

Trabajos Originales

Efectos de la soya en la mucosa endometrial de mujeres posmenopáusicas

Delia Jara ¹, Victoria Valer ¹, Inés León ¹

Resumen

Objetivo: Describir los cambios en la morfología del endometrio y expresión de receptores a estrógenos, en mujeres posmenopáusicas que reciben soya vía oral. **Diseño:** Estudio descriptivo, observacional, de tipo longitudinal y prospectivo. **Lugar:** Instituto de Patología, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. **Pacientes:** Veintidós mujeres posmenopáusicas tratadas con soya. **Intervenciones:** A mujeres posmenopáusicas, tratadas con 60 g de soya por día, durante 6 meses, se les realizó biopsia por aspiración del endometrio, antes y después del tratamiento, efectuando estudios histológico e inmunohistoquímico. **Principales medidas de resultados:** Modificaciones histológicas del endometrio y de expresión de receptores de estrógenos y progesterona. **Resultados:** El rango de edad de las pacientes estuvo entre 46 y 65 años, con promedio de 53 años. Hubo aparente mejoría en los síntomas climatéricos vasomotores. El endometrio antes del tratamiento con soya en 19 pacientes (86%) era atrófico y en 3 de ellas (14%), inactivo. Luego del tratamiento con soya, 17 (77,3%) persistieron como endometrio atrófico, 4 (18,2%) mostraron endometrio inactivo y el endometrio de una paciente mostró cambios proliferativos. La expresión de receptores para estrógenos, antes del tratamiento con soya, en 19 pacientes (86%) fue negativo; después del tratamiento 16 (76%) permanecieron negativos. **Conclusiones:** Después del tratamiento con soya, en mujeres posmenopáusicas, durante 6 meses, se observó persistencia de endometrio atrófico y se mantuvo la expresión negativa para receptores hormonales de estrógenos.

Palabras clave

Soya; posmenopausia; menopausia; endometrio.

Soya effects on post menopausal endometrial mucosa

Abstract

Objective: To determine endometrial morphology and estrogen receptors expression changes in post menopausal women following oral soya treatment. **Design:** Descriptive, observational, longitudinal and prospective study. **Setting:** Pathology Institute, San Marcos National Major University. **Patients:** Twenty-two post menopausal women treated with soya. **Interventions:** Histological and immunohistochemical studies were done in endometrium aspiration biopsies before and after 6 months treatment with 60 g oral soya per day. **Main outcome measures:** Endometrium histology and estrogen and progesterone receptors expression changes. **Results:** Age ranged between 46 and 65 years, 53 years average. There was apparent vasomotor symptoms improvement.

Endometrium before soya treatment was atrophic in 19 patients (86%) and inactive in 3 (14%). Following soya treatment 17 (77,3%) persisted atrophic, 4 (18,2%) were inactive and one became proliferative. Estrogen receptor expression was negative before soya treatment in 19 patients (86%) and 16 (76%) remained negative following treatment. **Conclusions:** Post menopausal women treated with soya during 6 months showed persistence of atrophic endometrium and negative expression for estrogen receptors.

Key words: Soybeans; postmenopause; menopause; endometrium.

INTRODUCCIÓN

El climaterio, que incluye perimenopausia, menopausia y posmenopausia, es un período de cambios fisiológicos en el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, con disminución

¹ Instituto de Patología. Facultad de Medicina, UNMSM. Lima, Perú.

progresiva del estradiol endógeno. Como consecuencia, en la etapa perimenopáusica comienzan los periodos menstruales irregulares y hay trastornos de la termorregulación, los bochornos, entre otros síntomas vasomotores. En la menopausia cesa permanentemente la actividad menstrual, debiendo transcurrir por lo menos 12 meses con amenorrea para tener un diagnóstico certero. La amenorrea es producto de la disminución de la función folicular ovárica, que se manifiesta por deficiencia de estrógenos. La intensidad de la sintomatología se relaciona con la herencia, estilos de vida, paridad, entre otros. En la posmenopausia ocurre envejecimiento de la piel, aumento de peso, riesgo de osteoporosis y de fracturas, y de problemas cardiovasculares, como arterioesclerosis, angina pectoris, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, enfermedad de Alzheimer, entre otros. Como se observa, el déficit estrogénico va a producir alteraciones físicas y psíquicas en la vida de la mujer, por lo que se busca tratamientos que le mejoren su calidad de vida (^{1,2}). Se ha empleado diversas terapias hormonales con estrógenos, progestágenos y otros, para prevenir o tratar estas complicaciones. Pero, las investigaciones médicas advierten que la terapia hormonal prolongada, mayor a los 5 años, expone a las mujeres a riesgos de adquirir cáncer de endometrio, mama, ovario y al incremento de riesgos de enfermedades cardiovasculares, como infarto de miocardio y trombosis venosa (³).

Por ello, se busca otras terapias, como la medicina alternativa, entre la que se encuentra la soya (*Glycine max*), que no acarrearía los riesgos de las hormonas esteroideas. La soya es un vegetal originario de la China, de alto valor nutritivo y cuyo contenido proteico es de 36 g%; de alta densidad energética, con un valor aproximado de 400 kcal/100 g, está compuesta por diferentes sustancias (proteínas 40%, glúcidos 30%, lípidos 20% y minerales 5%), siendo los componentes más apreciados las lecitinas y las isoflavonas de los fitoestrógenos, sustancias que difieren significativamente en-

tre ellas. La lecitina de soya es un complejo de fosfolípidos (fosfatidilcolina, fosfatidiletamina, fosfatidilserina y fosfatidilsinoretal). Las 'isoflavonas' son polifenoles heterocíclicos no esteroideos (genisteína, daidzeína, ipriflavona, gliciteína), cuya acción esteroide radica inicialmente en su similitud estructural con los estrógenos (^{4,5}). Por su actividad de bioestrógenos, son capaces de interactuar con receptores de estrógenos y producir efectos agonistas y antiagonistas; así, en mujeres en edad fértil pueden producir una disminución de los estrógenos endógenos (⁶⁻⁹). Su actividad antiestrogénica también sirve para prevenir diferentes enfermedades de las mujeres posmenopáusicas, ello dependiendo de diversos factores, como: especie, área de cultivo, técnica de cosecha, concentración en la planta y de los niveles de estrógenos endógenos, que obviamente van ligados al sexo, edad y a otras características individuales. Las isoflavonas se encuentran en los alimentos vegetales, como precursores (biochanina A para la genisteína y la formononetina para la daidzeína), las que, después de ser ingeridas, por la acción enzimática de las bacterias del intestino delgado se transforman en sus formas activas; éstas son luego absorbidas, transportadas por vía porta y conjugadas en el hígado, para luego ser excretadas por la bilis y por la orina. Estas sustancias tienen una vida media de siete a ocho horas, en el plasma sanguíneo; luego, son excretadas por el organismo y, para poder beneficiarse de sus propiedades, se recomienda ingerirlas en dosis diarias. Otras investigaciones han demostrado la posibilidad de acción antiestrogénica de las isoflavonas (⁹).

En un estudio con isoflavonas, se encontró que la daidzeína es más eficiente que la genisteína en la prevención de pérdida de la masa ósea de ratas ovariectomizadas (⁴). La genisteína actúa con efecto estrogénico y la daidzeína con efecto antiestrogénico, por lo cual, cuando se recomiende tratamiento con soya, debe de tenerse en cuenta la enfermedad a tratar, así como la edad de la pacien-

te, porque la genisteína, en edad fértil, puede actuar como antiestrógeno, por competencia con los estrógenos. La genisteína y el coumestrol, componentes bioquímicos de la soya, inhiben la conversión de estrona a 17- β estradiol⁽⁹⁾ y aumentan la síntesis hepática de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), la cual modula las concentraciones séricas de esteroides^(7,8,10).

El consumo diario de soya varía en el mundo. Las poblaciones asiáticas ocupan el primer lugar, ya que consumen soya en su dieta diaria desde la niñez (40 a 50 mg/día; en el Japón, 200 mg/día), observándose que solo 25% de las mujeres presenta síntomas vasomotores climatéricos, con una baja incidencia de cáncer de mama, colon, próstata, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis⁽¹⁰⁻¹²⁾. En los países occidentales, su uso es menor en cantidad y tiempo, con consumo promedio de 5 mg/día^(8,11,12).

En la última década, la población peruana femenina ha alcanzado un promedio de vida de 70 años⁽¹³⁾, motivo por el cual se ha incrementado la demanda de atención clínica y hospitalaria para este grupo poblacional, la mayoría caracterizada por tener bajos recursos económicos y educativos. Por lo tanto, es difícil para ellas acceder a un tratamiento hormonal a largo plazo. Por ello, nos hemos interesado en estudiar si los fitoestrógenos producen cambios morfológicos y funcionales en la mucosa endometrial, estructura muy sensible a estímulos hormonales, especialmente a estrógenos. Asimismo, ver si la soya ingerida por vía oral puede servir como tratamiento alternativo a las terapias hormonales, con la consiguiente disminución de los síntomas del climaterio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional descriptivo de tipo longitudinal, realizado durante el período del 31 de enero de 2004 al 31 de noviembre de 2005. La muestra estuvo constituida por 22

mujeres posmenopáusicas que acudieron al consultorio de Proyección Social del Instituto de Patología de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos. El estudio incluyó a mujeres mayores de 45 años (46 a 65 años), con menopausia mayor a un año, con sintomatología climatérica (síntomas vasomotores, palpitaciones, insomnio, cefalea, sequedad de mucosas genitales, etc.), buen funcionamiento hepático, con aceptación voluntaria para participar en el estudio y la firma de su consentimiento. Otros síntomas presentes fueron dolor articular, astenia, hiperlipidemia, incontinencia urinaria.

Al inicio, se incluyó 30 pacientes, pero fueron excluidas 2 por hiperplasia y cáncer endometrial en la primera biopsia. Otros 6 casos fueron seguidos hasta completar casi los 6 meses, pero 3 desistieron en la última fase, porque se negaron a someterse a la biopsia después del tratamiento; y otras tres desistieron a una tercera biopsia, porque su biopsia control fue informada como tejido insuficiente para diagnóstico, concluyéndose con 22 casos. Se realizó la historia clínica y examen físico general y ginecológico. Se les hizo pruebas de laboratorio (hemograma, hemoglobina, glucosa, urea, creatinina, serología, pruebas del perfil lipídico, calcio y fosfatasa alcalina, en sangre), mamografía, ecografía de abdomen y densitometría ósea. Se tomó muestra de Papanicolaou y una biopsia aspiración del endometrio, con la cánula *Medscand C Endorette*. Luego, se les indicó la ingesta de 60 g de soya (media bolsa de producto industrial peruano, que contiene 120 g), disueltas en 500 mL de agua hervida caliente, para ingerir en 3 tomas (desayuno, almuerzo y comida), con intervalo de 6 horas. Se eligió este producto, porque su costo era más accesible a la economía del grupo poblacional de estudio. Se les hizo un seguimiento clínico mensual, durante 6 meses; finalizado este período, se procedió a tomar una nueva biopsia de endometrio y un nuevo Papanicolaou.

Las muestras de endometrio fueron fijadas en formol neutro e incluidas en parafina. Se procesó 3 láminas por paciente, con secciones de tejidos de 5 micras, una para el estudio histológico con tinción hematoxilina-eosina y 2 láminas para inmunohistoquímica (LSAB inmunoperoxidasa), para determinar la expresión de receptores estrogénicos (RE) y receptores progesterónicos (RP). Los resultados del estudio fueron presentados en porcentajes y tablas.

RESULTADOS

Se evaluó 22 mujeres con síndrome climatérico, cuya edad promedio fue 53 años. De ellas, 18 (82%) fueron casadas, 17 (77,2%) amas de casa. La menarquia se presentó entre los 11 y 16 años, con un promedio de 13 años; el inicio de relaciones sexuales fue entre los 16 y 30 años, con un promedio de 23; la última regla varió entre 1 año 2 meses y 20 años.

En cuanto a los síntomas climatéricos, predominaron los dolores articulares en 12 pacientes (73%); disuria y polaquiuria, 13 (59%); sequedad vaginal, 12 (55%); cefalea, 12 (55%); síntomas vasomotores, 12 (55%); ardor y prurito de los genitales externos, 5 (23%); astenia, 4 (18%). La mayoría de las pacientes presentó más de tres signos climatéricos.

Luego del tratamiento con soya, se observó mejoría porcentual del estado general de las pacientes, con disminución de sequedad vaginal en 4/12 (33%); cefalea en 7/12 (58%); síntomas vasomotores en 9/12 (75%); ardor y prurito de los genitales externos en 3/5 (60%); astenia en 4/9 (44%); los otros síntomas se mantuvieron con mínimas variaciones.

Antes del tratamiento con soya, la citología de las secreciones cérvico vaginales (método de Papanicolaou) de las 22 pacientes mostró células parabasales agrupadas o sueltas, con cambios reactivos asociados al

déficit estrogénico y/o inflamación. En otros casos, células escamosas basales y parabasales, con o sin autólisis y con alteraciones leves de la relación núcleo-citoplasma. Luego del tratamiento con soya, 95,5% de las células epiteliales en los frotices citológicos persistió atrófico, solo en un caso (4,5%) se observó en la citología cambios morfológicos de maduración celular, como predominio de células intermedias.

Previo al tratamiento con soya, 19 pacientes (86%) mostraron endometrio atrófico, caracterizadas en la mayoría por escaso material, con colgajos o tiras epiteliales cuboidales o columnares de mucosa endometrial superficial, núcleos localizados en hilera, sin mitosis (Figura 1). En otros, glándulas estrechas, con epitelio bajo, núcleos ovoides hipercromáticos y con un estroma fusocelular denso (relación estroma-glándula incrementado). En casos de extrema atrofia, se observó fibrosis estromal, con ausencia o escasas glándulas estrechas limitadas por células cúbicas (Figura 2). Tres (14%) casos diagnosticados como endometrio inactivo presentaban epitelio cilíndrico alto y pseudoestratificación nuclear, con ausencia de mitosis, estroma un poco amplio y denso, semejando epitelio proliferativo (Figura 3).

Después del tratamiento con soya, se encontró endometrio atrófico en 17 (77,3%) pacientes, 4 (18,2%) casos de endometrio inactivo caracterizado por glándulas con epitelio cilíndrico con pseudo estratificación pero sin evidenciar mitosis. En un caso de endometrio inactivo, se observó cambios proliferativos, por presencia de escasas mitosis (4,5%); esta paciente tenía amenorrea de 1 año 2 meses y había recibido tratamiento hormonal hacía varios años. Tabla 1 y Figura 4.

Antes del tratamiento con soya, el estudio inmunohistoquímico mostró que 19 pacientes (86%) eran negativos (-) para receptores de estrógenos (RE) y progesterona (RP), 2 (9%) RE (+) y RP (+), y 1 (4,5%) RE (+) y RP (-). Después del tratamiento con soya, 16

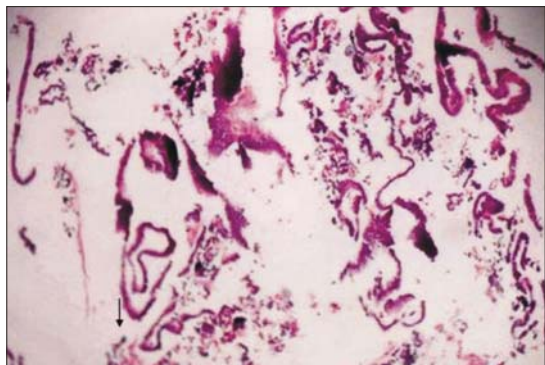


Figura 1. Endometrio atrófico.
Vista panorámica: colgajos o tiras de endometrio superficial.
Tinción hematoxilina-eosina (H.E.). 1000x.

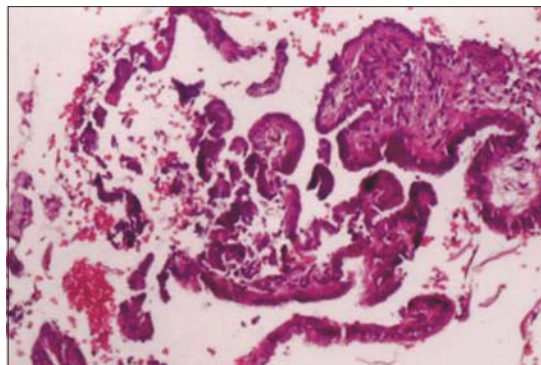


Figura 2. Endometrio con atrofia severo caracterizado por estroma fibroso y ausencia de glándulas.

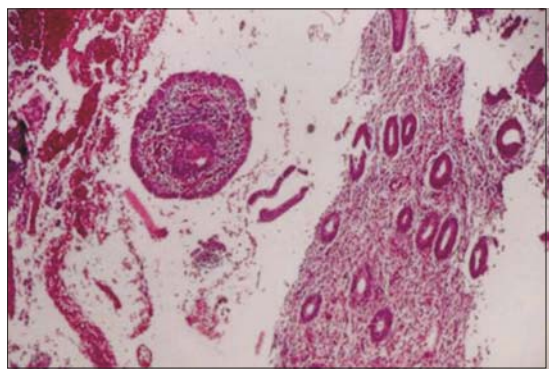


Figura 3. Endometrio inactivo. Grupos de glándulas con contorno tubular simple revestidas por células columnares con pseudoestratificación nuclear, no mitosis. El estroma es ligeramente denso. Tinción H.E. 1000x.

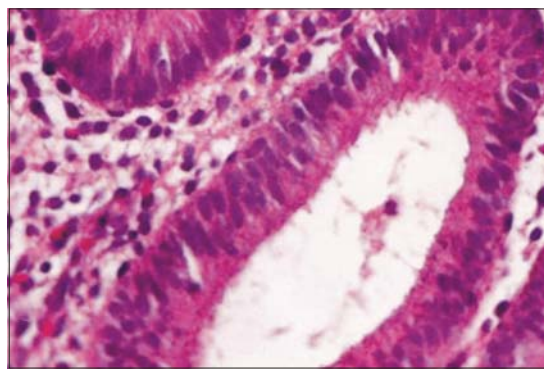


Figura 4. Endometrio proliferativo. Glándulas tubulares tapizadas por células columnares con evidencia de escasas de mitosis a nivel nuclear. Tinción H.E. 2000x.

(76%) fueron negativos para RE y RP, 2 (9,5%) RE (+) y RP (+), y 3 (13,5%) RE (+) y RP (-). Tabla 2, Figura 5.

Tabla 1. Evaluación histológica del endometrio: tratamiento con soya.

| Antes del tratamiento | | | Después del tratamiento | | |
|-----------------------|-----|---------------------|-------------------------|------|--------------------------|
| n | % | Histología | n | % | Histología |
| 19 | 86 | Endometrio atrófico | 17 | 77,3 | Endometrio atrófico |
| 3 | 14 | Endometrio inactivo | 4 | 18,2 | Endometrio inactivo |
| | | | 1 | 4,5 | Endometrio proliferativo |
| 22 | 100 | | 22 | 100 | |

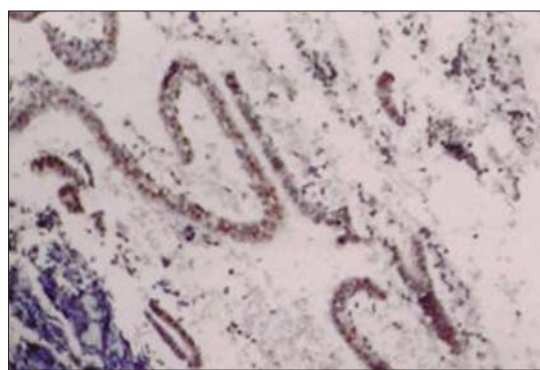


Figura 5. Colgajos de glándulas endometriales con epitelio cilíndrico alto con expresión de receptores estrogénicos ++. Coloración inmunoperoxidasa.

Tabla 2. Evaluación inmunohistoquímica del endometrio: tratamiento con soya.

| Antes del tratamiento | | | | Después del tratamiento | | | |
|-----------------------|------|--------------------|-------|-------------------------|------|--------------------|------|
| n | % | Inmunohistoquímica | | n | % | Inmunohistoquímica | |
| | | RE | RP | | | RE | RP |
| 19 | 86,4 | (-) | (-) | 16 | 76,2 | (-) | (-) |
| | | | | 2 | 9,5 | (+) | (-) |
| 3 | 13,6 | 2 (+) | 2 (+) | 2 | 9,5 | 2(++) | 2(+) |
| | | 1 (+) | 1 (-) | 1 | 4,8 | 1(++) | 1(-) |
| 22 | 100 | | | 21 | 100 | | |

RE: receptores de estrógenos

RP: receptores de progesterona

DISCUSIÓN

La respuesta al tratamiento del síndrome climatérico y posmenopáusico por métodos alternativos a la terapia hormonal sigue en discusión. Diversos investigadores señalan que no se encuentra efectos en la citología vaginal después de suplementar la dieta con soya por 4 semanas (¹⁴⁻¹⁶). Murkies no encuentra cambios del índice de maduración en mujeres posmenopáusicas e hipogonadales, con atrofia genital, luego de ingesta de soya (⁸). Nieman y col realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego, con 262 mujeres menopáusicas, usando 4 tipos de tratamiento: isoflavona de soya y melatonina, isoflavona de soya sola, melatonina sola y placebo, con dosis de 80 mg de isoflavona de soya y 3 mg de melatonina pura, por 3 meses. Hubo resultados casi similares para los 4 grupos y donde la isoflavona de soya tuvo un mínimo o ningún efecto en los síntomas somáticos y vasomotores, aunque el grupo combinado tuvo un ligero aumento en la mejoría de los síntomas psicológicos (¹⁷).

Con relación a los síntomas vasomotores, también hay controversia en los resultados. Unos investigadores refieren beneficios; otros, basados en la evidencia, no valoran la utilidad terapéutica de la soya y derivados en el tratamiento de estos síntomas (^{8,11,12,18}).

Nikander comunica escasez de efectos de los isoflavonoides en la vagina y endometrio de mujeres posmenopáusicas (¹⁹). Foth refiere, en un estudio realizado con monas posmenopáusicas que, al administrar dosis de fitoestrógenos, estos no tenían efectos estrogénicos significativos en las medidas morfométricas, histopatológicas e inmunohistoquímicas de la glándula mamaria o tejido endometrial y también se demuestra que la combinación de estrógenos y fitoestrógenos no fueron aditivas; al contrario, los fitoestrógenos parecieron antagonizar los efectos de los estrógenos (²⁰). Nuestro estudio, realizado en un grupo de pacientes posmenopáusicas, muestra la persistencia de la atrofia genital postingesta de soya 60 g en un lapso de 6 meses. Ello se correlaciona con el estudio citológico de la mucosa vaginal, histológico de la mucosa endometrial y la evaluación inmunohistoquímica de los receptores hormonales a estrógeno y progesterona. En cuanto a la evolución del cuadro clínico postingesta de soya, observamos mejoría clínica del estado general de algunas pacientes y de los síntomas vasomotores mayor al 50%, aunque el número de casos es muy pequeño para obtener conclusiones.

Setchell demostró que, en ausencia de estrógenos, las isoflavonas tienen un débil efecto estrogénico; en cambio, la presencia de estrógenos puede exhibir efectos antagonísticos, lo cual sugiere un mecanismo competitivo mediado por receptores de estrógenos (²¹). Esto, con relación al endometrio, ya que, en otros órganos blanco, la actividad de los fitoestrógenos estaría moderada por otras vías. Hale y Kayisli reconocen que existen efectos fisiológicos medibles en el endometrio, tras la administración o consumo de soya (^{22,23}). Nuestro trabajo demostró que, la expresión de receptores estrogénicos y progesterónicos son negativos en casi la totalidad de las mucosas endometriales. Sanmartino evaluó los efectos de las isoflavonas en los síntomas y cambios endometriales de 70 pacientes

posmenopáusicas, a quienes administró isoflavonas por 6 y 12 meses y sus resultados fueron que las isoflavonas mejoran los síntomas climatéricos, pero no aumentan el grosor endometrial (24).

Nuestro grupo de estudio incluyó mujeres posmenopáusicas de un mismo estrato socioeconómico, que ingirieron diariamente 60 g de soya embolsada, con control de calidad industrial. Los datos del presente estudio son difíciles de comparar con otros estudios, luego de ingesta de soya, especialmente con población asiática, ya que ella consume soya natural desde la niñez, en cantidades de 200 mg/día, y en quienes la respuesta del síndrome climatérico es diferente. A su vez, carecemos de datos acerca del estado morfológico y funcional de la población posmenopáusica asiática.

Los resultados del presente estudio nos motiva a seguir investigando en un futuro el rol de la soya en el tratamiento del síndrome climatérico en una población mayor, con grupos aleatorizados y controlados y con criterios de evaluación más precisos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guevara E. Reflexiones sobre climaterio y menopausia. *Revista de Ciencias Médicas Pinar del Río*. 2005;9(1):3194.
2. Cuiran D. Menopause. *Jama*. 2004;291(14):1701.
3. Collins P, Beale CN. El papel cardioprotector de la HTR. Actualización clínica. New York: The Parthenon Pub; 1997.
4. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens-mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2003;32:233-52.
5. Head K, Pizorno HE Jr, Murray M. Textbook of Natural Medicine. Soy isoflavones and other constituents. 2nd ed. New York: Churchill Livingstone. 1999;953-65.
6. Arenas S, Rappa C, Del Frate E, Censis S, Villani C. A natural alternative to menopausal hormone replacement therapy. *Phytoestrogens*. *Minerva Ginecol*. 2002;54:53-7.
7. Sidani SM, Campbell J. Gynecology: Select topics. *Prim Care*. 2002;29:297-321.
8. Murkies AI, Wilcox G, Davis Sr. Clinical review 92; Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:297-303.
9. Bonilla CA. Isoflavonas en ginecología, terapia no convencional. *Rev Colomb Obstet Ginecol (Bogotá)*. 2004;55(3).
10. Alvernia S, Palacios S. Fitoestrógenos y la salud de la mujer. *Revista Colomb Menopausia*. 2000;6(1).
11. Gass ML, Taylor MB. Alternatives for women through menopause. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185:S47-56.
12. Taylor M. Alternative medicine and the perimenopause. An evidence-base review. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2002;29:555-73.
13. Instituto Nacional de Estadística e Informática. Perú - Compendio estadística 2001. Lima: INEI.
14. Baird DD, Umbach DM, et al. Dietary intervention study to assist estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;5:1685-90.
15. Cline JM, Paschold JC, et al. Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogens on vaginal cytology in surgically postmenopausal macaques. *Fertil Steril*. 1996;65:1031-5.
16. Tansey G, Hughes CI Jr, Cline JM, et al. Effects of dietary soybean estrogens on the reproductive tract in female rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;217:340-4.
17. Nieman LK. Management of surgically hypogonadal patients unable to take sex hormone replacement therapy. *Endocrinol Metab North Am*. 2003;32:325-36.
18. Morelli V, Naquin C. Alternative therapies for traditional diseases state: Menopause. *Am Fam Physician*. 2002;66:129-34.
19. Nikander E, Rutanene EM, Niemenin P, et al. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril*. 2005;83:137-42.
20. Foth D, Cline M. Effects of mammalian and plant estrogens on mammary glands and uteri of macaques. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1413S-1417S.
21. Setchell K. Phytoestrogens: The biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(suppl):1333S-1346S.
22. Hale GE, Hughes CL, Cline JM. Endometrial cancer: Hormonal factors, the perimenopausal « Window of risk», and isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:3-15.
23. Kayisli UA, Aksu CA, Berkkanoglu M, Arici A. Estrogenicity of isoflavones on human endometrial stromal and glandular cells. *J. Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:5539-44.
24. Sammartino A, Di Carlo C, Mandato VD, Bifulco G, Di Stefano M, Nappi C. Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation. *Gynecol Endocrinol*. 2003;17(1):45-9.

Manuscrito recibido el 18 de mayo de 2006 y aceptado para publicación el 12 junio de 2006.

Correspondencia:
Dra. Delia Magna Jara Facundo
Facultad de Medicina, UNMSM
Av Grau 755. Lima 1, Perú
Correo-e: jara_delia@hotmail.com