. Kim J, Kim S, Huh K, Kim Y, Joung H, Park M. High serum isoflavone concentrations are associated with the risk of precocious puberty in Korean girls. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;75(6):831-835.
26. Wolff MS, Britton JA, Boguski L, Hochman S, Maloney N, Serra N, et al. Environmental exposures and puberty in inner-city girls. *Environ Res* 2008;107(3):393-400.

27. Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 2012;143(3):247-260.
28. Bedell S, Nachtigall M, Naftolin F. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014;139:225-236.
29. Branca F, Lorenzetti S. Health effects of phytoestrogens. *Forum Nutr* 2005;57:100-111.
30. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):3045-3052.
31. Shanafelt TD, Barton DL, Adjei AA, Loprinzi CL. Pathophysiology and treatment of hot flashes. *Mayo Clin Proc* 2002;77(11):1207-1218.
32. Dormire SL. The potential role of glucose transport changes in hot flash physiology: a hypothesis. *Biol Res Nurs* 2009;10(3):241-247.
33. Poluzzi E, Piccinni C, Raschi E, Rampa A, Recanatini M, De Ponti F. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr Med Chem* 2014;21(4):417-436.
34. Rosic S, Kendic S, Rosic M. Phytoestrogens impact on menopausal symptomatology. *Mater Sociomed* 2013;25(2):98-100.
35. Powles TJ, Howell A, Evans DG, McCloskey EV, Ashley S, Greenhalgh R, et al. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer. *Menopause Int* 2008;14(1):6-12.
36. Eden JA. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 2012;72(2):157-159.
37. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005;118(12):98-108.
38. Giwercman A. Estrogens and phytoestrogens in male infertility. *Curr Opin Urol* 2011;21(6):519-5226.
39. van Die MD, Bone KM, Williams SG, Pirota MV. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BJU Int* 2014;113(5b):E119-30.