

Investigación Científica

Efecto positivo de la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya sobre síntomas menopáusicos

Positive effect of soy derived isoflavone supplementation over menopausal symptoms

GRUPO ECUATORIANO DE INVESTIGACIÓN SOBRE ISOFLAVONAS DE SOYA*

Resumen

Antecedente: En los últimos años han aumentado los tratamientos alternativos para el manejo de los síntomas de la menopausia, sobre todo en poblaciones de alto riesgo que tienen contraindicaciones para el uso de estrógenos. **Objetivo:** Evaluar el efecto de la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya sobre síntomas climactericos en mujeres postmenopáusicas. **Método:** Sesenta y seis mujeres postmenopáusicas entre 40 y 65 años de edad participaron en este estudio para recibir 50 mg/día de isoflavonas derivadas de soya durante 3 meses. Se evaluaron los síntomas de la menopausia al inicio del estudio y a los 45 y 90 días mediante la Escala de Puntuación de la Menopausia (MRS: Menopause Rating Scale). **Resultados:** La suplementación con isoflavonas derivadas de la soya tuvo un efecto positivo sobre síntomas de la menopausia. Así, los puntaje totales de la MRS disminuyeron significativamente de 23.0 ± 8.7 (al basal) a 12.8 ± 7 y 4.3 ± 4.5 (45 y 90 días, respectivamente, ambos $p < 0.05$). Se observó la misma tendencia para los puntajes de las sub-escalas del MRS (somática, psicológica y urogenital) y de cada uno de los síntomas componentes de las subescalas. **Conclusión:** En esta muestra de mujeres postmenopáusicas, la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya ejerció un efecto positivo sobre los síntomas de la menopausia.

Palabras clave: Escala de puntuación de la menopausia, Isoflavonas, Postmenopausia, Soya, Suplementación.

Abstract

Background: Alternative treatments for the management of menopausal symptoms have increased in recent years, especially among high risk populations who have contraindications for the use of estrogens. **Objective:** To assess the effect of soy derived isoflavone supplementation over climacteric symptoms in postmenopausal women. **Methods:** Sixty six postmenopausal women aged 40 to 65 participated in this study to receive 50 mg/day of soy derived isoflavones for 3 months. Menopausal symptoms were evaluated at baseline, 45 and 90 days by means of the Menopause Rating Scale (MRS). **Results:** Soy isoflavone supplementation had a positive effect over menopausal symptoms. Indeed, overall total MRS scores significantly decreased from 23.0 ± 8.7 (at baseline) to 12.8 ± 7 and 4.3 ± 4.5 (45 and 90 days, respectively, both $p < 0.05$). Same trend was observed for MRS subscale scores (somatic, psychological and urogenital) and for each individual subscale composing symptom. **Conclusion:** In this postmenopausal sample, soy derived isoflavone supplementation exerted a positive effect over menopausal symptoms. **Keywords:** Isoflavones, Menopause

* Grupo Ecuatoriano de Investigación sobre Isoflavonas de Soya, Ecuador (Nómina de investigadores ver al final del artículo).

Autor de correspondencia: Peter Andre Chedraui Álvarez, Universidad Católica de Guayaquil, Ecuador.

e-mail: peter.chedraui@cu.ucsg.edu.ec

Recibido: abril 4 de 2016

Revisado mayo 25 de 2016

Aceptado: mayo 31 de 2016

Cómo citar: Chabla Mora RE, Correa Ruiz DP, Sánchez Colina RH, Guzmán Garcés JE, Recalde Enríquez ZE, Galárraga Ibarra OM, et al.

Efecto positivo de la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya sobre síntomas menopáusicos. *Rev Colomb Salud Libre*. 2016; 11 (1): 33-9.

*Rating Scale,**Postmenopause, Soy, Supplementation.*

Introducción

La frecuencia y severidad de síntomas se incrementa durante la transición menopáusica debido a un progresivo declinar de los niveles de estrógenos ováricos¹. Estos síntomas pueden persistir más allá de los cinco años de presentada la menopausia² y concomitantemente afectar la calidad de vida de la mujer³. De igual manera en la postmenopausia se incrementa la prevalencia del síndrome metabólico, con cifras altas observadas en Ecuador y América Latina^{4,5}, que finalmente aumentan el riesgo de eventos cardiovasculares y el deterioro de la calidad de vida⁶. A nivel mundial muchas mujeres han sido beneficiarias de la terapia hormonal de la menopausia (THM) tanto para el manejo del síndrome climatérico como para la prevención de osteoporosis y otras condiciones vinculadas con el envejecimiento⁷ y, aunque las recomendaciones actuales de las sociedades científicas destacan sus bondades⁸, su uso actual y cumplimiento a largo plazo es bajo por el hecho vinculado de varios factores, entre ellos costos y dudas sobre riesgo y beneficios^{9,10}. Un factor crucial que provocó la caída de su uso fue la publicación de los resultados del estudio WHI (Women's Health Initiative), demostrando que con un específico régimen de THM se incrementó significativamente eventos cardiovasculares y cáncer de mama¹¹.

Han pasado más de diez años y las cifras de uso de THM nunca volvieron a niveles como antes del WHI¹². Es por esto que médicos y pacientes han cambiado su actitud frente a su uso¹³, teniendo ahora mayor interés por alternativas de las hormonas¹⁴. En esta categoría se ubican los fitoestrógenos, que son moléculas derivadas de las plantas que exhiben efectos estrogénicos y representadas principalmente por las isoflavonas¹⁵.

Aunque estos fitoestrógenos son menos po-

tentes que los compuestos estrogénicos convencionales, su capacidad de unión específica a los receptores estrogénicos β permite efectos positivos sobre varios órganos (hueso, vagina, cerebro), con efecto nulo sobre útero o mama¹⁶. Se ha evidenciado un incremento significativo en los últimos cinco años respecto al uso de isoflavonas, sobre todo aquellas derivadas de la soya, sustentado por investigación clínica¹⁷ y experimental¹⁸. Previamente se llevó a cabo una iniciativa con el uso de 100 mg diarios de isoflavonas derivadas de la soya en una muestra de mujeres ecuatorianas climatéricas sintomáticas (pre, peri y postmenopáusicas) y con índice de masa corporal (IMC) elevado, obteniendo al cabo de doce semanas efectos positivos sobre síntomas menopáusicos y depresivos¹⁹.

El objetivo de la presente investigación fue confirmar el efecto positivo sobre síntomas menopáusicos pero ahora con una dosis menor, es decir 50 mg, en mujeres postmenopáusicas con un perfil similar de riesgo (IMC elevado).

Materiales y métodos

Diseño del estudio y participantes. Este fue un estudio prospectivo abierto llevado a cabo en el año 2013 a nivel nacional. Para el efecto un total de 70 mujeres entre 40 y 65 años postmenopáusicas naturales (amenorrea de 12 o más meses), sintomáticas (puntaje total MRS ≥ 9 al basal), no usuarias de THM, sin enfermedad crónica sobre agregada (hipertensión o diabetes) fueron invitadas a participar a través de la práctica privada de los autores. El diseño del estudio lo revisó el Comité Científico del Instituto de Biomedicina de la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Ecuador. Todas las participantes fueron informadas acerca del estudio, sus objetivos y dieron consentimiento para participar.

Una vez que la mujer daba su consentimiento de participación se le aplicó un cuestionario de datos generales y se les encuestó con la Escala de Puntuación de la Menopausia (MRS, Meno-

pause Rating Scale, por sus siglas en inglés) al basal y luego de 45 y 90 días. Adicionalmente se registró peso (kg) y talla (m). Se excluyeron del estudio aquellas que no firmaron el consentimiento informado (sin que eso excluya que reciba tratamiento), mujeres con condiciones crónicas (diabetes o hipertensión), que hayan tomado THM o productos de fitoestrógenos en los últimos 3 meses, que estén bajo medicación tiroidea o tenga antecedente de enfermedad tiroidea. El IMC fue calculado como peso (kg)/talla (m²).

Suplementación con isoflavonas. Se instruyó a las mujeres que tomen una cápsula diaria de isoflavona derivada de la soya, (Grupo FARMA, Caracas, Venezuela) por doce semanas. Cada cápsula contiene 50 mg de isoflavona activa (extracto de soya conteniendo 40% de isoflavonas).

Escala de Puntuación de la Menopausia [The Menopause Rating Scale (MRS)]. Este instrumento está compuesto de 11 ítems que evalúan síntomas menopáusicos. Los ítems se agrupan en tres sub-escalas: a. somática: sofocos, sudores, molestias cardíacas (palpitaciones, taquicardia), problemas de sueño y dolores musculares y articulares (ítems 1 a 3 y 11, respectivamente); b. psicológico: depresión, irritabilidad, ansiedad y cansancio físico y mental (ítems 4 a 7); y c. urogenital: problemas sexuales, problemas de vejiga y sequedad vaginal (ítems 8 a 10).

Cada ítem puede ser graduado por la paciente como 0 (no presente) a 4 (1=leve; 2=moderado; 3=severo; 4=muy severo). Para una mujer en particular, el puntaje total de cada sub-escala del MRS será la sumatoria de los puntajes obtenidos por cada ítem que compone la sub-escala. El puntaje MRS total será la sumatoria de los puntajes obtenidos en cada una de sus sub-escalas. Para el efecto de esta investigación se utilizó la MRS en versión idioma español²⁰, que ha sido validada en Ecuador¹, Chile²¹ y América Latina³.

Análisis estadístico. El análisis se efectuó con el Paquete Estadístico para Ciencias Sociales (IBM SPSS, Armonk, NY, EEUU). Los datos se presentan como medias \pm desviaciones estándares. La prueba de Kolmogorov-Smirnov se utilizó para determinar la normalidad de la distribución de los datos. En concordancia con esto, se utilizó para comparaciones la prueba apareada de *t* de Student (datos normales) o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon (datos no normales). Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Las mujeres que abandonaron el tratamiento no fueron incluidas para el análisis final.

Resultados

Durante el tiempo del estudio se invitaron y dieron consentimiento de participar a un total de 70 mujeres postmenopáusicas. Cuatro (5.7%) no completaron el estudio (2 que se perdieron al seguimiento y 2 que abandonaron el tratamiento por razones no específicas), quedando $n=66$ para el análisis estadístico final.

La edad promedio de las participantes fue 49.4 ± 4.4 año, su peso al basal fue de 64.9 ± 10.9 kg y el índice de masa corporal (IMC) 26.5 ± 4.2 (kg/m²). La suplementación con isoflavonas derivadas de la soya tuvo un efecto positivo sobre síntomas de la menopausia. Así, los puntaje totales de la MRS disminuyeron significativamente de 23 ± 8.7 (al basal) a 12.8 ± 7 y 4.3 ± 4.5 (45 y 90 días, respectivamente, ambos $p < 0.05$). Se observó la misma tendencia para los puntajes de las sub-escalas del MRS (somática, psicológica y urogenital) y de cada uno de los síntomas componentes de las subescalas Tabla 1.

Discusión

Las dudas concernientes a riesgos y beneficios sobre THM, que surgieron luego de presentados los resultados del WHI, han hecho cambiar el pensar de médicos y pacientes en cuanto a su uso, no solo en los Estados Unidos y Europa, sino también en América Latina¹³, lo que a su

Tabla 1. Puntajes de la MRS (total y de las sub-escalas) al basal, 45 y 90 días luego de la suplementación con isoflavonas derivadas de soya (n=66)

Sub-escala y síntomas	Basal	45 días	90 días
Somática			
Sofocos, sudores (ítem #1)	2.5 ± 1.1	1.4 ± 1.0 ^a	0.8 ± 0.8 ^{a,b}
Molestias cardíacas (ítem #2)	1.8 ± 1.3	1.1 ± 0.9 ^a	0.5 ± 0.6 ^{a,b}
Problemas de sueño (ítem #3)	2.0 ± 1.2	1.1 ± 0.9 ^a	0.6 ± 0.7 ^{a,b}
Dolores musculares y articulares (ítem #11)	2.3 ± 1.2	1.2 ± 0.9 ^a	0.7 ± 0.6 ^{a,b}
Puntaje total sub-escala somática	8.7 ± 3.4	4.8 ± 2.8^a	1.6 ± 1.9^{a,b}
Psicológica			
Depresión (ítem #4)	2.2 ± 1.3	1.2 ± 1.0 ^a	0.8 ± 0.8 ^{a,b}
Irritabilidad (ítem #5)	2.3 ± 1.0	1.2 ± 0.9 ^a	0.6 ± 0.6 ^{a,b}
Ansiedad (ítem #6)	1.9 ± 1.3	1.0 ± 0.9 ^a	0.5 ± 0.5 ^{a,b}
Cansancio físico y mental (ítem #7)	2.2 ± 1.0	1.3 ± 0.9 ^a	0.7 ± 0.7 ^{a,b}
Puntaje total sub-escala psicológica	8.7 ± 4.0	4.8 ± 3.1^a	1.7 ± 1.9^{a,b}
Urogenital			
Problemas sexuales (ítem #8)	2.1 ± 1.2	1.3 ± 0.9 ^a	0.7 ± 0.7 ^{a,b}
Problemas de vejiga (ítem #9)	1.4 ± 1.2	0.9 ± 0.9 ^a	0.4 ± 0.6 ^{a,b}
Sequedad vaginal (ítem #10)	2.1 ± 1.2	1.0 ± 0.9 ^a	1.0 ± 1.3 ^{a,b}
Puntaje total sub-escala urogenital	5.8 ± 2.8	3.2 ± 2.0^a	1.0 ± 1.3^{a,b}
Puntaje total de la MRS	23.0 ± 8.7	12.8 ± 7.0^a	4.3 ± 4.5^{a,b}

Los datos se presentan como medias ± desviaciones

Valor de $p < 0.05$ cuando se compara al basal^a y con los 45 días^b determinado con la prueba apareada de *t* de Student o la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon según el caso.

vez ha incrementado el interés por alternativas a los estrógenos para el manejo del climaterio. Un reciente estudio de la REDLINC (Red Latinoamericana de Investigación en Climaterio) muestra que esta tendencia sigue igual¹⁴ y aunque las ginecólogas están prestas a usar THM para tratar sus síntomas o las de sus pacientes, la mayoría (>80%) realmente prescriben drogas no hormonales o alternativas para tratarlas.

Entre estas alternativas están los fitoestrógenos, que son moléculas derivadas de plantas que exhiben efectos estrogénicos y están representados principalmente por las isoflavonas¹⁵. Aunque son menos potentes que los estrógenos, su afinidad por los receptores estrogénicos beta las hacen atractivas para ser usados en poblaciones de riesgo. En efecto durante la transición menopáusica las mujeres tienden a incrementar su IMC²². Esta situación aumenta el riesgo de

desarrollar síndrome metabólico⁴ y presentar síntomas menopáusicos más intensos²³ y por ende mayor riesgo cardiovascular²⁴. La obesidad y el sedentarismo son muy prevalentes en la mujer latinoamericana de mediana edad²⁵ muchas de las cuales presentan síntomas intensos y requieren tratamiento²⁶. Esta población es un blanco excelente para el uso de alternativas como las isoflavonas. El presente estudio no solo confirmó el efecto positivo a corto plazo sobre síntomas climatéricos, evidenciado por una disminución de los puntajes del MRS (totales y de sus sub-escalas), sino que también esto fue posible con una dosis menor (50 mg) a la propuesta en un estudio previo (100 mg)¹⁹. Los hallazgos de la presente investigación se correlacionan con el de otros estudios^{27,28}.

El incentivar un estilo de vida saludable, incrementando la actividad física y el evitar hábitos

perniciosos, son formas útiles y costo-efectivas para disminuir el riesgo cardiovascular luego de la menopausia²⁹. Está descrito que adherirse a los principios de una dieta mediterránea y tradicional incrementa la expectativa de vida y reduce la prevalencia de trastornos metabólicos y eventos cardiovasculares³⁰. En este sentido un estudio de Llana *et al.*³¹ encontró que la combinación de suplementación con isoflavonas, dieta mediterránea y ejercicio físico, en comparación con el grupo control (solamente dieta y ejercicio), disminuyó síntomas menopáusicos y resistencia a la insulina en mujeres postmenopáusicas que tenían mayor peso al basal. Charles *et al.*³² han determinado que el efecto positivo observado sobre marcadores metabólicos e inflamatorios en mujeres obesas postmenopáusicas suplementadas con dosis alta de isoflavonas de soyas, está vinculado con una mejora en el perfil de adipocitoquinas, que no es evidenciado en mujeres delgadas. En efecto, las mujeres postmenopáusicas con obesidad presentan un estado pro-inflamatorio vinculado con adipocitoquinas³³.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio se puede mencionar el tamaño de la muestra (muestra de conveniencia) y la falta de un grupo control con placebo; al igual que nuestro primer estudio, este también debe ser considerado un piloto. No obstante, dos valores agregados se deben destacar: a) la población blanco era de alto riesgo (postmenopáusicas con un IMC promedio elevado); y b) se ha usado una dosis menor que la de nuestra primera incursión demostrando que aun con 50 mg diarios de isoflavonas de soya se obtiene un efecto positivo sobre síntomas climatéricos. Pese a esto, se requiere de un estudio grande, aleatorizado y controlado con placebo.

En conclusión, en esta muestra de mujeres postmenopáusicas, la suplementación con isoflavonas derivadas de la soya ejerció un efecto positivo sobre los síntomas de la menopausia.

Grupo Ecuatoriano de Investigación sobre Isoflavonas de Soya, Guayaquil, Ecuador

Rita Elizabeth Chabla Mora, Diana Pilar Correa Ruiz, Ruth Hipatia Sánchez Colina, Juan Eduardo Guzmán Garcés, Zulman Elizabeth Recalde Enríquez, Olga Marina Galárraga Ibarra, Carmen Rosa Rodríguez Remache, Josefina del Rocío Jouvín Parra, Martha Dalinda Ruiz Leyton, Regina Macay, Antonio Robespierre Pinoargote Mendoza, Rene Esperanza Díaz Jaramillo, Dora Cecilia Casteló Vallejo, Hugo Enrique Sánchez Romero, Vilma Elizabeth Poma Bustos, Byron Orlando Galarza Jara, Hernán Patricio Sabay Salazar, Mónica de Lourdes Arellano Jibaja, Nelson Hernán Chérrez Muirragui, Bella Amada Reyes García, Julio Edison Galarraga Soto y Peter Andre Chedraui Álvarez.

Colaboradores

Martha Materon, Rita Rojas, Gladys Apolinario, Yuly Cobos, Juana Suco, Lorena Cuenca, Maria M. Chicaiza, Miguel Lazo, Sonia Luna, Geoconda Romero, Geovanny Luque, Jhonny Jaramillo, Nancy Macias, Javier Perez, Galo Enriquez, Javier Zaldumbide, Kathya Peralta, Norma Arevalo, Xavier Molina, Ruth Rojas y Klever Garcias.

Agradecimiento

A las mujeres que participaron en esta iniciativa y al apoyo del Grupo FARMA del Ecuador.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Referencias

1. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle

- aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas*. 2007; 57 (3): 271-8.
2. Blümel JE, Chedraui P, Baron G, Bencosme A, Calle A, Danckers L, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). Menopausal symptoms appear before the menopause and persist 5 years beyond: a detailed analysis of a multinational study. *Climacteric*. 2012; 15 (6): 542-51. doi: 10.3109/13697137.2012.658462
 3. Chedraui P, Blümel JE, Baron G, Belzares E, Bencosme A, Calle A, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas*. 2008; 61 (4): 323-9. doi: 10.1016/j.maturitas.2008.09.026
 4. Hidalgo LA, Chedraui PA, Morocho N, Alvarado M, Chavez D, Huc A. The metabolic syndrome among postmenopausal women in Ecuador. *Gynecol Endocrinol*. 2006; 22: 447-54.
 5. Royer M, Castelo-Branco C, Blümel JE, Chedraui PA, Danckers L, Bencosme A, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America. The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III): prevalence of the metabolic syndrome in postmenopausal Latin American women. *Climacteric*. 2007; 10 (2):164-70. doi:10.1080/13697130701258895
 6. Chedraui P, Hidalgo L, Chavez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Quality of life among postmenopausal Ecuadorian women participating in a metabolic syndrome screening program. *Maturitas*. 2007; 56 (1): 45-53. doi: 10.1016/j.maturitas.2006.05.008
 7. Bhavnani BR, Strickler RC. Menopausal hormone therapy. *J Obstet Gynaecol Can*. 2005; 27: 137-62.
 8. Baber RJ, Panay N, Fenton A. The IMS Writing Group. 2016 IMS Recommendations on women's midlife health and menopause hormone therapy. *Climacteric*. 2016; 19: 109-50.
 9. Leon-Leon P, Chedraui P, Hidalgo L, Ortiz F, Castelo-Branco C. Hormone therapy for the management of the menopause in Ecuador: perception, use and knowledge among middle-aged women. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24: 580-5.
 10. Castelo-Branco C, Rostro F. Management of menopause. *Minerva Ginecol*. 2006; 58: 137-52.
 11. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288 (3): 321-33.
 12. Blümel JE, Chedraui P, Barón G, Benítez Z, Flores D, Espinoza MT, et al. Collaborative Group for Research of the Climacteric in Latin America (REDLINC). A multicentric study regarding the use of hormone therapy during female mid-age (REDLINC VI). *Climacteric*. 2014; 17: 433-41.
 13. Vallejo MS, Witis S, Ojeda E, Mostajo D, Morera F, Meruvia N, et al. Does the menopausal status of female gynecologists affect their prescription of menopausal hormone therapy? *Climacteric*. 2016; 19 (4): 1-6.
 14. Miksicek RJ. Commonly occurring plant flavonoids have estrogenic activity. *Mol Pharmacol*. 1993; 44: 37-43.
 15. Dornstauder E, Jisa E, Unterrieder I, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Estrogenic activity of two standardized red clover extracts (Menoflavon) intended for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2001; 78: 67-75.
 16. Rees M. Alternative treatments for the menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2009; 23: 151-61.
 17. Bitto A, Altavilla D, Bonaiuto A, Polito F, Minutoli L, Di Stefano V, et al. Effects of aglycone genistein in a rat experimental model of postmenopausal metabolic syndrome. *J Endocrinol*. 2009; 200: 367-76.
 18. Chedraui P, San Miguel G, Schwager G. The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol*. 2011; 27: 307-13.
 19. Heinemann LA, Potthoff P, Schneider HP. International versions of the Menopause Rating Scale (MRS). *Health Qual Life Outcomes*. 2003; 1: 28.
 20. Aedo S, Porcile A, Irribarra C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006; 71: 402-9.
 21. Blumel JE, Castelo-Branco C, Rocagliolo ME, Bifa L, Tacla X, Mamani L. Changes in body mass index around menopause: a population study of Chilean woman. *Menopause*. 2001; 8: 239-44.
 22. Blumel JE, Castelo-Branco C, Chedraui PA, Binfa L, Dowlani B, Gómez MS, et al. Patients' and clinicians' attitudes after the Women's Health Initiative Study. *Menopause*. 2004; 11: 57-61.
 23. Chedraui P, Hidalgo L, Chávez D, Morocho N, Alvarado M, Huc A. Menopausal symptoms and associated risk factors among postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Arch Gynecol Obstet*. 2007; 275: 161-8.
 24. Gambacciani M, Pepe A. Vasomotor symptoms and cardiovascular risk. *Climacteric*. 2009; 12: 32-35.
 25. Blümel JE, Fica J, Chedraui P, Mezones-Holguín E, Zúñiga MC, Witis S, et al. Sedentary lifestyle in middle-aged women is associated with severe menopausal symptoms and obesity. *Menopause*. 2016; 23 (5): 488-93.
 26. Davis SR, Castelo-Branco C, Chedraui P, Lumsden MA, Nappi RE, Shah D, et al. Understanding weight gain at menopause. *Climacteric*. 2012; 15: 419-29.
 27. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009; 35: 1083-90.
 28. 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: 249-58.

29. Pérez-Lopez FR, Chedraui P, Gilbert JJ, Pérez-Roncero G. Cardiovascular risk in menopausal women and prevalent related co-morbid conditions: facing the post-Women's Health Initiative era. *Fertil Steril*. 2009; 64: 1171-86.
30. Pérez-López FR, Chedraui P, Haya J, Cuadros JL. Effects of the Mediterranean diet on longevity and age-related morbid conditions. *Maturitas*. 2009; 64: 67-79.
31. Llana P, González C, Fernández-Iñarrea J, Alonso A, Díaz-Fernández MJ, Arnott I, et al. Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause*. 2010; 17: 372-8.
32. Charles C, Yuskavage J, Carlson O, John M, Tagalicutud AS, Maggio M, et al. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2009; 16: 395-400.
33. Chedraui P, Escobar GS, Pérez-López FR, Palla G, Monlt-Guevara M, Cecchi E, et al. Angiogenesis, inflammation and endothelial function in postmenopausal women screened for the metabolic syndrome. *Maturitas*. 2014; 77 (4): 370-4.