

LOS FITOESTRÓGENOS

Estrógenos vegetales y Salud femenina

Mikel García Iturrioz
Experto en Nutrición Ortomolecular

SM Natural Solutions

RESUMEN

Son cada vez más las mujeres que consumen alimentos y suplementos ricos en fitoestrógenos. Estos son compuestos de origen vegetal con diferentes estructuras químicas y múltiples mecanismos de acción. Si bien inicialmente se consideró que su mecanismo de acción se debía a su actividad propiamente "estrogénica", hoy conocemos más sobre sus otras acciones.

Las preocupaciones relacionadas con el riesgo de exposición a los estrógenos a través de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) han llevado a un aumento en el uso de alternativas naturales como las plantas ricas en fitoestrógenos. Algunas de ellas, como la cimífuga y la soja, pueden proporcionar a las mujeres posmenopáusicas una alternativa eficaz y segura.

La investigación actual general demuestra que los fitoestrógenos son eficaces en la reducción de la intensidad de los sofocos, las molestias menstruales, e incluso pueden tener un papel muy prometedor en la prevención de la osteoporosis y la mejora de la infertilidad femenina.

TENGA EN CUENTA QUE

La información presentada en este dossier únicamente tiene fines informativos y orientativos, no intenta reemplazar el consejo o tratamiento médico y, bajo ninguna circunstancia, deberá ser considerada como forma de asistencia médica sobre el tema. La base que sustenta esta información está fundamentada en estudios científicos (ya sea en humanos o animales), y en el uso tradicional.

Siempre se debe consultar a un profesional de la salud antes de iniciar un programa de salud. Cualquier aplicación de los consejos contenidos en este artículo es responsabilidad del lector y no deberá adoptarse sin haber examinado antes las referencias científicas que se dan, y sin haber consultado previamente con un profesional de la salud.

ACERCA DEL AUTOR

Mikel García Iturrioz es experto en Nutrición y Medicina Biológica, colabora periódicamente escribiendo artículos sobre nutrición y suplementación natural en revistas de sector de la salud natural.

Asimismo, imparte seminarios de formación a profesionales de la salud.

Ha asesorado a la Consejería de Salud de la Generalitat de Cataluña como experto en Naturopatía y Homeopatía en el proceso de regulación de las terapias naturales en dicha comunidad autónoma.

Durante 14 años ha dirigido los departamentos técnicos de prestigiosas firmas distribuidoras en España de complementos alimenticios y preparados de fitoterapia.

ÍNDICE

Página

La salud femenina

¿Qué son los fitoestrógenos?

Suplementos de fitoestrógenos

- ISOFLAVONAS DE LA SOJA (*Glycine max*)
- CIMÍFUGA (*Cimicifuga racemosa*)
- DONG QUAI (*Angelica sinensis*)
- ÑAME SILVESTRE (*Dioscorea villosa*)
- SAUZGATILLO (*Vitex agnus cactus*)
- LIGNANOS DE LA SEMILLA DE LINO (*Linux usitatissimum*)
- TRÉBOL ROJO (*Trifolium pratense*)

Resumen de indicaciones de cada planta

Conclusiones

Referencias

Hay varias afecciones en la mujer relacionadas en mayor o en menor medida con desequilibrios o cambios hormonales.

Durante los años reproductivos, la mayoría de las mujeres menstruando experimenta síntomas del síndrome premenstrual (SPM), que resulta incapacitante en hasta un 10% de los casos. El SPM se refiere a un grupo de síntomas, incluyendo pero no limitándose a fatiga, irritabilidad, mal humor, depresión, retención de líquidos, tensión mamaria, que empiezan en algún momento tras la ovulación (mitad del ciclo) y disminuyen con el comienzo de la menstruación.

Un número creciente de la población femenina también está experimentando problemas de infertilidad, ésta se define como la incapacidad para quedarse embarazada después de 12 meses de coitos regulares sin protección. Los trastornos de la ovulación son la causa principal de infertilidad femenina.

Por otra parte, la menopausia, momento de la vida de la mujer caracterizado por el cese de la menstruación, provoca en la mayoría de las mujeres síntomas molestos. Se produce porque la mujer comienza a perder progresivamente su función ovárica y por tanto baja la producción de las hormonas femeninas, los estrógenos y progesterona.

¿QUÉ SON LOS FITOESTRÓGENOS?

Los fitoestrógenos son compuestos con actividad estrogénica derivados a partir de plantas^{1,2}. Tienen una estructura similar a los estrógenos, lo que les permite unirse a los receptores de estrógeno (ER), pero son del orden de 100 a 1.000 veces más débiles que el estradiol³.

Las tres clases principales de fitoestrógenos son las isoflavonas, los lignanos y los coumestanos. De los fitoestrógenos, las isoflavonas son la clase que ha sido más ampliamente estudiada y de la que se tienen más datos hasta la fecha, además se han estudiado la genisteína (4',5,7-trihidroxiisoflavona) y la daidzeína (4',7-dihidroxiisoflavona) y sus respectivos glicósidos, genistina y daidzina^{3,4}.

Debido a los efectos secundarios y los riesgos asociados que causan los enfoques convencionales para tratar los sofocos y otros síntomas menopáusicos, muchas mujeres recurren a alternativas naturales⁵. La fitoterapia ofrece algunas de las opciones que han sido mas intensamente investigadas.

Un número relativamente pequeño pero creciente de ensayos clínicos han evaluado el beneficio que aportan los fitoestrógenos para el alivio de los sofocos asociados con la menopausia. La mayoría de ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, indican que se producen reducciones favorables de la frecuencia, duración y severidad de los sofocos.

Pero sus beneficios potenciales no se limitan a la mejora de los síntomas menopáusicos. Cada vez son más numerosos los estudios que informan de su potencial en otras condiciones como el síndrome premenstrual, la mastalgia, la dismenorrea, incluso en la prevención de la osteoporosis y la mejora de la infertilidad femenina.

SUPLEMENTOS DE FITOESTRÓGENOS

ISOFLAVONAS DE LA SOJA (*Glycine max*)

Las isoflavonas son compuestos polifenólicos capaces de ejercer efectos similares a los estrógenos. Por esta razón, son clasificados como fitoestrógenos – compuestos con actividad estrogénica derivados a partir de plantas⁶.

Las isoflavonas se encuentran en pequeñas cantidades en varias legumbres, granos y vegetales, pero las habas de soja son por mucho la fuente más concentrada de isoflavonas en la dieta humana^{30,71}. Encuestas recientes sugieren que las ingestas dietéticas medias de isoflavonas en Japón, China y otros países asiáticos están en el rango de 11-47 mg/día^{9,10}.

Las ingestas de isoflavonas dietéticas son considerablemente más bajas en los países occidentales, donde los estudios han encontrado que las ingestas medias de isoflavonas son tan bajas como 2 mg/día^{11,12}. Los alimentos tradicionales asiáticos elaborados a partir de habas de soja incluyen tofu, tempeh, miso y natto.

Metabolismo y biodisponibilidad

En las habas de la soja, las isoflavonas están presentes como glicósidos (unidas a una molécula de azúcar). La fermentación o la digestión de las habas de la soja o de los productos de la soja resulta en la liberación de la molécula de azúcar a partir del glicósido de isoflavona, quedando una isoflavona aglicona. Los glicósidos de isoflavonas de la soja se denominan genistina, daidzina y glicitina, mientras que las agliconas se denominan genisteína, daidzeína y gliciteína, respectivamente (Figura 1). A no ser que se mencione lo contrario, las cantidades de isoflavonas especificadas en este artículo se refieren a las agliconas – no a los glicósidos.

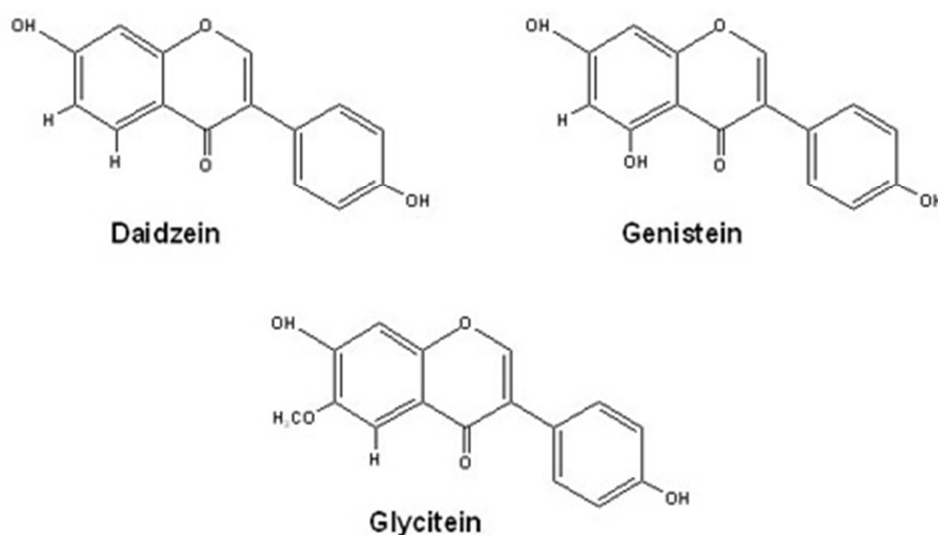


Figura 1. Estructuras químicas de las agliconas isoflavonas

Los efectos biológicos de las isoflavonas de la soja son fuertemente influenciados por su metabolismo, el cual depende de la actividad de las bacterias que colonizan el intestino humano¹³. Por ejemplo, la isoflavona de la soja daidzeína puede ser metabolizada a equol, un metabolito que posee mayor actividad estrogénica que la daidzeína, y a otros metabolitos que son menos estrogénicos. Los estudios que miden la excreción urinaria de equol tras el consumo de soja indican que tan sólo un 33% de los individuos en las poblaciones occidentales metabolizan la daidzeína a equol¹⁴. Por tanto, las diferencias individuales en el metabolismo de las isoflavonas podrían tener importantes implicaciones para las actividades biológicas de estos fitoestrógenos.

Actividades Biológicas

Actividades Estrogénicas y Anti-Estrogénicas

Se sabe que las isoflavonas de la soja poseen una débil actividad estrogénica. Los estrógenos

son moléculas de señalización que ejercen sus efectos uniéndose a receptores estrogénicos dentro de las células (Figura 2).

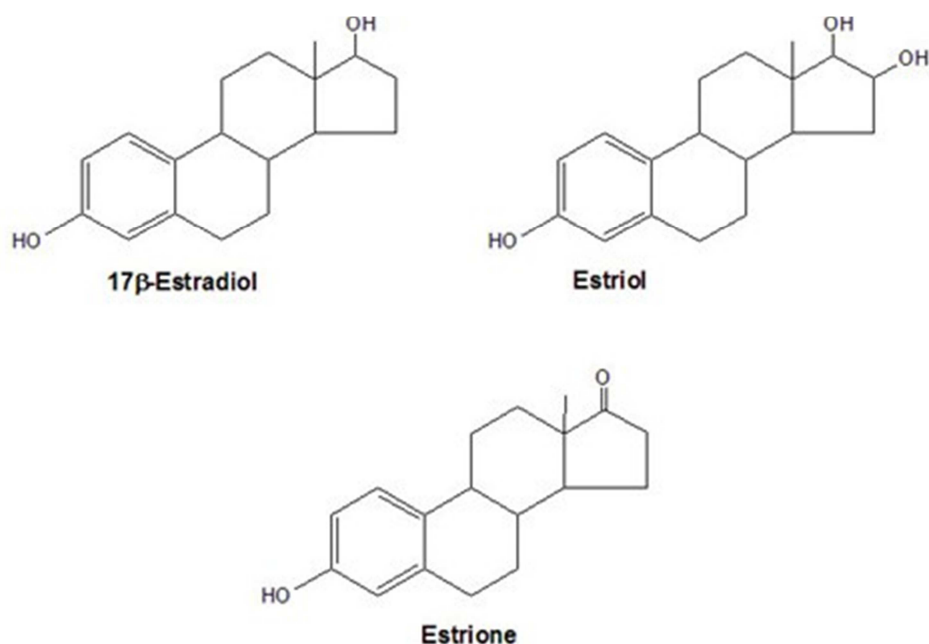


Figura 2. Estructuras químicas de algunos estrógenos endógenos

El complejo estrógeno-receptor interactúa con el ADN para cambiar la expresión de los genes estrógeno-sensibles (respondedores a estrógenos). Los receptores estrogénicos están presentes en numerosos tejidos. Además de los asociados con la reproducción, también se encuentran en el hueso, hígado, corazón y cerebro¹⁵.

Las isoflavonas de la soja y otros fitoestrógenos pueden unirse a los receptores estrogénicos, imitando el efecto de los estrógenos en algunos tejidos y antagonizando (bloqueando) los efectos de los estrógenos en otros¹⁶.

Los científicos están interesados en las actividades tejido selectivas de los fitoestrógenos debido a que los efectos anti-estrogénicos en el tejido reproductor podrían ayudar a reducir el riesgo de cánceres asociados a hormonas (mama, útero y próstata), mientras que en otros tejidos los efectos estrogénicos podrían ayudar a mantener la densidad ósea y mejorar los perfiles de lípidos sanguíneos (niveles de colesterol).

Actividades independientes del receptor estrogénico

Las isoflavonas de la soja y sus metabolitos también poseen actividades biológicas que no están relacionadas con sus interacciones con los receptores estrogénicos¹⁷. Inhibiendo la síntesis y actividad de ciertas enzimas involucradas en el metabolismo estrogénico, la isoflavonas de la soja pueden alterar la actividad biológica de estrógenos y testosteronas endógenos¹⁸⁻²⁰. También se ha encontrado que las isoflavonas de la soja inhiben las tirosina quinasas²¹, enzimas que juegan papeles críticos en las rutas de señalización que estimulan la proliferación celular.

Adicionalmente, las isoflavonas pueden actuar como antioxidantes *in vitro*²², pero el grado en el cual contribuyen al estatus antioxidante en humanos todavía no está claro. Los F2-isoprostanos plasmáticos, biomarcadores de la peroxidación lipídica *in vivo*, estaban más bajos tras dos semanas de consumo diario de proteína de soja conteniendo 56 mg de isoflavonas que tras el consumo de proteína de soja aportando tan sólo 2 mg de isoflavonas²³. De todas formas, la suplementación diaria con 50-100 mg de isoflavonas de soja aisladas no alteró de manera significativa los niveles plasmáticos o urinarios de F2-isoprostanos^{24,25}.

Indicaciones clínicas

Síntomas Menopáusicos

La preocupación acerca de los efectos adversos potenciales de la terapia de sustitución hormonal²⁶ ha conducido a un aumento del interés en el uso de los suplementos de fitoestrógenos por mujeres experimentando síntomas menopáusicos.

Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de las isoflavonas en la reducción de la frecuencia y la severidad de los sofocos²⁷⁻³⁸, sin embargo, otros no han encontrado diferencias entre los grupos tratados y no tratados³⁹⁻⁴⁰.

Una vez analizados los datos de estos estudios, las isoflavonas se muestran más eficaces en mujeres en los primeros años de la menopausia, y en el síndrome climatérico de leve a moderado. Estos datos concuerdan con las recomendaciones de empleo en clínica de la Sociedad Norteamericana para la Menopausia²².

En una reciente revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorios, los autores concluyeron que los suplementos de isoflavonas son significativamente más efectivos que el placebo reduciendo la frecuencia y severidad de los sofocos⁴².

En una publicación de la Sociedad Norteamericana para la Menopausia acerca del papel de la isoflavonas en la salud durante la menopausia los autores señalan que se necesitan más estudios clínicos que comparen los resultados entre las mujeres cuyas bacterias intestinales tienen la capacidad de convertir la daidzeína a equol (productores equol) con los que carecen de esa capacidad (no productores de equol) con el fin de determinar si los productores de equol se beneficiarían en mayor medida de la administración de suplementos de soja⁴³.

Osteoporosis

Aunque los índices de fractura de cadera son generalmente más bajos entre las poblaciones asiáticas consumiendo alimentos de soja que entre las poblaciones occidentales, no está todavía claro si incrementando el consumo de isoflavonas de soja en las poblaciones occidentales se ayuda a prevenir la osteoporosis⁴⁴.

La pérdida de contenido mineral en la cadera tras un año era menor en mujeres Taiwanesas que tomaron 80 mg/día de isoflavonas de soja aisladas en comparación al placebo, pero la diferencia era significativa tan sólo en aquellas mujeres que habían alcanzado la menopausia hace al menos 4 años, poseían menores pesos corporales o menores ingestas de calcio⁴⁵.

En otro estudio más reciente, más de 400 mujeres posmenopáusicas participaron en un estudio multicéntrico, aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo y de dos años de duración, en el que se administraron 80 mg o 120 mg de isoflavonas de soja, además de calcio (400 mg) y vitamina D (400 UI).

Sólo la administración de 120 mg al día de isoflavonas produjo beneficios, ya que se redujo significativamente la pérdida de densidad mineral ósea en todo el cuerpo, tanto al año como a los dos años de comenzar el estudio⁴⁶.

Previamente, un metaanálisis llegó a la conclusión que dosis de isoflavonas de soja inferiores a 90 mg al día podían mejorar la densidad ósea⁴⁷.

Otros estudios anteriores realizados en China habían vinculado las isoflavonas de la soja con el aumento de la densidad mineral ósea. Asimismo, un extenso estudio informó que, al menos durante los siguientes 10 años de vida, el elevado consumo de soja estaba relacionado con una disminución del 48% en las fracturas de las mujeres que había llegado a la menopausia⁴⁸.

Cánceres asociados a Hormonas

Cáncer de Mama

Los índices de cáncer de mama en Asia, donde las ingestas medias de isoflavonas a partir de alimento de soja están en el rango de 11-47 mg/día⁴⁹, son más bajos que los índices de cáncer de mama en los países occidentales donde las ingestas medias de isoflavonas en mujeres no asiáticas pueden ser inferiores a 2 mg/día^{50,51}.

De todas formas, muchos otros factores hereditarios y de estilo de vida pueden contribuir a esta diferencia en los índices de cáncer de mama. La mayoría de los estudios epidemiológicos no han encontrado que las mujeres con ingestas de soja más elevadas estén en menor riesgo de cáncer de mama, con la posible excepción de las mujeres que posean ingestas de soja más elevadas durante la adolescencia⁵². En la actualidad, no existe evidencia de que tomando suplementos de isoflavonas de soja disminuya el riesgo de cáncer de mama.

Cáncer Endotelial

Debido a que el desarrollo del cáncer endometrial (uterino) está relacionado con la exposición prolongada a estrógenos, se ha sugerido que las ingestas elevadas de fitoestrógenos con actividad anti-estrogénica en el tejido uterino podrían ser protectoras frente al cáncer endometrial⁵³.

Apoyando esta idea, dos estudios retrospectivos caso-control encontraron que las mujeres con cáncer endometrial poseían ingestas más bajas de isoflavonas de soja a partir de alimentos en comparación con los grupos control libres de cáncer^{53,54}. De todas formas, la suplementación de mujeres postmenopáusicas con proteína de soja aportando 120 mg/día de isoflavonas durante 6 meses no previno la hiperplasia endometrial inducida por la administración de estradiol exógeno⁵⁵.

Precauciones

Cáncer de Mama

Las isoflavonas de soja se han consumido por los humanos como parte de dietas basadas en la soja durante muchos años sin ninguna evidencia de efectos adversos³⁰. Se ha informado que el percentil 75 de la ingesta dietética de isoflavonas es tan elevado como 65 mg/día en algunas poblaciones asiáticas⁵⁵.

En los últimos años la relación entre el consumo de soja y sus isoflavonas y el cáncer de mama se ha convertido en polémica debido a la preocupación - basada principalmente en datos de estudios *in vitro* y en roedores - de que las isoflavonas pueden estimular el crecimiento de tumores existentes de mama sensibles al estrógeno. No hay evidencia de que la ingesta de isoflavona aumente la densidad del tejido mamario en mujeres pre o posmenopáusicas, o aumente la proliferación de células de mama en las mujeres posmenopáusicas con o sin antecedentes de cáncer de mama. Los datos epidemiológicos son generalmente consistentes con los datos clínicos y no muestran ninguna indicación de mayor riesgo.

Aunque se requiere más investigación para disipar definitivamente las preocupaciones, los datos existentes deben proporcionar un cierto grado de seguridad de que la exposición a las isoflavonas a través de la dieta y los suplementos en niveles compatibles con la ingesta histórica a base de soja de Asia no se traduce en efectos estimulantes adversos sobre el tejido mamario⁵⁶.

Función Tiroidea

Se ha encontrado en cultivos celulares y en estudios en animales que las isoflavonas de soja inhiben la actividad de la peroxidasa tiroidea, una enzima requerida para la síntesis de hormonas tiroideas^{57,58}. De todas formas, las ingestas elevadas de isoflavonas de soja no parecen incrementar el riesgo de hipotiroidismo siempre que el consumo de yodo dietético sea adecuado.

Varios ensayos clínicos en mujeres premenopáusicas y postmenopáusicas con ingestas

suficientes de yodo no han encontrado que ingestas elevadas de isoflavonas de soja resulten en cambios clínicamente significativos en los niveles circulantes de hormonas tiroideas⁵⁹⁻⁶².

Embarazo

Aunque no hay evidencia de que las dietas ricas en isoflavonas posean efectos adversos sobre el desarrollo fetal o el desarrollo del embarazo en humanos, la seguridad de los suplementos de isoflavonas durante el embarazo no se ha establecido.

Interacciones con fármacos

Debido a que las bacterias colónicas juegan un importante papel en el metabolismo de las isoflavonas de la soja, la **terapia antibiótica** podría disminuir su actividad biológica⁶³.

Alguna evidencia a partir de estudios animales sugiere que las ingestas elevadas de isoflavonas de soja, en particular genisteína, puede interferir con los efectos antitumorales del **tamoxifeno**⁶⁴. Hasta que se conozca más acerca de las interacciones potenciales en humanos, aquellos tomando tamoxifeno u otros moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERMs, Selective Estrogen Receptor Modulators) para tratar o prevenir el cáncer de mama deben evitar los suplementos de proteína de soja o los extractos de isoflavonas.

Las ingestas elevadas de proteína de soja pueden interferir con la eficacia de fármaco anticoagulante **warfarina**. Existe un informe de un caso de un individuo tomando warfarina que desarrolló valores INR (tiempo de protrombina) subterapéuticos tras consumir aproximadamente 475 ml de leche de soja al día durante 4 semanas⁶⁵. Los valores INR retornaron a niveles terapéuticos 2 semanas después de suspender la leche de soja.

Se ha encontrado que la cantidad de **levotiroxina** requerida para la adecuada reposición de las hormonas tiroideas aumenta en los bebés con hipotiroidismo congénito alimentados con una fórmula a partir de soja^{66,67}. La ingesta de levotiroxina al mismo tiempo que el suplemento de proteína de soja también aumentó la dosis de levotiroxina requerida para la adecuada reposición de las hormonas tiroideas en un adulto con hipotiroidismo⁶⁸.

Dosis diaria recomendada

De 50 a 120 mg de isoflavonas al día.

Un pequeño truco

Si tomas zumo de pomelo en combinación con las isoflavonas de la soja puedes lograr ralentizar su metabolización a nivel del hígado. Su contenido en el flavonoide naringenina disminuye la velocidad de eliminación de las isoflavonas de la sangre^{69,70}. Esto hará que permanezcan más tiempo en sangre y aumente su efecto. Ya existen suplementos en los que se incluye un concentrado de zumo de pomelo en combinación con las isoflavonas.

CIMÍFUGA (*Cimicifuga racemosa*)

La Cimífuga, cuyo nombre botánico es *Cimicifuga racemosa*, antes de la colonización del Nuevo Mundo ya era utilizado por los nativos americanos y por los europeos para el tratamiento de las enfermedades ginecológicas⁷¹.

En los Estados Unidos, médicos eclécticos usaban frecuentemente esta hierba a mediados del siglo XIX para la ovaritis crónica, la endometritis, la amenorrea, la dismenorrea, la menorragia, la esterilidad, la amenaza de aborto, la subinvolución uterina, los dolores severos después del parto⁷², y también para aumentar la producción de leche materna⁷¹. En épocas más recientes, la cimífuga ha sido estudiada por su utilidad como terapia para los síntomas menopáusicos.

Constituyentes activos

Entre los componentes químicos de las raíces y los rizomas de la cimífuga se incluyen triterpenoides del tipo cicloartenol, cimicifugósido, y derivados del ácido cinámico (ácido ferúlico, ácido isoferúlico y ésteres piscídicos y fukiicos)^{73,74}. Aunque se ha informado que la isoflavona estrogénica formononetina es un componente químico de la Cimífuga⁷⁵, su presencia no ha sido detectada en los extractos alcohólicos de la raíz y el rizoma^{76,77}.

Mecanismo de acción

Se ha postulado que la cimífuga tiene efectos estrogénicos que proporcionan a esta hierba sus propiedades beneficiosas para la menopausia. Este efecto de la planta, similar al estrógeno, está siendo muy discutido porque los estudios recientes no coinciden con otras investigaciones realizadas anteriormente⁷⁸. Sin embargo, en algunos estudios, los extractos de cimífuga mostraron tener efectos estrogénicos órgano específicos y se caracterizaron por sus propiedades moduladoras receptor-estrógeno selectivas⁷⁹.

Los efectos supresores de la cimífuga en relación a la hormona luteinizante (LH) se han observado en ratas meno-posmenopáusicas y ovariectomizadas; sin embargo, la metodología de este estudio es cuestionable debido a que no se realizaron mediciones basales de referencia⁸⁰. Este efecto sobre la LH no se ha duplicado en otros estudios clínicos^{81,82}.

Indicaciones clínicas

Síntomas Menopáusicos

Los extractos de cimífuga parece que son una alternativa segura y eficaz a la terapia con estrógenos para el tratamiento de los síntomas de la menopausia, particularmente, a las mujeres con intolerancia o contraindicaciones para ser tratadas con la terapia hormonal tradicional de reemplazo.

Clínicamente, el cimífuga se ha utilizado para aliviar los síntomas de la perimenopausia y postmenopausia, incluyendo los sofocos, la depresión, la labilidad emocional, la sudoración profusa y las alteraciones del sueño. La Comisión E de Alemania ha aprobado esta planta para las molestias premenstruales, la dismenorrea y las dolencias neurovegetativas del climaterio (menopausia)⁸³.

Desde el año 1982, 11 ensayos clínicos han evaluado la eficacia de una formulación estandarizada de cimífuga para el tratamiento sintomático de síntomas menopáusicos, tales como ansiedad, sofocos, sudoración profusa, insomnio, y atrofia vaginal. De los 11 ensayos, seis fueron aleatorizados, controlados, o ensayos de comparación^{80-82,84-86} y los otros cinco fueron estudios no controlados⁸⁷⁻⁹¹.

Durante 12 semanas, un ensayo aleatorizado, controlado con placebo, realizado por Liske y sus colaboradores, estudió a 152 mujeres con síntomas de la menopausia, comparó los efectos de la administración de dos dosis de raíz de cimífuga de 39 y de 127 mg al día, respectivamente⁸⁵. La comparación se hizo con un ensayo histórico controlado con placebo efectuado por Stoll y colaboradores⁸¹. Al igual que el ensayo de Stoll, el ensayo de Liske evidenció que, a las dos semanas, se producían resultados beneficiosos con ambos niveles de dosis que, además, tuvieron la misma eficacia terapéutica y la misma seguridad. No se observó que hubiera efectos en relación a los niveles de LH, a la hormona estimulante del folículo (FSH), a la globulina fijadora o transportadora de hormonas sexuales, a la prolactina, al estradiol, o a la citología vaginal.

En un estudio realizado sobre mujeres españolas en 2009, los investigadores concluyeron que la Cimífuga aumentó tanto la calidad de vida global y los cuatro dominios de la escala Cervantes HR-QoL, siendo un tratamiento efectivo para reducir los síntomas en la mujer posmenopáusica con elevado peso corporal⁹².

En opinión de otros autores un extracto de cimífuga es una alternativa no hormonal eficaz y

bien tolerada para el alivio de los síntomas en las mujeres menopáusicas⁹³. Mejorando los síntomas vasomotores, síntomas psiquiátricos, físicos y sexuales⁹⁴.

Los resultados de un estudio de 2014 sugieren que un extracto de cimífuga resultó incluso eficaz en pacientes con miomas uterinos, ya que proporciona un alivio adecuado de los síntomas de la menopausia e inhibe el crecimiento de los miomas en contraste con el fármaco tibolona⁹⁵.

Migraña menstrual

Aproximadamente, el 30% de las mujeres presentan dolores de cabeza migrañosos relacionados con la menstruación. La evidencia sugiere que las fluctuaciones de estrógeno y progesterona pueden influir en los tipos de dolores de cabeza⁹⁶.

Se realizó un ensayo aleatorizado y controlado con placebo, para examinar la eficacia de una combinación de fitoestrógenos en relación al tratamiento profiláctico de la migraña menstrual⁹⁷. Cuarenta y nueve pacientes fueron aleatorizados para recibir placebo o una combinación diaria de 60 mg de isoflavonas de soja, 100 mg de dong quai, y 50 mg de Cimífuga (cada planta estandarizada para su alcaloide principal) durante 24 semanas. Transcurrido un mes, se observó un efecto positivo importante (56% de reducción de los dolores de cabeza) en el grupo al que se aplicó el tratamiento.

Cáncer de mama

La terapia de reemplazo hormonal es un tratamiento de la menopausia común que está contraindicado para las mujeres con cáncer de mama, debido a las preocupaciones respecto al potencial de proliferación de las células mamarias.

Se realizó un estudio in vitro para examinar el efecto de un extracto de cimífuga en relación a la proliferación de células cancerosas de mama con receptores estrógeno positivos (MCF-7)⁹⁸. En condiciones de deprivación estrogénica, el extracto inhibió significativamente la proliferación de las células MCF-7, además, la aplicación del extracto también inhibió la proliferación de células MCF-7 inducida por estrógenos. Por otra parte, el efecto inhibitorio de la proliferación del tamoxifeno fue reforzado por el extracto de cimífuga.

Este estudio sugiere que el extracto de cimífuga produce un efecto no estrogénico, o un efecto antagónico de los estrógenos, sobre las células humanas del cáncer de mama; y además, en el mismo estudio se evidenció que el cimífuga puede ser utilizado con seguridad para el tratamiento de síntomas de la menopausia en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.

En otro estudio realizado a 85 mujeres con antecedentes de cáncer de mama (59 en tratamiento con tamoxifeno y 26 sin tamoxifeno), a las pacientes se les asignó aleatoriamente para recibir 40 mg de extracto estandarizado de cimífuga o placebo⁸². Transcurridos 60 días no se observaron diferencias significativas entre los grupos, ni en la frecuencia ni en la duración de los sofocos (disminuyeron en ambos grupos); sin embargo, sí hubo una disminución significativamente mayor en la sudoración en el grupo de tratamiento con Cimífuga. En ambos grupos, no hubo cambios notables de los niveles de FSH o LH.

Un estudio observacional prospectivo se llevó a cabo en 50 pacientes con cáncer de mama siguiendo un tratamiento a base de tamoxifeno. Todos los pacientes habían tenido una cirugía, la mayoría de ellos habían recibido radioterapia (87%) y aproximadamente el 50% habían recibido quimioterapia. Cada paciente fue tratado con un extracto de cimífuga durante 6 meses. La reducción de la puntuación total MRS II con el tratamiento a base de cimífuga de 17,6 a 13,6 fue estadísticamente significativa. Los sofocos, la sudoración, los problemas de sueño y la ansiedad mejoraron, mientras que las molestias urogenitales y musculoesqueléticas no se modificaron. En opinión de los autores del estudio, el extracto de cimífuga parece ser un enfoque razonable de tratamiento en pacientes con cáncer de mama tratadas con tamoxifeno con síntomas predominantemente psicovegetativos⁹⁹.

Contraindicaciones

Los datos empíricos sugieren que se debe evitar la administración de cimífuga durante el embarazo, debido a su posible efecto estimulante uterino, y también durante la lactancia ya que puede causar cólicos¹⁰⁰.

Dosis diaria recomendada

La dosis variará dependiendo del grado de concentración del preparado. Habitualmente se emplean dosis que aporten 2 a 4 mg de triterpenos como 27-deoxiacteína al día. Por ejemplo, en una presentación de 545 mg/cápsula de un extracto de raíz (estandarizado para un mínimo 1 mg [0,2%] de glicósidos triterpénicos como 27-deoxiacteína) la dosis recomendada sería de 1 a 4 cápsulas al día.

Pueden ser necesarias de 4 a 12 semanas de tratamiento antes de que los beneficios terapéuticos sean manifiestos.

DONG QUAI (*Angelica sinensis*)

La *Angelica sinensis* (comúnmente conocida como Dong quai) es una planta, que se localiza en China continental, Japón y Corea. Otros nombres comunes para denominar al dong quai son angélica chinensis, dang gui (chino) y Toki (japonés).

El empleo del dong quai en la medicina china se remonta a tiempos ancestrales. Se considera que es un tónico sanguíneo, durante generaciones ha sido utilizada por las mujeres para tratar problemas de salud relacionados con el dolor menstrual y la regulación del ciclo menstrual.

Constituyentes activos

La raíz de dong quai contiene entre el 0,4% y el 0,7% de aceite volátil. Los componentes principales de este aceite son el n-butilideneftalido, el ligustilido, el n-butilpftalido, el ácido ferúlico, el ácido nicotínico y el ácido succínico¹⁰¹⁻¹⁰³.

Mecanismos de acción

Debido a sus componentes variados, se pueden atribuir varias acciones farmacológicas al dong quai. Estas acciones incluyen la tonicidad uterina^{101,102,104,105}.

Indicaciones clínicas

Dismenorrea

Dos componentes del dong quai afectan al músculo liso uterino de modos opuestos. El componente antiespasmódico (relajante) de la hierba se atribuye a los componentes de aceite volátil que contiene, tales como el ligustilido, el butilideneftalido y el butilftalido. El carácter estimulante uterino se atribuye a los constituyentes solubles en agua y no volátiles que contiene esta planta^{101,102,104,105}.

Los experimentos con animales in vivo han demostrado que se produce un incremento de la excitabilidad del útero, es decir, si el ritmo de contracción del músculo liso uterino es rápido, débil e irregular, el efecto de esta planta lo cambia a lento, fuerte y más coordinado (más rítmico), según el tono uterino. Este efecto se cree que es la base farmacológica para el uso del dong quai durante la dismenorrea.

Síntomas Menopáusicos

Una de las aplicaciones más comunes del dong quai es utilizarlo para aliviar los síntomas vasomotores asociados con la menopausia. Estos síntomas incluyen sofocos, sudoración de la

piel, transpiración y escalofríos. Sin embargo su mecanismo de acción todavía no está totalmente aclarado.

En un ensayo clínico aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, 71 mujeres posmenopáusicas recibieron raíz de dong quai (4,5 gramos) o placebo, diariamente, durante 24 semanas¹⁰⁶. No hubo diferencias respecto a los síntomas vasomotores entre los dos grupos, y tampoco se evidenciaron efectos similares a los estrógenos en el tejido epitelial vaginal.

Varios expertos opinan que en el caso de emplear esta planta se debe recomendar en combinación con otras de acción sinérgica (tal como se hace en la MTCh) en vez de emplearla de manera aislada^{106,107}.

Contraindicaciones

El dong quai está contraindicado durante el embarazo, sobre todo en el primer trimestre, debido a sus potenciales efectos estimulantes y relajantes uterinos^{102,108,109}.

Interacciones

Se recomienda precaución para los pacientes que reciben tratamiento crónico con warfarina (anticoagulante).

Dosis diaria recomendada

El dong quai está disponible en distintas presentaciones y concentraciones, por lo tanto, la dosis varía en consecuencia. Las dosis típicas orales^{102,108,110,111} son las siguientes:

- Raíz en polvo: de 1 a 2 g, 3 veces al día.
- Cápsulas o comprimidos: 500 mg, de 1 a 6 veces al día.
- De 500 mg a 4,5 gramos de polvo de raíz de dong quai al día.

ÑAME SILVESTRE (*Dioscorea villosa*)

El Ñame silvestre (*Dioscorea villosa*), también conocido como Ñame mejicano, es una planta que crece en México y cuya raíz contiene grandes cantidades de Diosgeninas.

Las Diosgeninas son químicamente semejantes a los esteroides y las hormonas femeninas. La Diosgenina de la raíz de la *Dioscorea Villosa* es utilizada por la industria farmacéutica para la síntesis de la progesterona que se consume en la práctica clínica.

El interés de esta raíz viene dado por la observación de que las poblaciones que consumen esta raíz y otras Dioscoreas como alimento en su dieta no padecen tanta osteoporosis, tantos problemas con la regla (síndrome premenstrual), y sufren menos alteraciones por déficit de progesterona.

Estos pueblos son algunas tribus de África y los habitantes de las islas Trobiand. La revista National Geographic publicó en Julio de 1992 un reportaje sobre las islas Trobiand, al sureste de Papúa Nueva Guinea, en el Océano Pacífico. En dicho artículo se menciona que sus habitantes son delgados, felices, gozan de buena salud (excepto tuberculosis, lepra y malaria) y tienen una vida sexual vigorosa y menos hijos de los que se podría esperar. Su dieta incluye el Ñame como alimento habitual, además de otros vegetales y pescado.

Mecanismo de acción

El ñame silvestre es naturalmente rico en **diosgeninas** (saponinas esteroides) que, según algunos expertos, podrían utilizarse en el cuerpo como **precursores de estrógenos y compuestos similares a la progesterona**. Estos pueden ser beneficiosos antes, durante y después de la menopausia y en el mantenimiento de las articulaciones flexibles¹¹²⁻¹¹⁸.

Estas plantas contienen en sus rizomas grandes concentraciones de saponinas esteroídicas, algunas de las cuales proporcionan diosgenina por hidrólisis. La diosgenina es una sapogenina (cuyo nombre, deriva de la combinación de los términos Dioscorea y sapogenina), con una enorme importancia en la industria farmacéutica por su función como precursor en la semisíntesis de fármacos esteroideos.

A pesar del hecho de que la molécula se puede convertir a hormonas tales como la progesterona y la dehidroepiandrosterona (DHEA) en varios pasos enzimáticos en el laboratorio, hay pruebas contradictorias acerca de si la diosgenina tiene actividad progestagénica por sí misma. Se ha informado de acción estrogénica en el epitelio mamario de ratas ovariectomizadas¹¹⁹, mientras que otros estudios han proporcionado resultados mixtos¹²⁰.

En un estudio la diosgenina fue capaz de proteger los riñones de las ratas de cambios morfológicos asociados con la ovariectomía. Los investigadores concluyeron que esto sucedía debido a la conversión de la diosgenina a progesterona¹²¹.

Indicaciones clínicas

Menopausia

En un estudio se administró ñame comestible como fuente de diosgenina a mujeres posmenopáusicas saludables. El ñame supuso el 30% del total de su dieta diaria durante 30 días. Las mujeres mostraron aumentos de estrógenos séricos y reducciones en los niveles de andrógeno sérico¹²².

Un par de estudios recientes que se centran en el potencial papel beneficioso del ñame y la diosgenina en la osteoporosis y la formación de hueso. Algunos investigadores comienzan a hablar del efecto osteogénico (a diferencia del "efecto estrogénico") de la diosgenina. Dicho efecto se ha relacionado con la mejora del colágeno tipo 1, fosfatasa alcalina y otras proteínas de marcadores óseos en las células osteoblásticas¹²³.

Dismenorrea

Tradicionalmente se ha empleado el Ñame silvestre como remedio para aliviar la menstruación dolorosa, así como para los vómitos durante la gestación y los dolores de parto¹²⁴.

Un autor de principios del siglo XX lo describió como un calmante, alegando que la *Dioscorea villosa* alivia los espasmos y dolores¹²⁵. En cuanto a su uso en las condiciones propiamente femeninas afirma que "*En la dismenorrea neurálgica, en la neuralgia ovárica, en dolores en el útero como calambres, actúa de manera satisfactoria, aliviando rápidamente el espasmo muscular*".

Otras aplicaciones potenciales

En numerosas partes del mundo comadronas y parteras continúan empleando el ñame silvestre para las **náuseas y los vómitos durante el embarazo**, así como en caso de amenaza de aborto involuntario y, contracciones uterinas hipertónicas ineficaces durante el parto¹²⁶.

En caso de presencia de cálculos biliares, con el fin de **prevenir un cólico biliar e incluso de aliviarlo**, algunos expertos en fitoterapia recomiendan el empleo del Ñame silvestre (*Dioscorea villosa*), incluso se tomaría en combinación con las plantas propiamente "hepáticas" como el cardo mariano.

El ñame silvestre posee una acción antiespasmódica que los nativos americanos aprovechaban para aliviar el dolor del parto y la más moderna fitoterapia ha aplicado para tratar el cólico intestinal, el cólico biliar y los calambres menstruales¹²⁷⁻¹³¹.

No existen estudios en los que se hayan administrado plantas hepáticas coleréticas y colagogas en combinación con el Ñame silvestre, que a su vez también se considera un colagogo suave, pero las experiencias de los profesionales parecen ser positivas.

Dosis diaria recomendada

De 275 a 550 mg de extracto estandarizado de raíz (aportando 27,5 mg [10%] de diosgenina).

SAUZGATILLO (*Vitex agnus castus*)

La baya del Sauzgatillo o Árbol casto (*Vitex agnus castus*) es probablemente el más popular de los remedios herbarios para tratar el síndrome premenstrual y los trastornos anovulatorios.

El nombre latino *agnus castus* significa "cordero casto" en referencia a la creencia inicial de que la fruta reducía el deseo sexual, por este motivo también es conocida por su otro nombre común: la pimienta del monje¹³².

Es una planta originaria del oeste asiático y suroeste de Europa. Se emplea el fruto, con olor aromático y acre que recuerda ligeramente al de la pimienta.

Las referencias a su uso terapéutico se remontan a 2.500 años Egipto, Grecia, Roma¹³³. El *Vitex agnus-castus* ya fue citado por Hipócrates y Dioscórides como especie medicinal.

Basándose en la evidencia científica actual, la Comisión E Alemana, constituida por un panel de expertos encargados de evaluar la seguridad y la eficacia de los suplementos herbarios, respalda su empleo en los casos de irregularidades menstruales, mastalgia y SPM^{134,135}.

Mecanismo de acción

Se han propuesto varios mecanismos de acción para explicar los efectos beneficiosos del extracto del árbol casto en el tratamiento de las menstruaciones irregulares, el síndrome premenstrual (SPM), la mastalgia cíclica y la infertilidad.

Se sabe que el sauzgatillo actúa, en parte, reduciendo la prolactina e incrementando la progesterona y su unión a los receptores opioides¹³⁶. Esta unión a los receptores opioides¹³⁷ puede ser el mecanismo primario de acción implicado en el SPM ya que las mujeres con síndrome premenstrual severo muestran síntomas de una alteración transitoria del tono opioide central durante la fase lútea del ciclo menstrual¹³⁸.

Síntomas tales como la ansiedad, los antojos de alimentos y las molestias físicas, son directa e inversamente proporcionales a la disminución de los niveles de beta-endorfinas¹³⁹. Esta rápida disminución de los niveles de beta-endorfinas puede causar un leve síndrome de abstinencia a los opiáceos lo cual provoca que la mujer experimente un aumento del dolor, dolor de cabeza, cambios de humor y retención de agua¹⁴⁰.

Los componentes de la baya del *Vitex agnus castus* también se unen a los receptores de la dopamina (D2) en el hipotálamo y a la hipófisis anterior, inhibiendo la liberación de prolactina¹⁴¹. La prolactina desempeña la función de estimular el pecho y puede provocar la mastalgia cíclica. Las mujeres no lactantes con niveles elevados de prolactina suelen presentar trastornos ovulatorios, infertilidad y galactorrea.

La elevación de la prolactina pueden causar insuficiencia del cuerpo lúteo, ésta se define como un nivel anormalmente bajo de progesterona tres semanas después del inicio de la menstruación a causa de la supresión de la hormona luteinizante (LH). Las mujeres con insuficiencia del cuerpo lúteo suelen tener una segunda mitad de su ciclo menstrual reducida y pueden presentar dificultades para concebir y mantener el embarazo.

Indicaciones clínicas

Irregularidades del ciclo menstrual

Aunque se han realizado pocos ensayos controlados aleatorios (ECA), sin embargo, fundamentándose en los datos que recoge la Comisión E Alemana, el vitex se recomienda frecuentemente para el tratamiento de las irregularidades menstruales^{142,143,144}.

En estudios abiertos no controlados, las irregularidades del ciclo menstrual causadas por la hiperprolactinemia, la insuficiencia del cuerpo lúteo, la oligomenorrea y la amenorrea secundaria, han sido tratadas eficazmente con extracto de sauzgatillo¹⁴⁵⁻¹⁴⁷. Según los actuales estudios farmacológicos y los ECA, el Vitex agnus castus está indicado para el tratamiento de la hiperprolactinemia¹⁴⁸. Un defecto de la fase lútea ha sido clínicamente correlacionado con padecer hiperprolactinemia, lo cual apoya el uso de Vitex para modular el ciclo menstrual de la progesterona y para corregir otras irregularidades^{148,149}.

Un ensayo clínico a doble ciego examinó los efectos del tratamiento con sauzgatillo en relación a los defectos de la fase lútea¹⁴⁸. Mujeres con defectos de la fase lútea, con edades entre 19 a 42 años (n=37), recibieron 20 mg de extracto seco de sauzgatillo o placebo, diariamente; a continuación, se evaluaron en ambos grupos los niveles de prolactina, en comparación con el valor basal. En comparación con el grupo placebo, se observó una reducción significativa de la liberación de prolactina y una normalización de la progesterona después de tres meses de la suplementación con sauzgatillo.

Síndrome premenstrual (SPM)

En un estudio prospectivo, multicéntrico, para determinar la eficacia del sauzgatillo sobre los síntomas del SPM, hubo una reducción en los síntomas del SPM del 42,5% y los autores concluyeron que el sauzgatillo es eficaz para el tratamiento de los síntomas del SPM¹⁵⁰.

De igual opinión fueron los autores de un ensayo controlado aleatorio, a doble ciego, comparando la eficacia y la tolerabilidad del sauzgatillo, en relación al placebo, en mujeres con SPM durante más de tres ciclos menstruales¹⁵¹. 170 mujeres con diagnóstico de SPM recibieron de modo aleatorio 20 mg de extracto de baya o placebo¹⁵¹. Cinco de los seis parámetros de autoevaluación mostraron una superioridad significativa del árbol casto sobre los siguientes parámetros: irritabilidad, alteración del estado de ánimo, ira, dolor de cabeza e hinchazón del pecho. Otros síntomas, incluyendo la inflamación, no se estuvieron afectados por el tratamiento. En conjunto, la reducción de los síntomas fue del 52% para las mujeres que recibieron árbol casto, frente al 24% de las que recibieron placebo ($p < 0,001$). Los autores del estudio concluyeron que "El Agnus castus es un tratamiento bien tolerado y efectivo para tratar el síndrome premenstrual, cuyos efectos deberán ser confirmados por los médicos y pacientes por igual".

Se realizó otro estudio para comparar la administración de una cantidad entre 20 y 40 mg al día de extracto de sauzgatillo, respecto a la administración de entre 20 y 40 mg al día de fluoxetina, a mujeres de edades entre 25 y 45 años con diagnóstico de trastorno disfórico premenstrual (TDPM) y con ciclos menstruales regulares. Los resultados del estudio no mostraron que hubiera ninguna diferencia significativa entre los dos grupos con respecto a la escala de depresión de Hamilton (HAM-D), a la escala de Impresión Clínica Global (CGI), a la escala de Severidad de la Enfermedad (CGI-SI), o a la escala Clínica Global de Impresión de Mejoría (CGI-I)¹⁵².

Un antiguo estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo, que se realizó a 600 mujeres con síndrome premenstrual que tomaron sauzgatillo (cápsulas de 600 mg tres veces al día) durante tres meses, observó una mejoría sólo en la agitación¹⁵³. Este estudio presentó una tasa de deserción significativa y sólo 217 participantes fueron incluidas en la evaluación final. Esta dosis es también mucho mayor que la habitualmente utilizada.

En otra investigación, un ensayo clínico multicéntrico (n=105) examinó durante tres meses los efectos de administrar sauzgatillo para tratar los síntomas del SPM, comparándolo con 100 mg

administrados dos veces al día de piridoxina (vitamina B6). En la conclusión del estudio, la evaluación final reveló que la impresión global de mejora fue mayor en el grupo que tomó el sauzgatillo (77,1%), en comparación con el grupo tratado con la piridoxina (60,6%)¹⁵⁴. El estudio concluyó que el Sauzgatillo es más eficaz que la piridoxina para reducir la tensión premenstrual, evaluada por la escala de síntomas del síndrome premenstrual.

En un ensayo prospectivo, abierto, de 3 meses de duración, en el que participaron 140 mujeres afectadas de síndrome premenstrual, se investigó el efecto positivo de un extracto de sauzgatillo¹⁵⁵.

Los datos obtenidos muestran que se produce una mejora en la puntuación del más del 50% en el tercer ciclo de tratamiento respecto a los valores iniciales, con apreciación de mejoría durante el primer ciclo por parte del 78,8% de las mujeres tratadas, que ascendió hasta el 84,7% en el tercer ciclo. A la vista de estos datos, los autores apuntaban la posibilidad del empleo del extracto de sauzgatillo en el tratamiento no sólo de la sintomatología moderada, sino en caso de SPM severo¹⁵⁵.

Estudios más recientes han confirmado la eficacia y buena tolerabilidad del sauzgatillo en el tratamiento de SPM de moderado a severo. Mejorando especialmente el estado de ánimo, el insomnio y la retención de líquidos¹⁵⁶⁻¹⁶¹. Incluso un estudio informa que puede influir positivamente en la frecuencia y duración de los ataques de migraña en las mujeres afectadas por el síndrome premenstrual¹⁶².

Mastalgia

La mastalgia es una condición compleja con una etiología que no siempre ha sido bien comprendida. Mediante el apoyo de los resultados de 3 ensayos clínicos recientes y el aval de la Comisión E Alemana, el sauzgatillo ha demostrado su eficacia clínica para el tratamiento de la mastalgia.

Este efecto beneficioso parece que lo ejerce a través de la inhibición de la secreción de prolactina y la modulación de los receptores de estrógenos^{163,164}, puesto que el aumento de prolactina está asociado con la mastalgia cíclica y los síntomas del SPM.

En un ensayo clínico a doble ciego, se trató a mujeres diagnosticadas con mastalgia (n=97) con 30 gotas de extracto líquido de sauzgatillo o placebo, dos veces al día y durante tres ciclos menstruales¹⁶⁵. La intensidad de la mastalgia se midió utilizando una escala analógica visual una vez en cada ciclo. Los autores sugirieron que el sauzgatillo reduce la duración y la intensidad del dolor durante todo el ciclo menstrual y, además, es bien tolerado y eficaz. Esto anterior justifica que se realicen más estudios de su aplicación para tratar la mastalgia cíclica¹⁶⁵.

Atmaca y sus colaboradores compararon la eficacia del sauzgatillo y la fluoxetina para el tratamiento de la mastalgia cíclica y el trastorno disfórico premenstrual (TDPM)¹⁶⁶. Estos autores afirmaron que no había constancia de estudios previos que compararan un inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS) con una opción de tratamiento natural para la mastalgia cíclica asociada con síndrome disfórico premenstrual.

En el estudio, durante dos meses, 41 pacientes se evaluaron utilizando el Informe Diario de los Síntomas de Penn de 17-ítems (DSR), la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) y la Escala de Impresión Clínica Global de Severidad de la Enfermedad (CGI-SI). En la conclusión del estudio, el CGI-SI mostró que había un porcentaje similar de pacientes que respondieron a la fluoxetina (68,4%, n=13), en comparación con el vitex (57,9%, n=11), sin que se evidenciara una diferencia estadísticamente significativa. Los síntomas psicológicos mejoraron en el grupo tratado con fluoxetina, mientras que la mastalgia mejoró en el grupo tratado con vitex. Aunque no hubo diferencias estadísticas entre los grupos respecto al CGI-SI, los autores concluyeron que los pacientes respondieron bien a ambas opciones de tratamiento, lo cual sugiere realizar otros estudios adicionales¹⁶⁶.

Durante tres ciclos menstruales, otro ensayo abierto, multicéntrico, examinó los efectos de un extracto seco de vitex en relación a la mastalgia asociada con el SPM¹⁶⁷. Las mujeres diagnosticadas con el síndrome premenstrual (n=1.634) tomaron, dos veces al día y durante tres meses, 20 mg del extracto. Las pacientes completaron un cuestionario de síntomas únicos de vitex, este cuestionario determinaba los efectos sobre la depresión, la ansiedad, los antojos y la hiperhidratación. Una evaluación mundial realizada por clínicos reveló que la mastalgia era el síntoma predominante del SPM reducido con el tratamiento con vitex. El 85% de las participantes informaron que la frecuencia y la gravedad de la mastalgia habían disminuido; el 93% de las participantes informaron que se produjo una disminución de los síntomas del SPM; y otro 42% comunicaron el cese total de los síntomas¹⁶⁷.

Por lo tanto, según los estudios revisados, hay pruebas suficientes para apoyar el uso del sauzgatillo (*Vitex agnus castus*) para el tratamiento de la mastalgia^{167,168}.

Infertilidad

Hay alguna base científica para su uso en el tratamiento de la infertilidad. Se ha demostrado que los extractos del árbol casto restauran los niveles de progesterona y prolongan la fase hipertérmica de la curva de temperatura corporal basal cuando se utiliza a diario durante al menos tres meses¹⁶⁹. El incremento de los niveles de progesterona y la mejora de la función del cuerpo lúteo puede aumentar la fertilidad femenina.

Se han publicado dos pequeños estudios realizados a mujeres con infertilidad no relacionada con trastornos endocrinos. El primero estudio incluyó a 18 mujeres con insuficiencia del cuerpo lúteo, tal como se evidenciaba por los bajos niveles de progesterona que presentaban 3 semanas después del inicio de la menstruación. Los niveles de progesterona aumentaron en 9 mujeres, llegando a ser normales en 7 de las participantes. Catorce de las 18 mujeres obtuvieron una temperatura corporal basal hipertérmica sostenida durante la fase lútea. Dos mujeres quedaron embarazadas durante el ensayo de tres meses en el que se administró 40 gotas al día del preparado de sauzgatillo (9 gramos de extracto de tintura 1:5 por cada 100 g de solución, 58% de etanol). Los autores del segundo estudio (n=48 mujeres con insuficiencia del cuerpo lúteo) habían usado el árbol casto para corregir inicialmente la anormalidad de la fase lútea y posteriormente, si fuese necesario, para implementar la terapia hormonal con el objetivo de aumentar la fertilidad¹⁷⁰.

Además de estos pequeños estudios anteriormente referidos que utilizaron el sauzgatillo como monoterapia, en 1998 se realizó un estudio a doble ciego, controlado con placebo a 96 mujeres con irregularidades menstruales (amenorrea secundaria n=38, insuficiencia lútea n=31, e infertilidad idiopática n=27)¹⁷¹. Estas mujeres recibieron aleatoriamente placebo o una solución de sauzgatillo y otra plantas (30 gotas dos veces al día), durante tres meses (10 g de tintura contienen 2 g de droga cruda 53% de etanol; *Vitex agnus castus*, *Caulophyllum thalictroides*, *Cyclamen*, *Ignatia*, *Iris*, *Lilium tigrinum*). Sólo 66 mujeres fueron evaluadas.

Los autores informaron que la frecuencia de embarazos fue superior al doble en el grupo de tratamiento (n=8; 15%) que en el grupo placebo (n=3, 7%)¹⁷¹. Durante el ensayo se produjeron un número significativo de abandonos. También es difícil determinar si fue el efecto del árbol casto o la combinación de todos los ingredientes, el responsable del efecto informado en el estudio.

Las irregularidades menstruales, la anovulación y la infertilidad también pueden estar causadas por una hiperprolactinemia. En un estudio aleatorizado, a doble ciego y controlado con placebo, realizado a 52 mujeres con hiperprolactinemia latente y defecto de la fase lútea, se emplearon 20 mg al día de extracto seco alcohol acuoso de baya de sauzgatillo (3 mg de extracto seco por cápsula [extracto (10-16:01) de etanol de 60%]) o placebo¹⁷².

La sangre para su análisis hormonal fue extraída entre los días 5 al 8 y el día 20 del ciclo menstrual, antes de iniciar la terapia y de tres meses de iniciada. Treinta y siete mujeres estuvieron disponibles para la evaluación estadística (placebo: n=20, tratamiento: n=17). El resultado del estudio fue que árbol casto disminuyó la liberación de prolactina en respuesta a

la estimulación de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH), en comparación con el placebo ($p < 0,001$); también alargó la fase lútea en cinco días y restauró los niveles bajos de progesterona a niveles normales después de tres meses de empleo. Los niveles de beta-estradiol se incrementaron durante la fase lútea en aquellas mujeres que recibieron árbol casto. Todos los niveles hormonales se mantuvieron sin cambios y no se observó que hubiera efectos secundarios¹⁷².

En un pequeño ensayo clínico abierto se empleó el producto de combinación de Vitex con otras plantas. Los autores del ensayo informaron que hubo una reducción de los niveles de prolactina y se produjo la normalización de los ciclos menstruales en 13 mujeres con hiperprolactinemia, cuando este producto se usó diariamente durante tres ciclos menstruales consecutivos¹⁷³. Dos de las mujeres que tomaron el producto durante el estudio se quedaron embarazadas sin que hubiera efectos adversos para el feto.

Curiosamente, habida cuenta de los datos antes mencionados, podría ser difícil conciliar la recomendación de vez en cuando realizada por los expertos en fitoterapia acerca del uso del sauzgatillo para promover la producción de leche materna. Sin embargo, el efecto sobre la prolactina puede estar relacionado con la dosis que se emplee. Un estudio realizado con hombres, descubrió que el tratamiento con 120 mg de sauzgatillo aumenta los niveles de prolactina en el 16% en comparación con el placebo ($p < 0,03$); sin embargo, la dosis de 240 mg no produjo ningún cambio en la prolactina, y sólo la dosis de 480 mg causó una reducción de la prolactina en comparación con el placebo¹⁷⁴.

Advertencias y contraindicaciones

Son numerosos los profesionales de la salud que han utilizado con éxito el sauzgatillo para regular los ciclos menstruales en mujeres con problemas para concebir y que posteriormente quedaron embarazadas después de muchos meses o años de estar intentándolo sin éxito.

Incluso, algunos autores afirman que han encontrado beneficios del uso del sauzgatillo durante su uso durante las primeras 12 a 14 semanas del embarazo para mantenerlo en mujeres con abortos involuntarios repetidos en el primer trimestre. Sin embargo, la falta de estudios que confirmen su total seguridad durante el embarazo y la lactancia recomienda evitar su uso debido a que se desconocen los efectos que puede tener durante el embarazo temprano y los posibles efectos hormonales a través de la leche materna¹⁷⁵.

Interacciones

No se recomienda el uso concomitante con anticonceptivos orales, debido a una posible disminución de la eficacia de éstos debido a los efectos del fruto del sauzgatillo sobre los niveles séricos de prolactina. Asimismo, la actividad dopaminérgica de los preparados del fruto del sauzgatillo desaconseja su uso concomitante con fármacos antagonistas dopaminérgicos¹⁷⁶⁻¹⁷⁸.

Dosis recomendadas

La Comisión E alemana recomienda entre 30 y 40 mg al día de extracto de frutos secos; en extractos estandarizados: de 2,6 mg a 4,2 mg de extracto seco (estandarizado al 0,6% de casticina). Si bien algunos ensayos clínicos utilizan dosis superiores (20 mg al día de un extracto 6-12:1, equivalente a 120-240 mg al día)¹⁷⁹.

En la preparaciones de polvo de planta, la dosis recomendada es de 500 a 1.200 mg al día.

Dependiendo de la condición y la duración desde el diagnóstico, varios estudios han informado que es necesario su toma continuada durante 4 a 6 meses para lograr el efecto beneficioso¹⁸⁰⁻¹⁸².

Otros ensayos clínicos recientes, muestran que se producen beneficios terapéuticos después de 3 meses de tratamiento, aunque hay un retorno gradual de los síntomas después de retirar el

tratamiento¹⁸³⁻¹⁸⁵.

LIGNANOS DE LA SEMILLA DE LINO (*Linux usitatissimum*)

Lignanos como los enterolignanos enterodiol y enterolactona se forman por la acción de las bacterias intestinales sobre precursores de lignanos que se encuentran en las plantas¹⁸⁶. Debido a que el enterodiol y la enterolactona pueden imitar algunos de los efectos de los estrógenos, sus precursores derivados de las plantas se clasifican como fitoestrógenos.

Precursores de lignanos que se han identificado en la dieta humana incluyen pinoresinol, lariciresinol, secoisolariciresinol, matairesinol, y otros. Los precursores de lignanos se encuentran en una amplia variedad de alimentos, incluyendo las semillas de lino, semillas de sésamo, legumbres, granos enteros, frutas y verduras. Mientras que la mayor investigación sobre las dietas ricas en fitoestrógenos se ha centrado en las isoflavonas de soja, lignanos son la principal fuente de fitoestrógenos en la dieta en las dietas típicas occidentales¹⁸⁷⁻¹⁸⁸.

El lino es una de las fuentes más ricas de lignanos vegetales, al ser particularmente rico en el lignano secoisolariciresinol diglicósido (SDG). El lino también contiene otros lignanos como: matairesinol, pinoresinol, lariciresinol y isolariciresinol^{187,188}.

Indicaciones clínicas

Menopausia

Existen algunos estudios que informan de que el lino ayuda a aliviar los síntomas de la menopausia como los sofocos. En un estudio, durante dos meses, 25 mujeres menopáusicas con síntomas moderados consumieron diariamente 40 gramos (5 cucharadas) de semillas de lino molidas ó tomaron terapia hormonal sustitutiva (0,625 mg de estrógenos concentrados por día). Después de dos meses de haber terminado el tratamiento, el grupo de mujeres que consumieron las semillas de lino comenzó a tomar estrógenos y viceversa, por otros dos meses. En este estudio se demostró que el lino era tan efectivo como la terapia hormonal sustitutiva, para mejorar los síntomas moderados de la menopausia¹⁸⁸.

En otros dos estudios, el consumo de lino disminuyó la severidad de los síntomas de la menopausia, pero los resultados del lino en este aspecto no difirieron de los resultados del placebo^{189,190}.

Cáncer de mama

Se realizó un metanálisis sobre la asociación entre los lignanos y el riesgo de cáncer de seno. En este metaanálisis se incluyeron 21 estudios (11 estudios de cohorte prospectivos y 10 estudios de casos y controles). En las mujeres posmenopáusicas, la alta ingesta de lignanos se asoció con un menor riesgo de cáncer de mama¹⁹¹.

En un estudio de seguimiento de 2.653 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama diagnosticadas entre 2001 y 2005, el estado vital y las causas de muerte fueron verificadas a finales de 2009. Los autores de estudio concluyeron que las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama con niveles altos de enterolignanos pueden tener una mejor supervivencia¹⁹².

Seguridad

La seguridad de los suplementos de lignanos en las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia no ha sido aún establecida.

Dosis diaria recomendada

La dosis efectiva de lignanos purificados no ha sido determinada. En estudios empleando semillas de lino como fuente de lignanos, la dosis empleada ha estado en el rango de 5 a 40

gramos al día.

TRÉBOL ROJO (*Trifolium pratense*)

Igual que la soja, el trébol rojo es una leguminosa que proporciona fitoestrógenos, que incluyen formononetina, biochanina A, daidzeína, genisteína y coumestrol, todos los cuales son estrógenos débiles¹⁹³.

Indicaciones clínicas

Síntomas Menopáusicos

Los sofocos son la principal razón por la cual las mujeres buscan atención médica para sus síntomas menopáusicos¹⁹⁴. Frecuentemente, se prescriben los extractos de trébol rojo para el tratamiento de los síntomas de la menopausia¹⁹⁵.

Se llevó a cabo una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la eficacia de las isoflavonas del trébol rojo en el tratamiento de los sofocos. Los autores concluyeron que los resultados indicaron un efecto marginalmente significativo de las isoflavonas del trébol rojo para el tratamiento de los sofocos en mujeres menopáusicas¹⁹⁶.

Un reciente estudio confirmó que la administración de suplementos de isoflavonas de trébol rojo fue más eficaz que el placebo reduciendo la frecuencia diaria de sofocos y la intensidad global de la menopausia en las mujeres posmenopáusicas¹⁹⁷.

Dosis diaria recomendada

De 40 a 80 mg de isoflavonas de trébol rojo al día o la cantidad equivalente en forma de polvo/extracto de flores.

RESUMEN DE INDICACIONES DE CADA PLANTA

ISOFLAVONAS DE LA SOJA (*GLYCINE MAX*)

- Síntomas menopáusicos
- Prevención de la osteoporosis (en combinación con nutrientes)

CIMÍFUGA (*CIMICIFUGA RACEMOSA*)

- Síntomas menopáusicos
- Migraña menstrual
- Cáncer de mama

DONG QUAI (*ANGELICA SINENSIS*)

- Dismenorrea (menstruación dolorosa)
- Síntomas menopáusicos (en combinación con otros fitoestrógenos)

ÑAME SILVESTRE (*DIOSCOREA VILLOSA*)

- Dolores menstruales
- Síntomas menopáusicos
- Prevención de la osteoporosis (en combinación con nutrientes)

SAUZGATILLO (*VITEX AGNUS CASTUS*)

- Irregularidades del ciclo menstrual

- Síndrome premenstrual
- Mastalgia
- Infertilidad

LIGNANOS DE LA SEMILLA DE LINO/LINAZA (*Linum usitatissimum*)

- Síntomas menopáusicos
- Cáncer de mama

TRÉBOL ROJO (*Trifolium pratense*)

- Síntomas menopáusicos

CONCLUSIONES

Son cada vez más las mujeres que consumen alimentos y suplementos ricos en fitoestrógenos. Estos son compuestos de origen vegetal con diferentes estructuras químicas y múltiples mecanismos de acción. Si bien inicialmente se consideró que su mecanismo de acción se debía a su actividad propiamente "estrogénica", hoy conocemos más sobre sus otras acciones.

Las preocupaciones relacionadas con el riesgo de exposición a los estrógenos a través de Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) han llevado a un aumento en el uso de alternativas naturales como las plantas ricas en fitoestrógenos. Algunas de ellas, como la cimífuga y la soja, pueden proporcionar a las mujeres posmenopáusicas una alternativa eficaz y segura.

Un número relativamente pequeño pero creciente de ensayos clínicos han evaluado el beneficio que aportan los fitoestrógenos para el alivio de los sofocos asociados con la menopausia. La mayoría de ensayos aleatorizados, a doble ciego, controlados con placebo, indican que se producen reducciones favorables de la frecuencia, duración y severidad de los sofocos.

Pero sus beneficios potenciales no se limitan a la mejora de los síntomas menopáusicos. Cada vez son más numerosos los estudios que informan de su potencial en otras condiciones como el síndrome premenstrual, la mastalgia, la dismenorrea, incluso en la prevención de la osteoporosis y la mejora de la infertilidad femenina.

REFERENCIAS

1. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J Nutr.* 2003;133 Suppl 3:956S-964S.
2. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatments for menopausal symptoms. Systematic review of scientific and lay literature. *Can Fam Physician* 1998;44:1299-1308.
3. Dull P, Welker MJ, Orlov D, et al. Phytoestrogens: a woman's alternative to estrogen therapy. *Fam Pract Recertification* 2000;22:58-69.
4. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care* 2002;5:272-282.
5. Eikind-Hh-sch K. Effect of dietary phytoestrogens on hot flushes: can soy-based proteins substitute for traditional estrogen replacement therapy?. *Menopause* 2001;8:154-156.
6. Lampe JW. Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J Nutr.* 2003;133 Suppl 3:956S-964S.
7. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev.* 2003;61(1):1-33.
8. Fletcher RJ. Food sources of phyto-oestrogens and their precursors in Europe. *Br J Nutr.* 2003;89 Suppl 1:S39-43.
9. Ho SC, Woo JL, Leung SS, Sham AL, Lam TH, Janus ED. Intake of soy products is associated with better plasma lipid profiles in the Hong Kong Chinese population. *J Nutr.* 2000;130(10):2590-2593.
10. Arai Y, Watanabe S, Kimura M, Shimoi K, Mochizuki R, Kinoshita N. Dietary intakes of flavonols, flavones and isoflavones by Japanese women and the inverse correlation between quercetin intake and plasma LDL cholesterol concentration. *J Nutr.* 2000;130(9):2243-2250.
11. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, et al. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). *J Nutr.* 2001;131(6):1826-1832.
12. Strom SS, Yamamura Y, Duphorne CM, et al. Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database. *Nutr Cancer.* 1999;33(1):20-25.
13. Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wahala K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr.* 2003;89 Suppl 1:S45-58.
14. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr.* 2002;132(12):3577-3584.
15. National Cancer Institute. Understanding Estrogen Receptors/SERMs. National Cancer Institute. January, 2005.

Disponibile en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/understandingcancer/estrogenreceptors>

16. Wang LQ. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002;777(1-2):289-309.
17. Barnes S, Boersma B, Patel R, et al. Isoflavonoids and chronic disease: mechanisms of action. *Biofactors.* 2000;12(1-4):209-215.
18. Kao YC, Zhou C, Sherman M, Laughton CA, Chen S. Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: A site-directed mutagenesis study. *Environ Health Perspect.* 1998;106(2):85-92.
19. Whitehead SA, Cross JE, Burden C, Lacey M. Acute and chronic effects of genistein, tyrphostin and lavendustin A on steroid synthesis in luteinized human granulosa cells. *Hum Reprod.* 2002;17(3):589-594.
20. Holzbeierlein JM, McIntosh J, Thrasher JB. The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Curr Opin Urol.* 2005;15(1):17-22.
21. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem.* 1987;262(12):5592-5595.
22. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res.* 1997;26(1):63-70.
23. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(2):395-400.
24. Hodgson JM, Puddey IB, Croft KD, Mori TA, Rivera J, Beilin LJ. Isoflavonoids do not inhibit in vivo lipid peroxidation in subjects with high-normal blood pressure. *Atherosclerosis.* 1999;145(1):167-172.
25. Djuric Z, Chen G, Doerge DR, Heilbrun LK, Kucuk O. Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Lett.* 2001;172(1):1-6.
26. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, Teutsch SM, Allan JD. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA.* 2002;288(7):872-881.
27. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effects of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
28. Scambia G, Mango D, Signorile PG, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11.
29. Dalais FS, Rice GE, Wahlqvist ML, et al. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1:124-9.
30. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extracts tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
31. Albert A, Altabre C, Baro F, et al. Efficacy and safety of soy a phytoestrogen preparation derived from *Glycine max* (L.) Merr in climacteric symptomatology: a multicentric, open, prospective and nonrandomized trial. *Phytomedicine* 2002; 9: 85-92.
32. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34.
33. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11:400-4.
34. Nahas EP, 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: 372-80.
35. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8: 17-26.
36. Colacurci N et al. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol.* 2004 Oct;56(5):407-12.
37. Ferrari A. Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Dec;35(6):1083-90.
38. Chedraui P et al. The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol.* 2010 Jun 8.
39. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, et al. Effects of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1449-55.
40. Burke GL, Legault C, Anthony M, et al. Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 2003; 10:147-53.
41. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
42. 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 Jul;19(7):776-90. doi: 10.1097/gme.0b013e3182410159.
43. North American Menopause Society. 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 Jul;18(7):732-53. doi: 10.1097/gme.0b013e31821fc8e0.
44. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2003;78(3 Suppl):593S-609S.
45. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause.* 2004;11(3):246-254.
46. Wong WW et al. Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(5):1433-9.
47. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eu J Clin Nutr.* 2008;62:155-61.
48. Zhang X et al. Prospective Cohort Study of Soy Food Consumption and Risk of Bone Fracture Among

- Postmenopausal Women. Arch Intern Med. 2005;165:1890-95.
49. Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, et al. Soy isoflavones: a safety review. Nutr Rev. 2003;61(1):1-33.
 50. van Erp-Baart MA, Brants HA, Kiely M, et al. Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach. Br J Nutr. 2003;89 Suppl 1:S25-30.
 51. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, et al. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). J Nutr. 2001;131(6):1826-1832.
 52. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. Breast Cancer Res Treat. 2003;77(2):171-183.
 53. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. J Natl Cancer Inst. 2003;95(15):1158-1164.
 54. Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu LC, Wu AH, Kolonel LN. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. Am J Epidemiol. 1997;146(4):294-306.
 55. Murray MJ, Meyer WR, Lessey BA, Oi RH, DeWire RE, Fritz MA. Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. Menopause. 2003;10(5):456-464.
 56. Chen Z, Zheng W, Custer LJ, et al. Usual dietary consumption of soy foods and its correlation with the excretion rate of isoflavonoids in overnight urine samples among Chinese women in Shanghai. Nutr Cancer. 1999;33(1):82-87.
 57. Messina MJ, Wood CE. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. Nutr J. 2008 Jun 3;7:17. doi: 10.1186/1475-2891-7-17.
 58. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. Biochem Pharmacol. 1997;54(10):1087-1096.
 59. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. Environ Health Perspect. 2002;110 Suppl 3:349-353.
 60. Bruce B, Messina M, Spiller GA. Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women. J Med Food. 2003;6(4):309-316.
 61. Persky VW, Turyk ME, Wang L, et al. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. Am J Clin Nutr. 2002;75(1):145-153.
 62. Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(1):192-197.
 63. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavalleur J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1999;84(10):3479-3484.
 64. Natural Medicines Comprehensive Database. Soy. 2004. Available at: http://www.naturaldatabase.com/monograph.asp?mono_id=975&brand_id=
 65. Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD, Helferich WG. Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. Cancer Res. 2002;62(9):2474-2477.
 66. Cambria-Kiely JA. Effect of soy milk on warfarin efficacy. Ann Pharmacother. 2002;36(12):1893-1896.
 67. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. Pediatrics. 1995;96(1 Pt 1):148-150.
 68. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. J Am Coll Nutr. 1997;16(3):280-282.
 69. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. Endocr Pract. 2001;7(3):193-194.
 70. G.C. Yee et al. Effect of Grapefruit Juice on Blood Cyclosporin Concentration. Lancet 1995;345:955-56.
 71. Uno T, Yasui-Furukori N. Effect of grapefruit juice in relation to human pharmacokinetic study. Curr Clin Pharmacol 2006;1(2):157- 161.
 72. Foster S. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*): a literature review. Herbalgram 1999;45:35-49.
 73. Lloyd J, Lloyd C. Drugs and Medicines of North America, Volume 1. Cincinnati, OH: Lloyd, Lloyd; 1884-1885:287.
 74. Mahady GB, Fong HHS, Farnsworth NR. *Rhizoma Cimicifuga racemosae*. In: WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, Volume II. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2002.
 75. Kruse SO, Lohning A, Pauli GF, et al. Fukinolic and piscidic acid esters from the rhizome of *Cimicifuga racemosa* and the in vitro estrogenic activity of fukinolic acid. Planta Med 1999;65:763-764.
 76. Jarry H, Harnischfeger G. Endocrine effects of constituents of *Cimicifuga racemosa*. 1. The effect on serum levels of pituitary hormones in ovariectomized rats. Planta Med 1985 Feb;(1):46-49. [Article in German]
 77. Struck D, Tegtmeier M, Harnischfeger G. Flavones in extracts of *Cimicifuga racemosa*. Planta Med 1997;63:289-290.
 78. McCoy J, Kelly W. Survey of *Cimicifuga racemosa* for phytoestrogenic flavonoids. Book of Abstracts, 212th ACS National Meeting. Orlando, FL: American Chemical Society; August 25-29, 1996.
 79. Liu J, Burdette JE, Xu H, et al. Evaluation of estrogenic activity of plant extracts for the potential treatment of menopausal symptoms. J Agric Food Chem 2001;49:2472-2479.
 80. Winterhoff H, Butterweck V, Jarry H, Wuttke W. Pharmacologic and clinical studies using *Cimicifuga racemosa* in climacteric complaints. Wien Med Wochenschr 2002;152:360-363. [Article in German]
 81. Duker EM, Kopanski L, Jarry H, Wuttke W. Effects of extracts from *Cimicifuga racemosa* on gonadotropin release in menopausal women and ovariectomized rats. Planta Med 1991;57:420-424.
 82. Stoll W. Botanical medicine influences on atrophic vaginal epithelium: double-blind study: *Cimicifuga* vs. estrogenic substances. Therapeutikon 1987;1:7-15. [Article in German]
 83. Jacobson JS, Troxel AB, Evans J, et al. Randomized trial of black cohosh for the treatment of hot flashes among women with a history of breast cancer. J Clin Oncol 2001;19:2739-2745.
 84. Blumenthal M, Busse W, Goldberg A, et al. The Complete German Commission E Mono-graphs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines. Austin, TX: American Botanical Council; 1998.
 85. Lehmann-Willenbrock E, Riedel HH. Clinical and endocrinologic studies of the treatment of ovarian insufficiency manifestations following hysterectomy with intact adnexa. Zentralbl Gynakol 1988;110:611-618. [Article in German]
 86. Liske E, Hanggi W, Henneicke-von Zepelin HH, et al. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* rhizoma): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. J Women's

- Health Gen Based Med 2002;11:163-174.
86. Warnecke G. Influencing menopausal symp-toms with a phytotherapeutic agent. *Die Med Welt* 1985;36:871-874.
 87. Daiber W. Climacteric complaints: success without using hormones – a phytotherapeutic agent lessens hot flashes, sweating, and insomnia. *Arztliche Praxis* 1983;35:1946-1947. [Article in German]
 88. Petho A. Climacteric complaints are often helped with black cohosh. *Arztliche Praxis* 1987;38:1551-1553. [Article in German]
 89. Stolze H. An alternative to treat menopausal complaints. *Gyne* 1982;1:14-16. [Article in German]
 90. Vorberg G. Therapy for climacteric com-plaints. *Zeitschrift fur Allgemeinmedizin* 1984;60:626-629. [Article in German]
 91. Nesselhut T, Liske E. Pharmacological measures in postmenopausal women with an isopropanolic aqueous extract of *Cimicifugae racemosae* rhizome. *Menopause* 1999;6:331.
 92. Juliá Mollá MD, García-Sánchez Y, Romeu Sarri A, Pérez-lópez FR. *Cimicifuga racemosa* treatment and health related quality of life in post-menopausal Spanish women. *Gynecol Endocrinol.* 2009 Jan;25(1):21-6. doi: 10.1080/09513590802404005.
 93. Schellenberg R, Saller R, Hess L, Melzer J, Zimmermann C, Drewe J, Zahner C. Dose-Dependent Effects of the *Cimicifuga racemosa* Extract Ze 450 in the Treatment of Climacteric Complaints: A Randomized, Placebo-Controlled Study. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2012;2012:260301. doi: 10.1155/2012/260301. Epub 2012 Dec 23.
 94. Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, Shahnazi M, Nahaee J, Bayatipayan S. Efficacy of black cohosh (*Cimicifuga racemosa* L.) in treating early symptoms of menopause: a randomized clinical trial. *Chin Med.* 2013 Nov 1;8(1):20. doi: 10.1186/1749-8546-8-20.
 95. Xi S, Liske E, Wang S, Liu J, Zhang Z, Geng L, Hu L, Jiao C, Zheng S, Zepelin HH, Bai W. Effect of Isopropanolic *Cimicifuga racemosa* Extract on Uterine Fibroids in Comparison with Tibolone among Patients of a Recent Randomized, Double Blind, Parallel-Controlled Study in Chinese Women with Menopausal Symptoms. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2014;2014:717686. doi: 10.1155/2014/717686. Epub 2014 Mar 2.
 96. Silberstein S, Merriam G. Sex hormones and headache 1999 (menstrual migraine). *Neurology* 1999;53:S3-S13.
 97. Burke BE, Olson RD, Cusack BJ. Random-ized, controlled trial of phytoestrogen in the prophylactic treatment of menstrual migraine. *Biomed Pharmacother* 2002;56:283-288.
 98. Bodinet C, Freudenstein J. Influence of *Cimicifuga racemosa* on the proliferation of estrogen receptor-positive human breast cancer cells. *Breast Cancer Res Treat* 2002;76:1-10.
 99. Rostock M, Fischer J, Mumm A, Stammwitz U, Saller R, Bartsch HH. Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) in tamoxifen-treated breast cancer patients with climacteric complaints - a prospective observational study. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Oct;27(10):844-8. doi: 10.3109/09513590.2010.538097. Epub 2011 Jan 13.
 100. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*, 2nd ed. Sandy, OR: Eclectic Medical; 1998:40.
 101. Zhu DP. *Dong quai*. *Am J Chin Med* 1987;15:117-125.
 102. Bone K, Milis S. *Principies and Practice of Phytotherapy: Modern Herbal Medicine*. London, UK: Churchill Livingstone; 2000:350-353.
 103. Duke JA. *Handbook of Phytochemical Constituents of GRAS Herbs and Other Economic Plants*. Boca Raton, FL: CRC Press; 1992.
 104. Huang KC. *The Pharmacology of Chinese Herbs*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 1999.
 105. Chang HM, But PP. *Pharmacology and Application of Chinese Material Medica*, Vol 1 Singapore: World Scientific; 1987:489-505.
 106. Hirata JD, Swiersz LM, Zell B, et al. «Does dong quai have estrogenic effects in postmeno-pausal women? A double-blind, placebo-controlled trial». *Fétil Sériil* 1997;68:981-986.
 107. Chang HM, But PP. «Pharmacology and Application of Chinese Material Medica», Vol 1 Singapore: World Scientific; 1987:489-505.
 108. Jellin JM, Gregory P, Batz F, et al. *Pharmacist 's Leíter/Prescriber 's Lelter Natural Medicines Comprehensive Database*. 3rd ed. Stockton, CA: Therapeutic Research Faculty; 2000:380-381.
 109. Brinker F. *Herb Contraindications and Drug Interactions*. Sandy, OR; Eclectic Medical Publications; 1998:117.
 110. Skidmore-Roth L. *Mosby 's Handbook of Herbs & Natural Snpplemenís*. St. Louis, MO: Mosby, Inc; 2001.
 111. DerMarderosian A, Beutler J, eds. *The Review of Natural Producís*. St. Louis, MO; Facts and Comparisons Publishing Group; 2004.
 112. Lust JB. *The Herb Book*. New York: Bantam Books, 1974, 401.
 113. Crawford AM. *The Herbal Menopause Book*. Freedom, CA: Crossing Press, 1996.
 114. Hudson TS, Standish L, Breed C, et al. Clinical and endocrinological effects of a menopausal botanical formula. *J Naturopathic Med* 1997;7(1):73-7.
 115. Iwu MM, Okunji CO, Ohiaeri GO, et al. Hypoglycaemic activity of dioscoretine from tubers of *Dioscorea dumetorum* in normal and alloxan diabetic rabbits. *Planta Med* 1990;56:264-7.
 116. Araghiniknam M, Chung S, Nelson-White T, et al. Antioxidant activity of dioscorea and dehydroepiandrosterone (DHEA) in older humans. *Life Sci* 1996;11:147-57.
 117. Dollbaum CM. Lab analyses of salivary DHEA and progesterone following ingestion of yam-containing products. *Townsend Letter for Doctors and Patients* Oct 1995:104.
 118. Bertram T. *Encyclopedia of Herbal Medicine*. Dorset, England: Grace Publishers, 1995, 454.
 119. Aradhana, Rao, A. R., & Kale, R. K. Diosgenin--a growth stimulator of mammary gland of ovariectomized mouse. *Indian Journal of Experimental Biology.* 1992;30(5):367-70.
 120. Zava, D.T., Dollbaum, C.M., & Blen, M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998;217 (3), 369-78.
 121. Tucci, Michelle, & Benghuzzi, Hamed. Structural changes in the kidney associated with ovariectomy and diosgenin replacement therapy in adult female rats. *Biomedical Sciences Instrumentation.* 2003;39:341-346.
 122. Wu, W.-H., Liu, L.-Y., Chung, C.-J., Jou, H.-J., & Wang, T.-A. (2005). Estrogenic Effect of Yam Ingestion in Healthy Postmenopausal Women. *Journal of the American College of Nutrition,* 24(4), 235 -243.
 123. Alcantara, E. H., Shin, M.-Y., Sohn, H.-Y., Park, Y.-M., Kim, T., Lim, J.-H., Jeong, H.-J., et al. (n.d.). Diosgenin stimulates osteogenic activity by increasing bone matrix protein synthesis and bone-specific transcription factor Runx2 in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, In Press, Corrected Proof.
 124. Cook, W. (1869). *The physiomedical dispensatory: A treatise on therapeutics, materia medica and pharmacy.*

Cincinnati OH. Pub. by the author.

125. Ellingwood, F. (1919). *American material medica, therapeutics and pharmacognosy*. Chicago, IL. Evanston III.
126. Romm, A. 2010. *Botanical medicine for women's health*. St. Louis, MO: Churchill Livingstone Elsevier.
127. Foster S. and Duke J. (2000): *A Field guide to Medicinal Plants and Herbs of Eastern and Central North America*. New York, Houghton Mifflin
128. Tierra Michael (1998): *The Way of Herbs*. New York, Pocket Books.
129. Grieve M. (1971): *A Modern Herbal*. New York, Dover Publications, Inc.
130. Fleming Thomas, Guenwald Joerg, Brendler Thomas, Jaenicke Christof and Mehtoa Mukesh (eds.) (1998): *PDR for Herbal Medicines*. Montvale, NJ, Medical Economics Company, Inc.
131. Hoffman David (1990): *The New Holistic Herbal*. Boston, MA, Element.
132. Hobbs C. The chaste tree: *Vitex agnus castus*. *Pharm Hist* 1991;33:19-24.
133. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *Comp Alternat Med* 2005;72:821-824.
134. Blumenthal M. *The ABC Clinical Guide to Herbs*. New York, NY: Thieme; 2003:61-72.
135. Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, eds. *Herbal Medicine. Expanded Commission E Monographs. Integrative Medicine, Communications*, 1st ed. Newton, MA: Integrative Medicine Communications; 2000.
136. Webster DE, Lu J, Chen SN, Farnsworth NR, Wang ZJ. Activation of the mu-opiate receptor by *Vitex agnus-castus* methanol extracts: implication for its use in PMS. *J Ethnopharmacol*. 2006 Jun 30;106(2):216-221.
137. Meier B, et al. Pharmacological activities of *Vitex agnus castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000;7:373-381.
138. Rapkin AJ, Shoupe D, Reading A, Daneshgar KK, Goldman L, Bolin Y, Brann DW, Mahesh VB. Decreased central opioid activity in premenstrual syndrome: luteinizing hormone response to naloxone. *J Soc Gynecol Investig*. 1996;3:93-98.
139. Giannini AJ, Melemis SM, Martín DM, Folts DJ. Symptoms of premenstrual syndrome as a function of beta-endorphin: two subtypes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1994;18:321-327.
140. Mortola JF. Premenstrual syndrome. *Trends Endocrinol Metab*. 1996;7:184-189.
141. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlová-Wuttke D. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*): pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003 May;10(4):348-357.
142. Weiss R. *Herbal Medicine*. Gothenburg, Sweden: Beaconsfield Publishers; 1988:317-318.
143. Duke J. *The Green Pharmacy Herbal Handbook: Your Comprehensive Reference to the Best Herbs for Healing*. New York, NY: St. Martin's Press; 2000:72.
144. Roemheld-Hamm B. Chasteberry. *Am Fam Physician* 2005;72:821-824.
145. Bubenzer R. Therapy with agnus-castus extract (Strotan®). *Therapiewoche* 1993;43:32-33,1705-1706.
146. Loche E, Kaiser E. Diagnosis and treatment of dys hormonal menstrual periods in the general practice. *Gynakol Prax* 1990;14:489-495.
147. Bleier W. Phytotherapy in irregular menstrual cycles or bleeding periods and the gynecological disorders of endocrine origin. *Zentralbl Gynakol* 1959;18:701-709.
148. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43:752-756.
149. Winterhoff H. Phytobotanicals and their endocrine effect. *Z Phytother* 1993;14:83-94.
150. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150-153.
151. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ*. 2001;322:134-137.
152. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol*. 2003;18:191-195.
153. Turner S, Milis S. A double-blind clinical trial on a herbal remedy for premenstrual syndrome: a case study. *Complement Ther Med*. 1993;1:73-77.
154. Lauritzen CH, Reuter HD, Repges R, et al. Treatment of premenstrual tension syndrome with *Vitex agnus-castus*: controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-189.
155. Prilepskaya VN et al. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006;55S:S55-S63.
156. He Z, Chen R, Zhou Y, Geng L, Zhang Z, Chen S, Yao Y, Lu J, Lin S. Treatment for premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus*: A prospective, randomized, multi-center placebo controlled study in China. *Maturitas*. 2009 May 20;63(1):99-103. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.01.006. Epub 2009 Mar 9.
157. Ma L, Lin S, Chen R, Zhang Y, Chen F, Wang X. Evaluating therapeutic effect in symptoms of moderate-to-severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2010 Apr;50(2):189-93. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01137.x.
158. Ma L, Lin S, Chen R, Wang X. Treatment of moderate to severe premenstrual syndrome with *Vitex agnus castus* (BNO 1095) in Chinese women. *Gynecol Endocrinol*. 2010 Aug;26(8):612-6. doi: 10.3109/09513591003632126.
159. Zamani M, Neghab N, Torabian S. Therapeutic effect of *Vitex agnus castus* in patients with premenstrual syndrome. *Acta Med Iran*. 2012;50(2):101-6.
160. Momoeda M, Sasaki H, Tagashira E, Ogishima M, Takano Y, Ochiai K. Efficacy and safety of *Vitex agnus-castus* extract for treatment of premenstrual syndrome in Japanese patients: a prospective, open-label study. *Adv Ther*. 2014 Mar;31(3):362-73. doi: 10.1007/s12325-014-0106-z.
161. Schellenberg R, Zimmermann C, Drewe J, Hoexter G, Zahner C. Dose-dependent efficacy of the *Vitex agnus castus* extract Ze 440 in patients suffering from premenstrual syndrome. *Phytomedicine*. 2012 Nov 15;19(14):1325-31. doi: 10.1016/j.phymed.2012.08.006. Epub 2012 Sep 28.
162. Ambrosini A, Di Lorenzo C, Coppola G, Pierelli F. Use of *Vitex agnus-castus* in migrainous women with premenstrual syndrome: an open-label clinical observation. *Acta Neurol Belg*. 2013 Mar;113(1):25-9. doi: 10.1007/s13760-012-0111-4.
163. Wuttke W, Jany H, Christofel V, et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) - pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348-357.
164. Carmichael AR. Can *Vitex agnus castus* be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:247-250.

165. Halaska M, Beles P, Gorkow C, Sieder C. Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a *Vitex agnus castus* extract: results of a placebo-controlled double-blind study. *Breast* 1999;8:175-181.
166. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003;18:191-195.
167. Loch EG, Selle H, Boblitz N. Treatment of premenstrual syndrome with a phytopharmaceutical formulation containing *Vitex agnus castus*. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9:315-320.
168. Carmichael AR. Can *Vitex agnus castus* be used for the treatment of mastalgia? What is the current evidence? *Evid Based Complement Alternat Med* 2008;5:247-250.
169. Newall CA, et al. *Herbal Medicines: A Guide for Health-Care Professionals*. London: Pharmaceutical Press; 1996:19-20.
170. Propping D, Katzorke T, Belkien L. Diagnosis and therapy of corpus luteum deficiency in general practice. *Therapiewoche*. 1988;38:2992-3001.
171. Original work by Gerhard et al. 1998. Presented at the Oklahoma City Women's Health Conference Sept 27, 2000.
172. Milewicz A, et al. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia: results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993;43:752-756.
173. Roeder DA. Therapy of cyclic disorders with *Vitex agnus-castus*. *Zeitschrift fur Phytotherapie* 1994;14:155-159.
174. Merz PG, Gorkow C, Schrodter A, et al. The effects of a special *Agnus castus* extract (BP1095E1) on prolactin secretion in healthy male subjects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1996;104:447-453.
175. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, et al. Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:E74-E79.
176. Tesch BJ. Herbs commonly used by women: An evidence-based review. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:S43-S45.
177. Wuttke W, Jany H, Christoufel V, et al. Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) - pharmacology and clinical indications. *Phytomedicine* 2003;10:348-357.
178. Dugoua JJ, Seely D, Perri D, et al. Safety and efficacy of chastetree (*Vitex agnus-castus*) during pregnancy and lactation. *Can J Clin Pharmacol* 2008;15:E74-E79.
179. Vanaclocha V, Cañigeral S. (Eds.). *Fitoterapia. Vademécum de prescripción*. 4ª ed. Barcelona: Masson, 2003.
180. Weiss R. *Herbal Medicine*. Gothenburg, Sweden: Beaconsfield Publishers; 1988:317-318.
181. Blumenthal M. *The Complete Germán Commission E Monographs: Jlierapeutic Cuide to Herbal Medicines*. Austin, TX: American Botanical Council; 1998.
182. Duke J. *The Grcen Pbararmacy Herbal Handbook: Your Comprehensive Reference to the Best Herbs for Healing*. New York, NY: St. Martin's Press; 2000:72.
183. Berger D, Schaffner W, Schrader E, et al. Efficacy of *Vitex agnus castus* L. extract Ze 440 in patients with premenstrual syndrome (PMS). *Arch Gynecol Obstet* 2000;264:150-153.
184. Schellenberg R. Treatment for the premenstrual syndrome with agnus castus fruit extract: prospective, randomised, placebo controlled study. *BMJ* 2001;322:134-137.
185. Lauritzen C, Reuter H, Repges R, et al. Treatment of premenstrual tensión syndrome with *Vitex agnus castus*. Controlled, double-blind study versus pyridoxine. *Phytomedicine* 1997;4:183-189.
186. Smeds AI, Eklund PC, Sjöholm RE, et al. 2007. Quantification of a broad spectrum of lignans in cereals, oilseeds, and nuts. *J. Agric. Food Chem.* 55: 1337-1346.
187. Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, et al. 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. *Nutr. Cancer* 54: 184-201.
188. Lemay A, Dodin S, Kadri N, et al. 2002. Flaxseed dietary supplement versus hormone replacement therapy in hypercholesterolemic menopausal women. *Obstet. Gynecol.* 100: 495-504.
189. Lewis JE, Nickell LA, Thompson LU, et al. 2006. A randomized controlled trial of the effect of dietary soy and flaxseed muffins on quality of life and hot flashes during menopause. *Menopause* 13: 631-642
190. Dodin S, Lemay A, Jacques H, et al. 2005. The effects of flaxseed dietary supplement on lipid profile, bone mineral density, and symptoms in menopausal women: a randomized, double-blind, wheat germ placebo-controlled clinical trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90: 1390-1397.
191. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, Linseisen J, Chang-Claude J. Meta-analyses of lignans and enterolignans in relation to breast cancer risk. *Am J Clin Nutr.* 2010 Jul;92(1):141-53. doi: 10.3945/ajcn.2009.28573. Epub 2010 May 12.
192. Buck K, Zaineddin AK, Vrieling A, Heinz J, Linseisen J, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Estimated enterolignans, lignan-rich foods, and fibre in relation to survival after postmenopausal breast cancer. *Br J Cancer.* 2011 Oct 11;105(8):1151-7. doi: 10.1038/bjc.2011.374. Epub 2011 Sep 13.
193. Dog TL, Riley D, Carter T. An integrative approach to menopause. *Altern Ther Health Med* 2001;7:45-55.
194. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(2):207-214.
195. Fugh-Berman A, Kronenberg F. Red clover (*Trifolium pratense*) for menopausal women: current state of knowledge. *Menopause* 2001;8:333-337.
196. Coon JT et al. *Trifolium pratense* isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine.* 2007 Feb;14(2-3):153-9.
197. Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B, Imhof M. The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol.* 2012 Mar;28(3):203-7. doi: 10.3109/09513590.2011.593671. Epub 2011 Aug 26.