

PHYTOESTROGENS AND POTENTIAL HEALTH EFFECTS

Nicoleta IANOVICI, Andreea IOVAN-DAN*

West University of Timisoara, Faculty of Chemistry, Biology, Geography, Department of Biology-Chemistry, Center for Environmental Biology and Biomonitoring, Pestalozzi 16, Timișoara

*Corresponding author e-mail: andreea.iovan99@e-uvt.ro

Received 20 July 2022; accepted 30 June 2023

ABSTRACT

Results of human studies suggest that phytoestrogens may reduce the risk of osteoporosis, some cardiometabolic diseases, cognitive dysfunction, breast and prostate cancer, menopausal symptoms by modulating the endocrine system. However, some authors describe phytoestrogens as endocrine disruptors and believe that their beneficial effects have been overestimated.

KEYWORDS: *bioprospecting, botanical therapeutics, phytoestrogens, soybean*

1. Clasificare, surse și mecanisme de acțiune ale fitoestrogenilor
2. Fitoestrogenii, reproducerea și fertilitatea
3. Fitoestrogenii și pielea
4. Fitoestrogenii și oasele
5. Fitoestrogenii și sistemul cardiovascular
6. Fitoestrogeni și metabolismul
7. Fitoestrogeni și sistemul nervos
8. Fitoestrogenii și sistemul imunitar
9. Fitoestrogenii și cancerul
10. Fitoestrogenii și comportamentul
11. Dovezi ale perturbării endocrine în timpul dezvoltării
12. Formule pentru sugari pe bază de soia
13. Considerații generale asupra substanțelor asemănătoare hormonilor în alimente

Plantele sunt parte integrantă a bunăstării și sănătății umane. Pe lângă valoarea lor nutritivă evidentă, de secole au fost folosite și pentru proprietățile lor curative. Părțile de plante, poțiuniile și pulberile au fost și continuă să fie folosite cu diferite grade de succes pentru a stimula vigoarea, precum și pentru a preveni și vindeca bolile. Dovezile arheologice sugerează utilizarea plantelor de către oameni în scopuri medicinale în timpul paleoliticului, primele dovezi scrise datând de la sumerieni (Sumner, 2000).

Până în secolul al XX-lea, extractele de plante au fost investigate în mod regulat pentru noi compuși activi farmaceutic, care au fost apoi purificați din plantele native. Accentul industriei farmaceutice s-a mutat apoi pe

fabricarea acestor produse pe cale sintetică și utilizarea lor ca șabloane pentru generarea de analogi structurali, ca mijloc de obținere a unor noi entități chimice cu eficacitatea dorită.

Se poate susține că lunga perioadă de **bioprospecție** a dus la identificarea celor mai relevanți și relativ abundenți compuși naturali vegetali cu valoare farmaceutică (Ianovici și colab, 2010; Suciu și colab, 2020; Florescu și colab, 2020; Schmidt și Ianovici, 2020; Almășan și colab, 2021). Cu toate acestea, este posibil ca mai mulți compuși de mare valoare derivați din plante cu activitate farmacologică să rămână încă nedescoperiți, fie pentru că sunt produși în plante care nu sunt ușor accesibile, fie din cauza lipsei de metodologii avansate. Toate speciile de plante contribuie împreună la o diversitate chimică mai mare de compuși bioactivi decât orice bibliotecă chimică creată de om și, prin urmare, găsirea de noi molecule vegetale necesită abordări mai sofisticate (Mendelsohn și Balick, 1995; Van Wyk, 2015).

O mare provocare pentru terapiile bazate pe fitocompuși este integrarea descoperirii căilor biosintetice complexe cu o mai bună caracterizare a țintelor moleculare pentru prevenirea și tratamentul bolilor. De asemenea, sunt provocări în evaluarea compatibilității fitochimicalelor multifuncționale și a extractelor complexe de plante pentru tratamentul specific unei boli. Cu toate acestea, este foarte posibil să se gândească la utilizarea produselor naturale în alimente ca mijloc de prevenire a bolilor, mai degrabă decât de tratament. A convinge piața de consum să facă alegeri alimentare pentru beneficii asupra sănătății ar putea fi mai ușor decât se anticipează în prezent. Plantele reprezintă cea mai abundentă sursă regenerabilă de compuși. În plus, creșterea costurilor energiei și materiilor prime chimice, împreună cu preocupările pentru mediu legate de emisiile de dioxid de carbon nu încurajează producția farmaceutică a compușilor vegetali. Progresele din ingineria metabolică, biologia sintetică, genomica, proteomica, caracterizarea funcțională și moleculară și screening-ul farmaceutic, stabilește calea viitoare pentru terapia botanică. În viitor, fermierii care își vor adapta practicile agricole pentru producerea de culturi care promovează sănătatea, mai degrabă decât să furnizeze calorii, se preconizează că vor avea profit și, ca rezultat, planeta ar putea deveni mai verde și mai sănătoasă (Moses și Goossens, 2017).

Un interes deosebit în ceea ce privește sănătatea umană o constituie clasa de compuși cunoscuți sub numele de fitoestrogeni, care include mai multe grupuri de estrogeni nesteroidieni, distribuiți pe scară largă în regnul plantelor. Există un număr tot mai mare de dovezi că consumul unor plante sau molecule ale acestora ar putea fi un instrument eficient aditiv pentru

prevenirea și tratarea mai multor disfuncții și boli legate de senescentă, simptome de menopauză, transformare malignă, boli cardiovasculare, cancer de prostată, procese mentale, osteoporoză, ateroscleroză, accident vascular cerebral sau neurodegenerare (Branca și colab., 2005).

Populațiile asiatice au istoric cu rate mai scăzute de boli cardiovasculare, simptome menopauzale, cancer de sân, diabet și obezitate decât populațiile occidentale (Adlercreutz și colab., 1997). Soia este piatra de temelie a dietei tradiționale asiatice, o observație care a alimentat de mult credința pe scară largă că alimentele din soia reduc riscul de boli. Atitudinea publicului larg și a clinicienilor față de fitoestrogenii din soia sunt, în general, pozitive, în timp ce omologii lor sintetici sunt din ce în ce mai mult subiectul preocupărilor publice. Expunerea la pesticide, lubrifianți industriali și plastifianți (ftalați și bisfenol A) este frecvent asociată cu statistici alarmante privind scăderea sănătății reproductive și creșterea ratelor de cancer și obezitate (Crain și colab., 2008). Se consideră că fitoestrogenii oferă o serie de efecte benefice, inclusiv acțiuni preventive sau terapeutice în carcinogeneză, ateroscleroză și osteoporoză (Kim și colab., 2008).

Rezultatele contradictorii asupra efectelor fitoestrogenilor s-ar putea datora parțial variabilității studiilor publicate, deoarece efectele benefice sau dăunătoare ale fitoestrogenilor depind de expunere (tip, cantitate consumată și biodisponibilitate), etnie, stare hormonală, vârstă, sex, stare fiziologică și statut al consumatorului (Rietjens și colab., 2017). Fitoestrogenii sunt digerați în intestinul subțire, unde sunt slab absorbiți. Cei care ajung la ficat sunt conjugați și circulă în plasmă până la excreția în urină. Cele care nu sunt absorbite sunt metabolizate de microbiota intestinului în compuși cu greutate mai mică (Viggiani și colab., 2019).

Unii cercetători consideră că beneficiile pentru sănătate atribuite frecvent soiei pot fi supraevaluate (Jacobs și colab., 2009). Studiile clinice și experimentale care examinează impactul consumului de soia sau fitoestrogen de soia asupra sănătății umane au produs rezultate mixte și adesea contradictorii. O îngrijorare și mai mare este că dovezile sugerează că expunerea la acești compuși poate, de fapt, să prezinte un risc pentru unele grupuri, în special pentru sugari și nenăscuți (Dawley și colab., 2008). Deci sunt utile sau dăunătoare? Răspunsul este, fără îndoială, complex și poate depinde în cele din urmă de vârstă, starea de sănătate, nivelul de consum și chiar compoziția microflorei intestinale a unui individ.

Se știe că fitoestrogenii sunt prezenți în fructe, legume și cereale integrale consumate în mod obișnuit de oameni. Sunt abundente în mai multe plante comestibile și / sau medicinale, aparținând în principal familiei Fabaceae (Michel și colab., 2013). Extractele de plante cu potențiale activități

estrogenice includ soia, hameiul, trifoiul roșu, rubarba, lemnul dulce etc (Hajirahimkhan și colab., 2013). Isoflavonele se găsesc în principal în soia. Coumestanii sunt prezenți în mod semnificativ în trifoi, lucernă și germeni de soia. Flavonoidele 8-prenilice sunt frecvente în legume, hamei și bere. Cum am mai precizat, fitoestrogenii dietetici sunt metabolizați de bacteriile intestinale, absorbiți, conjugați în ficat, circulați în plasmă și excretați în urină (Cassidy, 2003). Metabolismul intestinal pare esențial pentru determinarea acțiunii. Efectul biologic al fitoestrogenilor din dietă se datorează în principal metaboliților lor generați de microflora intestinală (Branca și colab., 2005; Wang și colab., 2002). Activitatea estrogenică a fitoestrogenilor poate fi îmbunătățită după metabolizare la compuși mai activi, de către microorganismele intestinale (Zhengkang și colab., 2006; Gil-Izquierdo și colab., 2012). Biodisponibilitatea izoflavonelor necesită o hidroliză inițială de către beta-glucozidaze intestinale pentru a permite absorbția de către enterocite și fluxul prin circulația periferică. După absorbție, izoflavonele sunt reconjugate (Chiang și colab., 2013).

1. Clasificare, surse și mecanisme de acțiune ale fitoestrogenilor

Pe baza structurii lor chimice și biosintezei, fitoestrogenii pot fi împărțiți în calcone, flavonoide (flavone, flavonoli, flavonone, izoflavonoide), lignani, stilbenoizi și clase diverse (Michel și colab., 2013). Fitoestrogenii sunt compuși vegetali naturali, molecule polifenolice asemănătoare structural estrogenilor endogeni de la mamifere (Whitten și colab., 1997).

Principala sursă alimentară a acestor metaboliți secundari ai plantelor sunt leguminoasele și, într-o măsură mai mică, fructele, legumele și cerealele (Viggiani și colab., 2019). O clasă majoră sunt lignanii, care sunt componente ale pereților celulari ai plantelor și se găsesc în multe alimente bogate în fibre, cum ar fi fructe de pădure, semințe (în special semințe de in), cereale, nuci și fructe. În funcție de originea lor, lignanii sunt clasificați în lignani vegetali și enterolignani, care sunt metabolizați de către bacteriile intestinale (Viggiani și colab., 2019). Deși ingerate în cantități mai mici decât izoflavonele și lignanii, prenilflavonoizii din bere și coumestanii din soia sunt, de asemenea, considerați polifenoli cu activitate estrogenică. Izoflavonele și coumestanii sunt grupurile cele mai cercetate. Izoflavonele sunt prezente în fructe de pădure, vin, cereale și nuci, dar sunt cele mai abundente în soia și alte leguminoase (KurzerMS și colab., 1997). Conținutul de izoflavonă al unei game de alimente este publicat în numeroase baze de date on-line (SchwartzH și colab., 2009). Daidzeina și genisteina sunt cele două izoflavone bine caracterizate, iar expunerea umană la acești compuși are loc în primul rând prin consumul de produse alimentare și băuturi pe bază de soia. Soia se găsește în peste 60%

din alimentele procesate. Proteina din soia este un înlocuitor de carne care se găsește în hotdogi, hamburgeri, cârnați și alte produse din carne, în timp ce izolatul de proteine din soia (90% proteine din soia) este utilizat pentru a îmbogăți băuturi energizante, formule pentru sugari, cereale, imitație de produse lactate, înghețată, brânză și chiar gogoși. În plus, proteina texturată este utilizată pentru a fortifica numeroase produse în programele de mic dejun și prânz școlare, precum și în alte programe de asistență (Thomas și colab., 2001). Soia este un aditiv alimentar popular, deoarece este o proteină vegetală fără colesterol, bogată în carbohidrați complecși și grăsimi nesaturate, bogată în fibre, fără lactoză și cu peste 100 fitoestrogeni.

În 1999, Administrația americană pentru alimente și medicamente (FDA) a aprobat utilizarea afirmației conform căreia consumul zilnic de soia este eficient în reducerea riscului de boală coronariană. Datele despre vânzări au ilustrat creșterea rapidă a popularității. De exemplu, între 2000 și 2007, peste 2700 de produse alimentare noi pe bază de soia au fost introduse pe piața SUA și vânzările de alimente care conțin soia au crescut de la aproximativ 300 de milioane de dolari în 1992 la peste 4 miliarde de dolari în 2008 (SoyfoodsAssociations și colab., 2009). Potrivit unui raport din 2009 publicat de United Soybean Board, 84% dintre consumatorii americani percep soia ca fiind sănătoasă și 32% consumă în mod intenționat produse din soia cel puțin o dată pe lună.

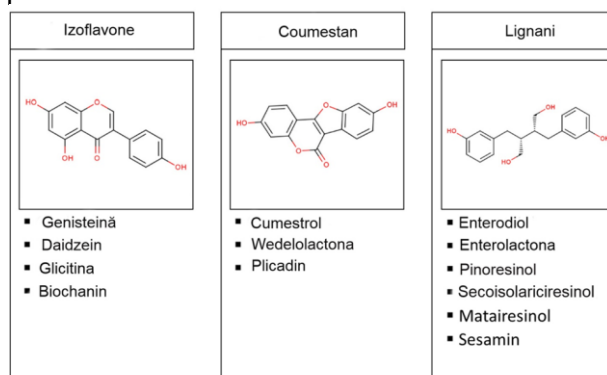


FIG. 1. Clasificare și exemple ale celor mai frecvenți fitoestrogeni dietetici (adaptat după Domínguez-López și colab., 2020).

Nivelurile de izoflavonă din sânge variază foarte mult și pot fi ordine de mărime diferite între indivizi. O parte din această variație rezultă din diferențele locale și/sau sezoniere în conținutul de fitoestrogen alimentar. De exemplu, un studiu a constatat că conținutul total de izoflavonă din boabele de soia crude poate varia de la 18 la 562 mg/100 g (Mortensen și colab., 2009). Preferințele

dietetice și diferențele individuale în absorbția și metabolismul fitoestrogenului au un impact și mai mare (Rolwand și colab., 2000). În mod previzibil, persoanele care consumă mai multe alimente pe bază de soia au niveluri mai ridicate de izoflavone în sânge. Soia este abundentă în dietele tradiționale asiatice, rezultând un consum de izoflavonă de până la 50 mg/kg greutate corporală / zi (Mortensen și colab., 2009). În SUA, estimările variază de la 1 la 3 mg/zi pentru persoanele care consumă o dietă tipică „occidentală” (Chun și colab., 2009).

Un stil de viață vegetarian sau utilizarea suplimentelor poate ridica cu ușurință aportul de fitoestrogen la niveluri la / peste nivelurile asiatice (Mortensen și colab., 2009). Acest aport, chiar și în rândul caucazienilor occidentali, este mai mare decât pentru majoritatea perturbatorilor endocriini sintetici, inclusiv bisfenol A (BPA), care a fost estimat recent la aproximativ 35 ng/kg pe zi (Lakind și colab., 2010). Nivelurile de genisteină din sânge sunt, în general, în intervalul de 25 ng/ml pentru femeile din Asia, mai puțin pentru femeile vegetariene și sub 2 ng/ml pentru femeile din SUA (Verkasalo și colab., 2001). Pentru greutatea lor, sugarii hrăniți exclusiv cu formulă pe bază de soia au cel mai mare consum mediu zilnic de izoflavone totale (variind de la 6 la 9 mg/kg pe zi la sugarii de 4 luni), rezultând niveluri plasmatice care se apropie de 1000 ng/ml. Sugarii hrăniți cu lapte de vacă sau lapte matern uman au un nivel plasmatic de izoflavonă de 9,4 și respectiv 4,7 ng/ml (Franke și colab., 1998). S-a estimat că formula de soia constituie aproximativ 25% din piața formulărilor pentru sugari (Barrett și colab., 2006) și cel puțin un studiu sugerează că pentru femeile care ar prefera să alăpteze, dar sunt incapabile, formula de soia este înlocuitorul preferat (Barrett și colab., 2006).

TABEL 1. Conținutul de izoflavonă dintr-un eșantion reprezentativ de produse alimentare - ghid general pentru fiecare produs (adaptat după Healthier și colab., 2010).

Produs alimentar	Genisteină (mg/100g)	Daidzein (mg/100g)	Izoflavone totale (mg/100g)
Formula pentru sugari din soia (pulbere)	13.5	6.32	26.3
Soia verde crudă	22.6	20.3	48.9
Tofu mătăsos	8.4	9.2	18.0
Tofu crud, regulat	13	9	23
Făină de soia texturată	89.4	67.7	172.6
Izolată de proteine din soia	57	31	91
Brânză feliată pe bază de soia	6.5	5.1	14.5
Bucăți de slănină pe bază de soia	45.8	64.4	118.5
Burgeri pe bază de soia	5.0	2.4	6.4
Trifoi roșu	10	11	21

Aportul de fitoestrogeni a crescut datorită utilizării pe scară largă a produselor din soia pentru consumul uman și ca hrană pentru bovine

(Bennetau-Pelissero și colab., 2016). În Europa, cel mai mic aport mediu de fitoestrogeni apare în țările mediteraneene, în timp ce consumul în țările din nord este de 0,76 mg/zi (Zamora-Ros și colab., 2012). Cele mai mari aporturi de izoflavonă derivate din soia la nivel mondial se află încă în China și Japonia, unde populația consumă în medie 15-50 mg pe zi, comparativ cu doar aproximativ 2 mg pe zi în țările occidentale (Rietjens și colab., 2017). Efectele promițătoare ale soiei asupra sănătății au determinat unii oameni din țările dezvoltate să o consume ca o alternativă la carne sau produse lactate.

Fitoestrogenii se leagă de receptorii de estrogen alfa și beta, cu o preferință pentru receptorul de estrogen beta (Paterni și colab., 2014; Yanagihara și colab., 2014). Fitoestrogenii pot afecta potențial toate procesele reglate de estrogeni (Wang și colab., 2002). Receptorii estrogeni sunt prezenți în diferite țesuturi - sistemul nervos central (inclusiv axul hipotalamo – hipofizar), gonadele, tractul reproductiv, placentă, glanda mamară, oasele, tractul gastro-intestinal și pulmonar. Acest lucru sugerează că fitoestrogenii pot exercita efecte hormonale tisulare (Böttner și colab., 2013). Pot apărea și efectele specifice ale receptorului de estrogen. De exemplu, receptorii de estrogen alfa sunt considerați promotori ai proliferării celulare, în timp ce receptorii de estrogen beta sunt responsabili pentru promovarea în principal a apoptozei celulare (Rietjens și colab., 2013).

Fitoestrogenii, pe lângă capacitatea lor de a se lega de receptorii estrogeni, au și alte efecte biologice, care nu sunt mediate cu acești receptori - activarea receptorilor serotoninerfici, receptorii IGF-1, legarea radicalilor liberi, inducerea metilării ADN, modificarea histonelor, expresia ARN și alți reglatori intracelulari ai ciclului celular și apoptozei (Hajirahimkhan și colab., 2013; Bourque și colab., 2012; Martinchik și colab., 2012; Rietjens și colab., 2013; Yanagihara și colab., 2014). Aceste abilități sunt probabil responsabile de efectele antioxidante, antiproliferative, antimutagenice și antiangiogene ale fitoestrogenilor și de capacitatea lor de a promova sănătatea umană și longevitatea (Hajirahimkhan și colab., 2013). Cu toate acestea, mecanismele hormonale și non-hormonale ale efectelor enumerate sunt uneori dificil de discriminat din cauza căilor multiple de semnalizare care mediază efectele fitoestrogenului și a cunoștințelor legate de insuficiență. Studiile actuale și publicațiile conexe se concentrează mai mult asupra aplicării clinice decât asupra studiilor de bază ale mecanismelor efectelor fitoestrogenilor.

2. Fitoestrogenii, reproducerea și fertilitatea

Moleculele exogene de tip fitoestrogen pot interveni asupra proceselor de reproducere. De exemplu, genisteina este capabilă să stimuleze progesteronul ovarian animal, estradiolul și producția AMPc, maturarea

ovocitelor etc (Makarevichetal și colab., 1997). Fitoestrogenii din ceai verde, curcuma indiană și alte plante au inhibat proliferarea, a favorizat apoptoza și a modificat eliberarea hormonilor steroizi de celulele ovariene porcine. Consumul de produse din boabe de soia, care conțin niveluri ridicate de izoflavone, pot modifica dezvoltarea sexuală a animalelor, inclusiv alterarea timpului pubertar, afectarea ciclului estral și funcția ovariană, funcțiile hipotalamusului și hipofizei. Unii autori (Jefferson și colab., 2012) nu exclud existența efectelor adverse. De exemplu, consecințele reproductive ale consumării pe bază de soia a formulelor pentru sugari, necesită o evaluare atentă (Jefferson și colab., 2012; Vandenplas și colab., 2011).

Pe de altă parte, expunerea femeilor la fitoestrogeni din diferite surse botanice, în perioada pre- și post-menopauză, poate preveni simptome induse de scăderea producției de estrogen endogen: bufeuri, simptome vasomotorii, atrofie vaginală. Un efect secundar negativ al acestor fitoestrogeni asupra sânilui a fost observat (Bedell și colab., 2012). Multe femei aflate în postmenopauză au perceput adesea fitoestrogenii din suplimentele alimentare ca o alternativă mai sigură decât terapia de substituție hormonală (Poluzzi și colab., 2014). Mai mult, spre deosebire de terapia hormonală, lignanii nu pot crește riscul de coagulare în postmenopauză. Astfel de suplimente pot servi ca opțiuni de tratament pentru pacienții care au contraindicații la terapia hormonală (Bedell și colab., 2012). Unele studii au demonstrat o semnificativă reducere a simptomelor somatico-vegetative și psihologice ale menopauzei sub influența soiei și *Cimicifuga racemosa*, în timp ce simptomatologia urogenitală nu a fost modificată semnificativ (Rosic și colab., 2013). Alte studii epidemiologice nu au reușit să detecteze efectul semnificativ al trifoiului asupra nivelului de gonadotropină plasmatică, densitatea sânilor sau grosimea endometrială (Powles și colab., 2008) sau influența semnificativă a produselor de soia și trifoi roșu sau extract de ginseng, în ameliorarea simptomelor menopauzei (Eden și colab., 2012). Studiile clinice ale efectelor produsului de hamei care conține fitoestrogeni asupra acestor parametri au oferit rezultate neconcludente (Keiler și colab., 2013).

A fost postulat un efect negativ al moleculelor cu acțiune estrogenică asupra hormonilor de reproducere masculini, spermatogenezei, capacității spermei și fertilității (Giwerzman și colab., 2011). Există unele rapoarte care indică o asociere negativă între expunerea la anumiți disruptori endocrini chimici de tip estrogen și parametrii spermatozoizilor (Giwerzman și colab., 2011). Metaanalizele nu au indicat o asociere semnificativă statistic între consumul de izoflavone de soia și nivelul de estrogen și androgen din plasmă al bărbaților (van Die și colab., 2013). Deși prezența ambelor tipuri de receptori estrogeni pare necesară pentru menținerea funcțiilor ductelor, epididimului și a

fertilității masculine (Hess și colab., 2011), nu s-a detectat niciun efect pozitiv al fitoestrogenului alimentar asupra bărbaților. Majoritatea autorilor nu au găsit niciun efect al unei diete bogate în fitoestrogen asupra nivelurilor circulante de androgeni (Tsuji și colab., 2012).

O metaanaliză din 2009 a concluzionat că, la femeile în premenopauză, aportul de izoflavonă crește durata ciclului și suprimă nivelurile de LH și FSH (Hooper și colab., 2009). Această concluzie este în concordanță cu un raport de caz clinic (Chandrareddy A și colab., 2008) și indică faptul că utilizarea alimentelor din soia ar trebui abordată cu prudență la femeile care încearcă să rămână însărcinate sau care suferă nereguli ale ciclului menstrual.

A fost raportată o menstruație prelungită după aportul regulat de fitoestrogeni (Kumar și colab., 2002), dar majoritatea studiilor nu indică modificări semnificative în lungimea ciclului menstrual sau concentrația prolactinei (Tsuji și colab., 2012).

Numeroase studii au raportat că fitoestrogeni-inclusiv izoflavone, flavonoide și lignani-nu afectează concentrațiile de estrogen sau progesteron la femeile aflate în postmenopauză (Villa și colab., 2017).

Efectul estrogenic al izoflavonelor din soia a creat îngrijorări cu privire la efectul lor potențial asupra dezvoltării pubertare, fertilității / reproducerii și feminizării masculine (Messina și colab., 2016). O pubertate mai timpurie la fete a fost observată în ultimele decenii, în special în țările occidentale, iar acest lucru a coincis cu o creștere a aportului de alimente din soia. Cu toate acestea, studiile observaționale privind aportul de izoflavonă și calendarul pubertal sunt contradictorii. Mai multe studii au arătat că expunerea la fitoestrogeni este asociată cu pubertatea întârziată la fete (Mervish și colab., 2017), în timp ce alții au arătat o maturare pubertară mai timpurie la aport de fitoestrogeni (Marks și colab., 2017). Efectul fitoestrogenilor asupra momentului pubertal la băieți nu este la fel de bine investigat, dar un studiu recent din SUA a constatat că aportul moderat până la ridicat de izoflavone din soia a fost asociat cu vârsta mai timpurie a apariției părului pubian la băieți, comparativ cu băieții cu aport mai mic (Segovia-Siapco și colab., 2018). Cu toate acestea, băieții incluși în studiu proveneau din zone și școli adventiste (aportul mediu pentru nivelurile moderate și ridicate a fost de 4 ori și de 23 de ori mai mare decât consumul tipic din SUA).

Expunerea în uter se presupune că ar avea un impact asupra dezvoltării pubertare și, eventual, asupra sănătății reproductive (Jefferson și colab., 2012). S-a demonstrat că fitoestrogenii traversează placenta la om (Todaka și colab., 2005). Un studiu recent realizat într-o cohortă britanică a constatat că expunerea în uter la fitoestrogeni a afectat vârsta la care apare prima menstruație, dar direcția de asociere a diferit în funcție de tipul de

fitoestrogen (Marks și colab., 2017). Luate împreună, aceste studii sugerează că efectul fitoestrogenilor asupra momentului pubertar este complex și poate depinde de alți factori, cum ar fi momentul expunerii, cantitățile consumate și producția endogenă de hormoni.

Studiile privind aportul și fertilitatea izoflavonei sunt limitate, dar unele cercetări indică faptul că izoflavonele din soia pot crește durata ciclului menstrual (Hooper și colab., 2009) iar unele cercetări arată că aportul de soia este legat pozitiv de nașterea copiilor vii (Vanegas și colab., 2015). Un studiu prospectiv recent a peste 7500 de femei care încearcă să conceapă în America de Nord și Danemarca a constatat că aportul de fitoestrogeni nu a fost în mod substanțial asociat cu fecundabilitatea (Wesselink și colab., 2020). Studiile clinice efectuate la bărbați au concluzionat că aportul de izoflavonă din soia nu are niciun efect asupra concentrației sau calității spermei (Beaton și colab., 2010). O evaluare critică a dovezilor științifice nu a arătat niciun efect al izoflavonelor din soia asupra feminizării masculine (Messina și colab., 2010). Deși au fost raportate două studii de caz despre feminizarea bărbaților (Siepmann și colab., 2011), aportul de izoflavone din soia a fost de 120 de ori mai mare decât consumul tipic, iar bărbații consumau, de asemenea, diete dezechilibrate și ar fi putut avea alte deficiențe nutritive din cauza cantității extreme de alimente din soia din dietă. Preponderența dovezilor până în prezent a arătat că aportul de izoflavonă din soia, chiar și până la 150 mg/zi, și nu are nici un efect asupra nivelului circulant de estrogen sau testosteron (Swart și colab., 2019).

3. Fitoestrogenii și pielea

Deficiența de estrogeni după menopauză are ca rezultat modificări atrofile ale pielii și accelerarea îmbătrânirii pielii. Estrogenii modulează semnificativ fiziologia pielii, vizând keratinocitele, melanocitele, foliculii de păr și glandele sebacee, îmbunătățesc angiogeneza, vindecarea rănilor și răspunsurile imune. Insuficiența estrogenilor scade apărarea împotriva stresului oxidativ; pielea devine mai subțire, scade conținutul de colagen, elasticitatea, cresc ridurile, uscăciunea și reduce vascularizația. Funcția sa de protecție devine compromisă și îmbătrânirea este asociată cu vindecarea afectată a rănilor, pierderea părului, modificări pigmentare și incidența crescută a cancerului de piele (Thornton, 2013). Fitoestrogenul poate avea efect antiîmbătrânire asupra pielii prin intermediul receptorilor de estrogeni (Gopaul și colab., 2012) sau prin creșterea producției de acid hialuronic (Patriarca și colab., 2013), colagen (Chua și colab., 2012), proteine ale matricei extracelulare (Gopaul și colab., 2012) sau prin promovarea vascularizației pielii, a proliferării celulare, a protecției împotriva stresului oxidativ și a

apoptozei. Îmbătrânirea pielii poate fi întârziată semnificativ prin administrarea de estrogeni, modulatori selectivi ai receptorilor de estrogen și fitoestrogeni (Thornton și colab., 2013).

4. Fitoestrogenii și oasele

Estrogenii joacă un rol cheie în metabolismul osos, contribuind la achiziționarea masei osoase la pubertate și contribuind la menținerea densității osoase normale la maturitate (Almeida și colab., 2017). Se postulează că deficitul lor poate promova, iar dieta fitoestrogenică poate preveni, osteoporoza (Branca și colab., 2005). In vitro, fitoestrogenii promovează sinteza proteinelor și mineralizarea de către osteoblaste. Administrarea de fitoestrogeni poate inhiba diferențierea și activarea osteoclastelor. În consecință, fitoestrogenii sporesc formarea osoasă și cresc densitatea minerală osoasă și nivelurile de fosfatază alcalină, osteocalcină, osteopontină și collagen $\alpha 1$. Rezultatele altor studii au indicat faptul că fitoestrogenii suprimă rata resorbției osoase și îmbunătățirea ratei de formare osoasă (Chiang și colab., 2013).

Genisteina din soia s-a dovedit a fi un potențator deosebit de puternic al diferențierii și maturării osteoblastice și un inhibitor al formării osteoclastelor și resorbției osoase, în timp ce aceste efecte nu sunt probabil mediate prin intermediul receptorilor de estrogen (Ming și colab., 2013). Cu toate acestea, datele clinice publicate sunt inconsistente și nu susțin efectul protector al soiei (Lagari și colab., 2010) sau al trifoiului roșu (Powles și colab., 2008) împotriva pierderii osoase. Efectele antiosteoporotice ale compușilor din extractele de *Cimicifuga racemosa* au fost raportate, dar nu au fost încă validate prin studii clinice, după știința noastră (Wuttke și colab., 2003). O metaanaliză din 2009 a studiilor clinice randomizate efectuate la om a găsit însă o asociere slabă între consumul crescut de izoflavone din soia și densitatea minerală osoasă îmbunătățită, ceea ce a condus autorii la concluzia că este puțin probabil ca izoflavonele din soia să reducă în mod semnificativ riscul de osteoporoză (Liu și colab., 2009).

Deși necoroborate cu alte studii, sunt rezultate care indică o stimulare a activității osteoblastelor și sugerează că soia poate avea efecte benefice asupra sănătății oaselor (Chiechi și colab., 2002).

Majoritatea studiilor care examinează impactul fitoestrogenilor asupra sănătății osoase măsoară osteocalcina (OC), un hormon regulator metabolic secretat de osteoblaste, deoarece este un biomarker sensibil pentru formarea oaselor (Seibel și colab., 2003). Hormonul paratiroidian (PTH), secretat de paratiroide, joacă un rol important în metabolismul calciului și fosfatului. Pe lângă stimularea fluctuației osoase, există dovezi în creștere că PTH poate

promova și formarea osoasă (Goltzman și colab., 2018). Expunerea timpurie la formula de proteine din soia nu a produs nicio modificare a OC și PTH într-un studiu clinic realizat pe 48 de copii (Giampietro și colab., 2004).

Efectele raportate ale fitoestrogenului alimentar asupra sănătății oaselor la femeile aflate în premenopauză sunt inconsistente. S-a sugerat că pot fi necesare tratamente mai lungi pentru a produce orice modificare a metabolismului osos, dar până în prezent studii mai scurte și nici mai lungi, nu au raportat modificări ale OC legate de aportul de fitoestrogen. În schimb, efectele benefice asupra metabolismului osos prin mecanisme de acțiune care nu implică OC, au fost descrise la femeile sănătoase în postmenopauză (Lambert și colab., 2017). S-a demonstrat că izoflavonele derivate din trifoi roșu combinate cu probiotice, au atenuat pierderea densității minerale osoase cu deficit de estrogen chiar și la femeile aflate în postmenopauză cu osteopenie (Lambert și colab., 2017). În cele din urmă, administrarea de izoflavone sau genisteină în monoterapie timp de 1 până la 24 de luni nu a modificat PTH la femeile aflate în postmenopauză (Pérez-Alonso și colab., 2017). Doar un studiu transversal efectuat cu femei chineze a constatat că femeile aflate în postmenopauză, cu un aport ridicat de izoflavonă, au avut niveluri serice mai scăzute de PTH (Mei și colab., 2001).

5. Fitoestrogenii și sistemul cardiovascular

Studiile experimentale au arătat efectele benefice ale fitoestrogenilor asupra celulelor endoteliale ale mușchilor netezi vascular și a matricei extracelulare, a rigidității arteriale scăzute și a efectelor antiaterosclerotice. Fitoestrogenii pot afecta și alte procese vasculare fiziopatologice, cum ar fi profilul lipidic (reducerea nivelului de colesterol LDL), angiogeneza, inflamația, deteriorarea țesuturilor de către speciile reactive de oxigen, iar aceste efecte ar putea întârzia progresia aterosclerozei. Studiile epidemiologice sugerează că aportul dietetic de soia, cea mai bogată sursă dietetică de izoflavone, poate contribui la scăderea incidenței bolilor cardiovasculare și a evenimentelor tromboembolice și a ratei mortalității bolilor cardiovasculare. Cu toate acestea, la fel ca în alte disfuncții, există o anumită discrepanță între studiile experimentale care demonstrează beneficiile vasculare ale fitoestrogenilor și datele din studiile clinice, care nu au reușit să demonstreze efectul semnificativ al izoflavonelor asupra arteriosclerozei și a altor boli cardiovasculare (Gencel și colab., 2012).

Unii cercetători au studiat dacă fitoestrogenii pot scădea nivelurile de adipokine pro-inflamatorii, cum ar fi leptina și rezistina sau pot crește adiponectina, un hormon antiinflamator, precum și pot regla secreția de insulină, glucagon și grelină. Grelina, un hormon descoperit recent legat de

sănătatea cardiovasculară, este implicat în homeostazia energetică și în metabolismul glucidic. Prin urmare, participă la menținerea greutateii corporale, care este crucială pentru sănătatea vasculară (Tokudome și colab., 2019).

6. Fitoestrogenii și metabolismul

Sindromul metabolic asociat cu obezitatea și diabetul de tip 2 este o problemă gravă de sănătate publică la nivel mondial. Au fost demonstrate relațiile de stimulare reciprocă între obezitate și diabetul de tip 2. Nivelurile ridicate de citokine proinflamatorii și leptină, secretate de țesutul adipos, contribuie la inducerea rezistenței la insulină; de exemplu nivelurile ridicate de acizi grași liberi duc la o supraproducție a speciilor reactive de oxigen care participă la eșecul celulelor β pancreatice și la apoptoză. Aceste două disfuncții sunt defectele fundamentale care preced diabetul de tip 2. O izoflavonă (genisteina) poate exercita efect supresiv asupra obezității și a diabetului de tip 2 (Behloul și colab., 2013). A fost raportat efectul stimulator al genisteinei asupra proliferării celulelor beta, care nu a fost mediat prin intermediul receptorilor de estrogen (Fu și colab., 2010). În plus, izoflavonele pot crește HDL și pot reduce concentrațiile de LDL în plasma umană (Wuttke și colab., 2002), pot crește masa corporală slabă și pot reduce acumularea de grăsimi (Cave și colab., 2007). Prin urmare, genisteina din soia a fost propusă ca un compus promițător pentru îmbunătățirea metabolismului și tratamentul tulburărilor metabolice (Behloul și colab., 2013). Spre deosebire de soia, izofloarele de trifoi roșu nu au reușit să influențeze nivelul colesterolului seric al femeilor (Powles și colab., 2008).

În general, s-a concluzionat că terapia cu fitoestrogen nu a modificat nivelul hormonilor la femeile obeze aflate în postmenopauză (Llaneza și colab., 2012). În rândul femeilor diabetice, într-un studiu randomizat încrucișat, a existat o scădere semnificativă a rezistenței la insulină la consumatorii de soia comparativ cu grupul placebo (Jayagopal și colab., 2002). Nu s-au observat modificări semnificative ale cortizolului la femeile sănătoase sau la cele cu risc cardiometabolic după consumul de izoflavone din soia timp de 2-6 luni (Romualdi și colab., 2008).

7. Fitoestrogenii și sistemul nervos

Diferențele de sex / gen în funcțiile cognitive ale creierului se pot datora nivelului diferit de estrogeni din sistemul nervos și răspunsului său la acești hormoni. Pe baza dovezilor epidemiologice care compară populațiile occidentale și asiatice, fitoestrogenii arată promisiunea de a îmbunătăți funcția cognitivă. S-au publicat unele dovezi că fitoestrogenii pot afecta funcțiile cognitive și că aceste efecte pot fi specifice sexului. Din cauza discrepanței

dintre studiile publicate și a rezultatelor acestora, nu există concluzii definitive cu privire la efectul fitoestrogenilor asupra funcțiilor cognitive ale creierului sănătos (Sumien și colab., 2013). A fost raportată capacitatea unor fitoestrogeni de a îmbunătăți somnul (Bedell și colab., 2012). Mecanismele de acțiune a fitoestrogenului asupra sistemului nervos necesită studii suplimentare, deși sunt raportate izoflavone de soia și alți fitoestrogeni care pot afecta neuronii atât prin receptorul de steroizi, cât și prin receptorul 5-hidroxitriptamină sau prin promovarea recaptării serotoninei, adică atât prin activități estrogenice, cât și serotoninergice (Hajirahimkhan și colab., 2013). În plus, capacitatea fitoestrogenilor de a afecta sinteza și absorbția catecolaminei a fost recent demonstrată. Flavonoidele vegetale au exprimat diferite potențiale farmacologice și mecanisme de acțiune asupra sistemului catecolaminic în celulele suprarenale medulare și neuronii simpatici (Yanagihara și colab., 2014).

Stresul oxidativ care induce disfuncția mitocondrială și apoptoza ulterioară a neuronilor dopaminergici este considerată ca fiind cauza principală a bolilor Parkinson (Bourque și colab., 2012) și Alzheimer (Viña și colab., 2007). Experimentele pe animale au demonstrat efectul neuroprotector atât al estradiolului, cât și al fitoestrogenilor, care sunt capabili să prevină modificările degenerative induse de stresul oxidativ în acești neuroni (Bourque și colab., 2012). Terapia cu estrogen poate reduce, în unele cazuri, riscul apariției bolii Alzheimer la femei, sugerând influența potențială supresivă a fitoestrogenilor asupra acestei boli (Henderson și colab., 2009). Cu toate acestea, rămân de obținut dovezi clinice și epidemiologice pentru acțiunea curativă sau preventivă a fitoestrogenilor asupra bolilor neurodegenerative.

8. Fitoestrogenii și sistemul imunitar

Capacitatea fitoestrogenilor din soia de a inhiba calea de semnalizare intracelulară legată de un factor de transcripție care activează inflamația și răspunsul imun (Chiang și colab., 2013) sugerează o influență potențială a fitoestrogenilor asupra sistemului imunitar. Genisteina poate suprima răspunsul imun specific antigenului *in vivo* și răspunsul de proliferare a limfocitelor *in vitro*. Cu toate acestea, genisteina poate spori răspunsul citotoxic mediat de celulele NK și citotoxice și producția de citokine din celulele T. Astfel, efectul genisteinei asupra imunității este dependent de celulele imune. Datorită efectului său asupra funcției imune, genisteina a fost utilizată pentru tratamentul bolilor imune la modelele animale. S-a constatat că genisteina inhibă răspunsurile inflamatorii alergice (Sakai și colab., 2008). Mai multe studii epidemiologice sugerează că consumul de alimente tradiționale din soia care conțin izoflavone este asociat cu o prevalență redusă a tulburărilor cronice de

sănătate. Cu toate acestea, acțiunea terapeutică potențială a izoflavonelor asupra imunodeficiențelor umane necesită o validare suplimentară (Masilamani și colab., 2012).

9. Fitoestrogenii și cancerul

Transformarea malignă a celulelor sănătoase și tumorigeneza pot fi asociate cu mutageneza crescută a ADN-ului, proliferarea celulară, vascularizația țesuturilor, scăderea apoptozei, răspunsul imun și alte procese ale căror control poate fi al estrogenilor (Viedma-Rodríguez și colab., 2014). Aceste procese ar putea fi afectate de fitoestrogeni prin intermediul mecanismelor dependente și independente de receptorul estrogen. Au fost raportate efectele antioxidante, antimutagenice, antiproliferative, antiangiogene, anticanceroase generale ale unui număr de fitoestrogeni produse de legume, soia, ceai verde etc (Rietjens și colab., 2013).

Consumul tradițional de produse din soia este considerat ca o cauză a incidenței mai mici a cancerelor de sân și de prostată în China și Japonia față de Statele Unite și țările europene. Capacitatea genisteinei de soia de a inhiba carcinogeneza a fost demonstrată în modele animale. Există tot mai multe dovezi experimentale care arată inhibarea celulelor canceroase umane de către genisteină prin modularea genelor care sunt legate de controlul ciclului celular și de apoptoză. Mai mult, s-a constatat că genisteina are proprietăți antioxidante și s-a dovedit a fi un puternic inhibitor al angiogenezei și metastazelor. Atât studiile in vivo, cât și cele in vitro au arătat că genisteina ar putea fi un reactiv promițător pentru chimioprevenția și/sau tratamentul cancerului (Sarkar și colab., 2003).

Unele studii pe termen lung au arătat beneficii potențiale raportate la izoflavone de soia pentru prevenirea cancerului de colon (Branca și colab., 2005), endometrial și ovarian (Eden și colab., 2012). Dimpotrivă, studiile epidemiologice privind cancerul de sân au generat dovezi contradictorii cu privire la efectele chimioprevenitoare ale izoflavonelor de soia. Unele studii nu au arătat nicio asociere între aportul de fitoestrogen și riscul de cancer mamar (Bedell și colab., 2012). Unii specialiști (Andres și colab., 2011) nu recomandă soia sau trifoiul roșu ca sursă de izoflavone pentru a preveni cancerul de sân.

Bărbații pot beneficia de aportul de izoflavone de soia în ceea ce privește reducerea riscului de cancer de prostată (Andres și colab., 2011; van Die și colab., 2013).

Există dovezi cu privire la activitatea anticancerigenă a enterodiolului și enterolactonei care rezultă din lignanii din semințe. Cercetările biomedicale bazate pe dovezi asupra diferitelor modele în carcinogeneza experimentală, asupra celulelor tumorale in vitro, în studiile clinice la pacienți cu tumori

hormonodependente și, în cele din urmă, studiile epidemiologice, au dovedit activitatea anticarcinogenă a componentelor antioxidantului semințelor de in și validitatea recomandărilor pentru utilizarea lor atât preventivă, cât și curativă în tumorile dependente de hormoni (Martinchik și colab., 2012).

10. Fitoestrogenii și comportamentul.

Unele cercetări au relevat că aportul de izoflavonă poate suprima comportamentul sexual al femelelor la șobolani. Administrarea unui supliment de fitoestrogen preparat comercial la șobolani femele adulte, la o doză care are ca rezultat niveluri serice între cele observate la adulții occidentali și asiatici (umani), induse cu tamoxifen (Patisaul și colab., 2004). Grupul tratat suplimentar a prezentat comportamente proceptiv semnificativ mai puține decât grupul tratat cu tamoxifen, demonstrând potențialul izoflavonelor din soia de a suprima motivația sexuală. În mod curios, administrarea de genisteină singură nu a recapitulat aceste efecte asupra comportamentului sexual (Patisaul și colab., 2002), sugerând că un compus sau un amestec de compuși, altul decât genisteina, a fost responsabil pentru comportamentul sexual suprimat.

Pot fi afectate și alte comportamente, inclusiv comportamente sociale, agresive și legate de anxietate. S-au raportat creșteri ale agresivității și niveluri de testosteron circulante la hamsterii masculi menținuti timp de 5 săptămâni în dieta Purina 5001 bogată în soia comparativ cu animalele de control care au primit o dietă fără soia (Moore și colab., 2004). Animalele din dieta bogată în fitoestrogeni au avut, de asemenea, o expresie mai mică a receptorului de vasopresină (V1a) în septul lateral, dar o expresie mai mare a V1a în hipotalamusul lateral, indicând faptul că comportamentul modificat ar putea rezulta din modificări în căile de semnalizare a vasopresinei. În mod similar, șobolanii masculi menținuti pe o dietă conținând 150 μg/g de genisteină și daidzeină au prezentat anxietate crescută și niveluri crescute de vasopresină plasmatică și corticosteron induse de stres (Hartley și colab., 2003). Vasopresina hipotalamică crescută a fost, de asemenea, raportată la șobolanii hrăniți cu o dietă care conținea 1250 ppm de genisteină pe toată durata vieții (Scallet și colab., 2003). Efectele anxiolitice ale dietelor bogate în fitoestrogen au fost raportate și la șobolanii masculi și femele intacti gonadici expuși pe întreaga durată a vieții, dar nu și atunci când sunt administrați scurt la vârsta adultă (Lephart și colab., 2002). Aportul de fitoestrogen poate afecta și comportamentul la primătele neumane. Maimuțele masculine hrănite cu izolat de proteine din soia care conține 1,88 mg izoflavone/g proteină pe parcursul a 18 luni au demonstrat frecvențe mai mari de comportamente agresive intense (67% mai mari) și supuse (203% mai mari), precum și o proporție scăzută de

timp (68% reducere) petrecut în contact fizic cu alte maimuțe (Simon și colab., 2004).

11. Dovezi ale perturbării endocrine în timpul dezvoltării

O posibilitate de îngrijorare poate fi dată de faptul că fitoestrogenii pot interfera cu rolul organizațional al estrogenilor în creierul în curs de dezvoltare și în sistemul de reproducere. Indiferent de modelul animal utilizat, manipularea estrogenului în timpul ferestrelor critice specifice de dezvoltare pe parcursul gestației și a copilăriei timpurii, conduce la o multitudine de rezultate negative asupra sănătății, inclusiv malformații în ovar, uter, glanda mamară și prostată, pubertate timpurie, fertilitate redusă, perturbarea organizării creierului și cancerul tractului reproductiv (Crain și colab., 2008). Aceste efecte reflectă unele tendințe foarte deranjante de sănătate publică în țările occidentale. De exemplu, în Statele Unite și Europa, vârsta mediană la menarhă, prima dezvoltare a sânilor și precocitatea sexuală au avansat constant, în special în rândul populațiilor minoritare. Tendințe similare au fost documentate în rândul copiilor adoptați din țările în curs de dezvoltare de către părinții occidentali (Aksglaede și colab., 2009). Există indicii că fecunditatea feminină este în scădere, chiar și în rândul femeilor tinere, deși rata și gradul în care acest lucru se întâmplă, a fost dificil de cuantificat. La bărbați, numărul spermatozoizilor din Statele Unite și Europa pare să fi scăzut cu aproximativ jumătate în ultimii 70 de ani (Swan și colab., 2000). În Danemarca, se estimează că peste 10% dintre bărbați au număr de spermatozoizi în intervalul infertil și până la 30% se află în intervalul subfertil (Joensen și colab., 2008). Ratele de cancer testicular par, de asemenea, să crească. Un alt studiu a arătat că băieții născuți de mame vegetariene au avut o incidență crescută a hipospadiasului (malformația organelor genitale externe masculine) (North și colab., 2000) sugerând că componentele dietetice (poate fitoestrogeni) traversează placentă și provoacă efecte adverse asupra fătului în curs de dezvoltare. Cauzele acestor tendințe de sănătate a reproducerii sunt probabil complexe și polifactoriale, dar rapiditatea creșterii tulburărilor de reproducere și de comportament sugerează o componentă de perturbare endocrină a mediului (Massart și colab., 2006).

12. Formule pentru sugari pe bază de soia

Izoflavonele pot trece de la mamă la făt prin placentă și au fost găsite în sângele cordonului ombilical uman și în lichidul amniotic, la niveluri comparabile cu concentrațiile observate în plasma maternă, indicând faptul că este posibilă expunerea fetală (Adlercreutz și colab., 1999). Cu toate acestea, aceste niveluri sunt considerabil mai scăzute decât nivelurile sanguine la sugarii hrăniți exclusiv cu formulă de soia. Dezvoltat inițial ca alternativă la

formulele de lapte bovin pentru bebelușii cu alergii la lapte, utilizarea formulelor pentru sugari din soia în SUA a crescut constant în popularitate. Se estimează că aproximativ un milion de sugari în fiecare an, sunt crescuți pe baza formulei de soia, în mare parte datorită beneficiilor percepute pentru sănătate sau pentru menținerea unui stil de viață vegetarian, mai degrabă decât preocupărilor legate de alergiile la laptele de vacă, colici sau alte probleme de sănătate (Barrett și colab., 2006).

Conținutul total de izoflavonă din formula pentru sugari din soia variază foarte mult din cauza diferențelor de mediu și genetice dintre loturi și surse, dar este în mod constant mai mare decât în majoritatea celorlalte surse de hrană (Johns și colab., 2003). Sugarii cu formula de soia consumă aproximativ 6-9 mg de izoflavone pe kg de greutate corporală pe zi, o cantitate, atunci când este ajustată în funcție de greutatea corporală, care este de până la șapte ori mai mare decât pentru adulții care respectă ghidul FDA privind consumul de soia sau asiaticii care consumă o dietă tradițională pe bază de soia (0,3-1,2 mg/kg pe zi) (Franke și colab., 1998). S-a crezut inițial că, deoarece tractul gastrointestinal al sugarilor este nedezvoltat în comparație cu adulții, aceștia nu ar putea absorbi complet izoflavonele. Cu toate acestea, cel puțin un studiu raportează că sugarii de până la 4 săptămâni pot digera, absorbi și excreta izoflavone la fel de eficient ca adulții (Irvine și colab., 1998). Nivelurile plasmatice de izoflavonă sunt cu un ordin de mărime mai mare la sugari decât la adulți, chiar și atunci când nivelurile de aport sunt similare (Setchell și colab., 1998). Sugarii hrăniți cu formulă de soia au concentrații circulante de fitoestrogeni de aproximativ 1000 ng/ml, de 13.000–22000 de ori mai mari decât propriile niveluri de estrogen endogen, de 50–100 de ori mai mare decât nivelurile de estradiol la femeile gravide și de 3000 de ori mai mari decât nivelurile de estradiol la ovulație (Badger și colab., 2002). Aceste niveluri sanguine sunt suficient de ridicate pentru a produce multe dintre efectele fiziologice observate la animalele de laborator și la adulții umani. În plus, acestea sunt cu cel puțin un nivel de magnitudine mai mare decât cele raportate pentru alți perturbatori endocrini, inclusiv BPA și ftalați (Crain și colab., 2008). Un studiu prospectiv a arătat că sugarii de sex feminin hrăniți pe bază de formule de soia, prezintă epiteliu vaginal estrogenizat în momentele în care omologii lor cu hrană la sân sau cu formulă pe bază de vacă nu au făcut-o, sugerând activitate estrogenică a formulei pentru sugari din soia (Bernbaum și colab., 2008).

13. Considerații generale asupra substanțelor asemănătoare hormonilor în alimente

Fitoestrogenii joacă un rol în dezvoltarea normală a plantei și, în unele cazuri, ca agenți de protecție împotriva factorilor de stres din mediul înconjurător.

Nivelurile raportate de hormoni și substanțe asemănătoare hormonilor din alimente variază foarte mult în literatura de specialitate și sunt probabil afectate de producția endogenă și metodologia de testare, ceea ce face dificilă compararea nivelurilor dintre sursele de hrană din diverse publicații.

Nucile și semințele oleaginoase conțin cei mai mulți fitoestrogeni din dieta occidentală. Produse din soia, cereale și pâine, leguminoase, produse din carne, alimente procesate care conțin soia, legume, fructe, băuturi alcoolice și nealcoolice sunt, de asemenea, surse. Dintre fitoestrogeni specifici, soia și produsele din soia, urmate de leguminoase, conțin cele mai mari concentrații de izoflavone, în timp ce lignanii sunt sursele primare de fitoestrogeni care se găsesc în nuci și semințe oleaginoase. Lignanii se găsesc și în cereale, fructe și legume, iar coumestanol se găsește în mazăre, fasole, lucernă și trifoi (Thompson și colab., 2006) După cum s-a menționat, conținutul de fitoestrogeni variază semnificativ între alimente și în același grup de alimente, în funcție de creștere, condițiile de mediu și metode de procesare.

Este disponibilă o literatură limitată, privind asociațiile dintre aportul de estrogeni din alimentele de origine animală și sănătate. Conținutul global de hormoni al alimentelor este neglijabil în comparație cu cantitățile raportate a fi produse în organism; de exemplu, conform unui studiu, se estimează că aportul a trei porții/zi de lapte conține aproximativ 0,01-0,1% din producția zilnică totală de estrogeni la femei (Macrina și colab., 2012). Este important de reținut că producția zilnică totală a acestor hormoni este mult mai mare decât nivelurile circulante. De exemplu, un studiu a raportat că producția zilnică de testosteron este de 9110 ± 1110 mg/zi la bărbații tineri, sănătoși, albi și 7220 ± 1150 mg/zi la bărbații tineri, sănătoși, asiatici; cu toate acestea, concentrațiile circulante din același set de subiecți au variat de la 0,003 mg/ml până la 0,010 mg/ml. Hormonii steroizi sunt în mod constant produși și metabolizați și există variații semnificative în producția și ratele metabolice și nivelurile circulante în cadrul fiecărei persoane. Fluctuațiile episodice, ritmul zilnic zilnic, faza ciclului menstrual, vârsta, somnul, bolile și activitatea fizică sunt doar câțiva dintre factorii care afectează nivelurile (Stanczyk și colab., 2009). Fitoestrogenii pot fi prezenți în alimente în cantități mult mai mari, de sute până la mii de ori față de concentrațiile de estrogeni endogeni, dar acestea sunt semnificativ mai puțin puternice decât estrogenii produși endogen (Messina și colab., 2016).

Anumiți hormoni exogeni pot stimula producția de lapte și/sau carne la animale. Acești hormoni sunt furnizați animalului în scopul producției de alimente. De exemplu, hormonul recombinant de creștere a bovinelor (rBST) poate fi utilizat pentru a crește producția de lapte (Malekinejad și colab., 2015). În cazul rBST, FDA a aprobat utilizarea pentru producția de lapte după ce a examinat critic siguranța laptelui de la vacile tratate și a confirmat că medicamentul nu dăunează animalelor tratate sau mediului. Cercetările arată că administrarea rBST la vaci nu modifică compoziția laptelui sau calitatea nutrițională (Vicini și colab., 2008). Mai mult, deoarece rBST este o proteină, consumul său are loc ca orice altă proteină ingerată: este degradată în constituenții săi de aminoacizi, devine inactiv și suferă procese regulate de absorbție și / sau metabolizare a azotului.

În cazul producției de carne, estradiolul, testosteronul și progesteronul pot fi administrate bovinelor de carne în hrana lor pentru a grăbi creșterea și dezvoltarea. La fel ca în cazul producției de lapte, există reguli de siguranță stricte și niveluri de utilizare pentru acești hormoni la bovine pentru producția de carne (Joint și colab., 2000). Consumul sigur al acestor hormoni este de 1% sau mai mică decât cea mai mică cantitate produsă de corpul uman în fiecare zi, o limită de siguranță mult mai mare decât 0,01% și 0,06% pe care trei porții de lapte îl asigură producției zilnice de estrogen la femei și, respectiv, la băieții prepubertali (Macrina și colab., 2012). S-a stabilit un aport zilnic acceptabil de 0-50 ng/kg greutate corporală pe baza evaluării studiilor științifice; acest interval a fost stabilit cu doi factori de siguranță de 10 ori pentru a ține cont atât de variațiile individuale, cât și de limitele suplimentare de siguranță pentru populațiile sensibile (Joint și colab., 2000). Astfel, conform ghidurilor FAO/OMS, un individ de 70 kg poate consuma până la 3,5 μg/zi estrogen și încă nu atinge aportul zilnic acceptabil stabilit. Estimările arată până la 0,411 μg/zi aport de estrogen după o dietă de 2000 kcal. De asemenea, potrivit OMS (Joint și colab., 2000) „*Oamenii nu sunt expuși riscului de a mânca alimente de la animale tratate cu aceste medicamente (hormoni steroizi), deoarece cantitatea de hormon suplimentar după tratamentul medicamentos este foarte mică în comparație cu numărul de hormoni naturali care se găsesc în mod normal în carnea animalelor netratate și că sunt produse în mod natural în corpul uman.*”

Concluzii

Cunoștințele disponibile sugerează că fitoestrogenii pot afecta o serie de procese fiziologice și patologice legate de reproducere, remodelare osoasă, piele, sisteme cardiovasculare, nervoase, imune și metabolism. Datorită acestor efecte, fitoestrogenii și dieta care conține fitoestrogeni pot fi utili pentru

prevenirea și tratamentul simptomelor menopauzei, îmbătrânirii pielii, osteoporozei, cancerului, bolilor cardiovasculare, neurodegenerative, imune și metabolice. Mai mult, în ciuda progreselor mari în studiul și aplicarea fitoestrogenilor, o serie de probleme sunt încă păstrate, atât în înțelegerea mecanismelor acțiunii lor, cât și în aplicarea lor practică.

- Prima problemă constă în a înțelege și a distinge numeroasele mecanisme de acțiune asupra fitoestrogenilor asupra proceselor fiziologice și patologice și a relațiilor lor funcționale.
- A doua problemă majoră este discrepanța dintre rezultatele studiilor experimentale și datele din studiile clinice.
- A treia problemă este găsirea unei surse adecvate de fitoestrogeni pentru aplicații practice.

Întrebarea dacă fitoestrogenii sunt sau nu benefici sau dăunători sănătății umane, este încă nerezolvată. Răspunsul este probabil complex și poate depinde de vârstă, starea de sănătate și chiar prezența sau absența microflorei intestinale specifice. În general, dovezile disponibile pentru o asociere între fitoestrogeni dietetici și biomarkeri endocrini sunt neconcludente. Disparitatea rezultatelor se poate datora diferențelor în tipul și concentrația compușilor administrați, care ar putea influența biodisponibilitatea fitoestrogenilor și, în consecință, efectele asupra funcțiilor hormonale. De asemenea, în timp ce majoritatea studiilor analizează hormonii circulanți, alții raportează excreția urinară a metabolizilor. Există o nevoie clară de alte studii atent concepute pentru a elucida efectele consumului de fitoestrogeni.

Bibliografie selectivă

- Adams NR, 1995. Organizational and activational effects of phytoestrogens on the reproductive tract of the ewe. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*; 208:87–91.
- Adewale HB, Jefferson WN, Newbold RR, Patisaul HB, 2009. Neonatal Bisphenol-A exposure alters rat reproductive development and ovarian morphology without impairing activation of gonadotropin-releasing hormone neurons. *Biol. Reprod.*
- Adgent, M.A.; Umbach, D.M.; Zemel, B.S.; Kelly, A.; Schall, J.I.; Ford, E.G.; James, K.; Darge, K.; Botelho, J.C.; Vesper, H.W.; et al, 2018. A Longitudinal Study of Estrogen-Responsive Tissues and Hormone Concentrations in Infants Fed Soy Formula. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 103, 1899–1909. [CrossRef] [PubMed]
- Adlercreutz H, Fotsis T, Watanabe S, Lampe J, Wahala K, Makela T, Hase T, 1994. Determination of flavonoids and isoflavonoids in plasma by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Cancer Detect Prev*; 18:259–271.
- Adlercreutz H, Mazur W, 1997. Phyto-estrogens and western diseases. *Ann. Med.*; 29:95–120.
- Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Höckersted K, Hämäläinen EK, Wähälä K, Mäkelä T, Hase T, 1992. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 41:331–337.
- Adlercreutz H, Yamada T, Wahala K, Watanabe S. Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1999;180:737–743.
- Agarwal R, 2000. Cell signaling and regulators of cell cycle as molecular targets for prostate cancer prevention by dietary agents. *Biochem. Pharmacol.*; 60:1051–1059.
- Aksglaede L, Sorensen K, Petersen JH, Skakkebaek NE, Juul A, 2009. Recent decline in age at breast development: the Copenhagen puberty study. *Pediatrics*; 123:e932–e939.
- Almășan A-L, Stroe M.M., Ianovici N. 2021. Considerations regarding the anthocyanins in plant and human life. *BIOSTUDENT*, vol. 4 (1), pp. 5-24
- Almeida, M.; Laurent, M.R.; Dubois, V.; Claessens, F.; O'Brien, C.A.; Bouillon, R.; Vanderschueren, D.; Manolagas, S.C., 2017. Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology. *Physiol. Rev.*, 97, 135–187.

- Amanat, S.; Eftekhari, M.H.; Fararouei, M.; Bagheri Lankarani, K.; Massoumi, S.J, 2018. Genistein supplementation improves insulin resistance and inflammatory state in non-alcoholic fatty liver patients: A randomized, controlled trial. *Clin. Nutr.* 37, 1210–1215.
- Andres S., Abraham, K., Appel, KE., Lampen, A., 2011. Risks and benefits of dietary isoflavones for cancer. *Crit. Rev. Toxicol.* 41, 463–506.
- Applegate, C.C.; Rowles, J.L.; Ranard, K.M.; Jeon, S.; Erdman, J.W, 2018. Soy consumption and the risk of prostate cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 10, 40.
- Arjmandi, B.H.; Khalil, D.A.; Smith, B.J.; Lucas, E.A.; Juma, S.; Payton, M.E.; Wild, R.A, 2003. Soy protein has a greater effect on bone in postmenopausal women not on hormone replacement therapy, as evidenced by reducing bone resorption and urinary calcium excretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 88, 1048–1054.
- Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA, 2004. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial [ISRCTN42940165]. *Breast Cancer Res*; 6:R170–R179.
- Atteritano, M.; Marini, H.; Minutoli, L.; Polito, F.; Bitto, A.; Altavilla, D.; Mazzaferro, S.; D’Anna, R.; Cannata, M.L.; Gaudio, A. 2007; et al. Effects of the phytoestrogen genistein on some predictors of cardiovascular risk in osteopenic, postmenopausal women: A two-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92, 3068–3075.
- Axelson M, Sjoval J, Gustafsson BE, Setchell KD, 1984. Soya - a dietary source of the non-steroidal oestrogen equol in man and animals. *J. Endocrinol.*; 102:49–56.
- Badger TM, Gilchrist JM, Pivik RT, Andres A, Shankar K, Chen JR, Ronis MJ, 2009. The health implications of soy infant formula. *Am. J. Clin. Nutr.*; 89:1668S–1672S.
- Badger TM, Ronis MJ, Hakkak R, Rowlands JC, Korourian S, 2002. The health consequences of early soy consumption. *J. Nutr.*; 132:559S–565S.
- Bahamonde, M.; Misra, M, 2020. Potential applications for rhIGF-I: Bone disease and IGF1. *Growth Horm. IGF Res.* 52, 101317.
- Barrett JR, 2006. The science of soy: what do we really know? *Environ Health Perspect.*; 114:A352–A358.
- Basaria, S.; Wisniewski, A.; Dupree, K.; Bruno, T.; Song, M.; Yao, F.; Ojumu, A.; John, M.; Dobs, 2009. A.S. Effect of High-Dose Isoflavones on Cognition, Quality of life, Androgens, and Lipoprotein in Post-Menopausal Women. *J. Endocrinol. Investig.* 32, 150–155.
- Bateman HL, Patisaul HB, 2008. Disrupted female reproductive physiology following neonatal exposure to phytoestrogens or estrogen specific ligands is associated with decreased GnRH activation and kisspeptin fiber density in the hypothalamus. *Neurotoxicology.*; 29:988–997.
- Baulieu EE, 1996. Dehydroepiandrosterone (DHEA): a fountain of youth? *J Clin Endocrinol Metab*; 81: 3147–3151.
- Baur JA, Pearson KJ, Price NL, Jamieson HA, Lerin C, Kalra A, Prabhu VV, Allard JS, Lopez-Lluch G, Lewis K, Pistell PJ, Poosala S, Becker KG, Boss O, Gwinn D, Wang M, Ramaswamy S, Fishbein KW, Spencer RG, Lakatta EG, Le Couteur D, Shaw RJ, Navas P, Puigserver P, Ingram DK, de Cabo DK, Sinclair DA, 2006. Resveratrol improves health and survival of mice on a high-calorie diet. *Nature*; 444:337–342.
- Beaton LK, McVeigh BL, Dillingham BL, et al, 2010. Soy protein isolates of varying isoflavone content do not adversely affect semen quality in healthy young men. *Fertil Steril*; 94: 1717–1722.
- Bedell S., Nachtigall, M., Naftolin, F., 2012. The pros and cons of plant estrogens for menopause. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* (doi:pii: S0960-0760(12)00256-7. 10.1016/j.jsbmb.2012.12.004.
- Behloul N., Wu, G., 2013. Genistein: a promising therapeutic agent for obesity and diabetes treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 698, 31–38.
- Bennetau-Pelissero, 2016. C. Risks and benefits of phytoestrogens: Where are we now. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care*, 19, 477–483.
- Bennetts HHW, Underwood EEJ, 1951. The oestrogenic effects of subterranean clover (*trifolium subterraneum*); uterine maintenance in the ovariectomised ewe on clover grazing. *Aust. J. Exp. Biol. Med. Sci.*; 29:249–253.
- Beral V, 2003. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.*; 362:419–427.
- Bernbaum JC, Umbach DM, Ragan NB, Ballard JL, Archer JI, Schmidt-Davis H, Rogan WJ, 2008. Pilot studies of estrogen-related physical findings in infants. *Environ. Health Perspect.*; 116:416–420. [PubMed: 18335112]
- Bosland, 2000. M.C. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 2000, 39–66.
- Bourque M., Dluzen, DE., Di Paolo, T., 2012. Signaling pathways mediating the neuroprotective effects of sex steroids and SERMs in Parkinson's disease. *Front. Böttner Böttner M., Thelen P., Jarry H.* 2013. Estrogen receptor beta: Tissue distribution and the still largely enigmatic physiological function. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* pii: S0960-0760(13)00052-6. 10.1016/j.jsbmb.2013.03.003. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 23523517.
- Boutin JA, 1994. Minireview - Tyrosine protein kinase inhibition and cancer. *Int. J. Biochem. Cell Biol.*; 26:1203–1226.
- Branca F., Lorenzetti, S., 2005. Health effects of phytoestrogens. *Forum Nutr.* 57, 100–111.
- Braxas H, Rafraf M, Hasanabad SK, et al, 2019. Effectiveness of genistein supplementation on metabolic factors and antioxidant status in postmenopausal women with type 2 diabetes mellitus. *Can J Diabetes*; 43: 490–497.

- Braxas, H.; Rafraf, M.; Karimi Hasanabad, S.; Asghari Jafarabadi, M, 2019. Effectiveness of Genistein Supplementation on Metabolic Factors and Antioxidant Status in Postmenopausal Women with Type 2 Diabetes Mellitus. *Can. J. Diabetes*, 43, 490–497.
- Brooks, J.D.; Ward, W.E.; Lewis, J.E.; Hilditch, J.; Nickell, L.; Wong, E.; Thompson, L.U, 2004. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy 1-3. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79, 318–325.
- Brown, B.D.; Thomas, W.; Hutchins, A.; Martini, M.C.; Slavin, J.L, 2002. Types of dietary fat and soy minimally affect hormones and biomarkers associated with breast cancer risk in premenopausal women. *Nutr. Cancer*, 43, 22–30.
- Bylund, A.; Lundin, E.; Zhang, J.X.; Nordin, A.; Kaaks, R.; Stenman, U.H.; Åman, P.; Adlercreutz, H.; Nilsson, T.K.; Hallmans, G.; et al, 2003. Randomised controlled short-term intervention pilot study on rye bran bread in prostate cancer. *Eur. J. Cancer Prev.*, 12, 407–415.
- Campbell, M.J.; Woodside, J.V.; Honour, J.W.; Morton, M.S.; Leatham, A.J.C, 2004. Effect of red clover-derived isoflavone supplementation on insulin-like growth factor, lipid and antioxidant status in healthy female volunteers: A pilot study. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 58, 173–179.
- Cao Y, Calafat AM, Doerge DR, Umbach DM, Bernbaum JC, Twaddle NC, Ye X, Rogan WJ, 2009. Isoflavones in urine, saliva, and blood of infants: data from a pilot study on the estrogenic activity of soy formula. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.*; 19:223–234.
- Cassidy A, Albertazzi P, Lise Nielsen I, Hall W, Williamson G, Tetens I, Atkins S, Cross H, Manios Y, Wolk A, Steiner C, Branca F, 2006. Critical review of health effects of soyabean phyto-oestrogens in postmenopausal women. *Proc. Nutr. Soc.*; 65:76–92.
- Cassidy A., 2003. Potential risks and benefits of phytoestrogen-rich diets. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 73, 120–126.
- Cassidy, A.; Bingham, S.; Setchell, K. Biological effects of isoflavones in young women: Importance of the chemical composition of soyabean products. *Br. J. Nutr.* 1995, 74, 587–601. [CrossRef] [PubMed]
- Cave N.J., Backus, R.C., Marks, S.L., Klasing, K.C., 2007. Oestradiol, but not genistein, inhibits the rise in food intake following gonadectomy in cats, but genistein is associated with an increase in lean body mass. *J. Anim. Physiol. Anim. Nutr. (Berl)* 91, 400–410.
- Cederroth C.R., Auger, J., Zimmermann, C., Eustache, F., Nef, S., 2010. Soy, phyto- oestrogens and male reproductive function: a review. *Int. J. Androl.* 33, 304–316.
- Cederroth CR, Auger J, Zimmermann C, Eustache F, Nef S, 2009. Soy, phytoestrogens and male reproductive function: a review. *Int. J. Androl.*
- Cederroth J., Leung, Y., Wang, M., Chang, R.C., 2012. Nutraceuticals and their preventive or potential therapeutic value in Parkinson's disease. *Nutr. Rev.* 70, 373–386.
- Chandrareddy A, Muneyirci-Delale O, McFarlane SI, Murad OM, 2008. Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. *Complement Ther. Clin. Pract.*; 14:132–135.
- Chang EC, Frasier J, Komm B, Katzenellenbogen BS, 2006. Impact of estrogen receptor beta on gene networks regulated by estrogen receptor alpha in breast cancer cells. *Endocrinology*; 147:4831–4842.
- Chang HC, Churchwell MI, Delclos KB, Newbold RR, Doerge DR, 2000. Mass spectrometric determination of genistein tissue distribution in diet-exposed Sprague-Dawley rats. *J. Nutr.*; 130:1963–1970.
- Charles, C.; Yuskavage, J.; Carlson, O.; John, M.; Tagalicud, A.S.; Maggio, M.; Muller, D.C.; Egan, J.; Basaria, 2009. S. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. *Menopause*, 16, 395–400.
- Chen A, Rogan WJ, 2004. Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. *Annu. Rev. Nutr.* ; 24:33–54.
- Chen M, Rao Y, Zheng Y, et al, 2014. Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies. *PLoS One*; 9: e89288.
- Chen S, Kao YC, Laughton CA, 1997. Binding characteristics of aromatase inhibitors and phytoestrogens to human aromatase. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 61:107–115.
- Chiang, S.S.; Pan, T.M, 2013. Beneficial effects of phytoestrogens and their metabolites produced by intestinal microflora on bone health. *Appl. Microbiol. Biotechnol.*, 97, 1489–1500.
- Chiechi, L.M.; Secreto, G.; D'Amore, M.; Fanelli, M.; Venturelli, E.; Cantatore, F.; Valerio, T.; Laselva, G.; Loizzi, P, 2002. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: The Menfis randomized trial. *Maturitas*, 42, 295–300.
- Chua LS., Lee, SY., Abdullah, N., Sarmidi, MR., 2012. Review on *Labisia pumila* (Kacip Fatimah): bioactive phytochemicals and skin collagen synthesis promoting herb. *Fitoterapia* 83, 1322–1335.
- Chun OK, Chung SJ, Song WO, 2009. Urinary isoflavones and their metabolites validate the dietary isoflavone intake in US adults. *J. Am. Diet Assoc.*; 109:245–254.
- Clarkson J, d'Anglemont de Tassigny X, Moreno AS, Colledge WH, Herbison AE, 2008. Kisspeptin-GPR54 signaling is essential for proovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge. *J. Neurosci.*; 28:8691–8697.
- Conrad, S.C.; Chiu, H.; Silverman, B.L, 2004. Soy formula complicates management of congenital hypothyroidism. *Arch. Dis. Child.* 2004, 89, 37–40.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Cooke B, Hegstrom CD, Villeneuve LS, Breedlove SM, 1998. Sexual differentiation of the vertebrate brain: principles and mechanisms. *Front. Neuroendocrinol.*; 19:323–362.
- Cooke GM, 2006. A review of the animal models used to investigate the health benefits of soyisoflavones. *J.AOAC Int.*; 89:1215–1227.
- Courant F, Antignac JP, Maume D, et al, 2007. Determination of naturally occurring oestrogens and androgens in retail samples of milk and eggs. *Food Addit Contam*; 24: 1358–1366.
- Crain DA, Janssen SJ, Edwards TM, Heindel J, Ho SM, Hunt P, Iguchi T, Juul A, McLachlan JA, Schwartz J, Skakkebaek N, Soto AM, Swan S, Walker C, Woodruff TK, Woodruff TJ, Giudice LC, Guillette LJ Jr, 2008. Female reproductive disorders: the roles of endocrine-disrupting compounds and developmental timing. *Fertil. Steril.*; 90:911–940.
- Crisafulli, A.; Altavilla, D.; Marini, H.; Bitto, A.; Cucinotta, D.; Frisina, N.; Corrado, F.; D'Anna, R.; Squadrito, G.; Adamo, E.B.; et al, 2005. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause*, 12, 186–192.
- D'Aloisio AA, Baird DD, DeRoo LA, Sandler DP, 2009. Association of intrauterine and early life exposures with diagnosis of uterine leiomyomata by age 35 in the sister study. *Environ. Health Perspect.*
- Daily JW, Ko BS, Ryuk J, et al, 2019. Equol decreases hot flashes in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Med Food*; 22: 127–139.
- Dalais, F.S.; Meliala, A.; Wattanapenpaiboon, N.; Frydenberg, M.; Suter, D.A.I.; Thomson, W.K.; Wahlqvist, M.L, 2004. Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urology*, 64, 510–515.
- Davis EC, Shryne JE, Gorski RA, 1996. Structural sexual dimorphisms in the anteroventral periventricular nucleus of the rat hypothalamus are sensitive to gonadal steroids perinatally, but develop peripubertally. *Neuroendocrinology*; 63:142–148.
- De Pascual-Teresa, S.; Hallund, J.; Talbot, D.; Schroot, J.; Williams, C.M.; Bugel, S.; Cassidy, A, 2006. Absorption of isoflavones in humans: Effects of food matrix and processing. *J. Nutr. Biochem.* 2006, 17, 257–264.
- Dechaud H, Ravard C, Claustrat F, Brac de la Perriere A, 1999. Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). *Steroids*; 64:328–334.
- Degen GH, Janning P, Diel P, Bolt HM, 2002. Estrogenic isoflavones in rodent diets. *Toxicol. Lett.*; 128:145–157.
- Delclos KB, Newbold R, 2007. NTP toxicity report of reproductive dose range-finding study of genistein (CAS No. 446-72-0) administered in feed to Sprague-Dawley rats. *Toxicol. Rep. Ser. 1-C2.*
- Demonty I, Lamarche B, Jones PJ, 2003. Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. *Nutr. Rev.*; 61:189–203.
- Desmawati, D.; Sulastris, D, 2019. Phytoestrogens and Their Health Effect. *Maced. J. Med. Sci.* 2019, 7, 495–499. [CrossRef]
- Di Donato, M.; Giovannelli, P.; Cemerla, G.; Di Santi, A.; Marino, I.; Bilancio, A.; Galasso, G.; Auricchio, F.; Migliaccio, A.; Castoria, G, 2015. Non-genomic androgen action regulates proliferative/migratory signaling in stromal cells. *Front. Endocrinol.*, 5, 225. [CrossRef]
- Di Gioia F and Petropoulos SA, 2019. Phytoestrogens, phytosteroids and saponins in vegetables: biosynthesis, functions, health effects and practical applications. *Adv Food Nutr Res*; 90: 351–421.
- Divi RL, Chang HC, Doerge DR, 1997. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem. Pharmacol.*; 54:1087–1096.
- Dodds EC, Goldberg L, Larson W, Robinson R, 1938. Estrogenic activity of certain synthetic compounds. *Nature*; 141:247.
- Dodge JA, Glasebrook AL, Magee DE, Phillips DL, Sato M, Short LL, Bryant HU, 1996. Environmental estrogens: effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 59:155–161.
- Doerge DR, Churchwell MI, Chang HC, Newbold RR, Delclos KB, 2001. Placental transfer of the soy isoflavone genistein following dietary and gavage administration to Sprague Dawley rats. *Reprod. Toxicol.*; 15:105–110.
- Doerge DR, Twaddle NC, Banks EP, Jefferson WN, Newbold RR, 2002. Pharmacokinetic analysis in serum of genistein administered subcutaneously to neonatal mice. *Cancer Lett.*; 184:21–27.
- Doerge DR, Twaddle NC, Churchwell MI, Newbold RR, Delclos KB, 2006. Lactational transfer of the soy isoflavone, genistein, in Sprague-Dawley rats consuming dietary genistein. *Reprod. Toxicol.*; 21:307–312.
- Draganidis D, Karagounis LG, Athanailidis I, et al, 2016. Inflammation and skeletal muscle: can protein intake make a difference? *J Nutr* 2016; 146: 1940–1952.
- Drake, M.T.; Clarke, B.L.; Lewiecki, E.M, 2015. The Pathophysiology and Treatment of Osteoporosis. *Clin. Ther.* 2015, 37, 1837–1850.
- Draper CR, Edel MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GG, Prince RL, 1997. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *J. Nutr.*; 127:1795–1799.
- Drummond A, Fuller P, 2009. The importance of ER(β) signalling in ovarian function. *J. Endocrinol.*
- Duncan AM, Merz BE, Xu X, Nagel TC, Phipps WR, Kurzer MS, 1999. Soy isoflavones exert modest hormonal effects in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 84:192–197.
- Duncan, A.M.; Merz, B.E.; Xu, X.; Nagel, T.C.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S, 1999. Soy Isoflavones Exert Modest Hormonal Effects in Premenopausal Women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 84, 192–197.

- Duncan, A.M.; Merz-Demlow, B.E.; Xu, X.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S, 2000. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 9, 581–586.
- Duncan, A.M.; Underhill, K.E.; Xu, X.; LaValleur, J.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S, 1999. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999, 84, 3479–3484.
- Dunn AJ, Swiergiel AH, Palamarchouk V, 2004. Brain circuits involved in corticotropin-releasing factor-norepinephrine interactions during stress. *Ann. NY Acad. Sci.*; 1018:25–34.
- Eden J.A., 2012. Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review. *Maturitas* 72, 157–159.
- Eden R.A., 2004. Phytoestrogens. *Annu. Rev. Plant Biol.* 55, 225–261.
- Elkind-Hirsch K, King JC, Gerall AA, Arimura AA, 1981. The luteinizing hormone-releasing hormone(LHRH) system in normal and estrogenized neonatal rats. *Brain Res. Bull.*; 7:645–654.
- Enderlin CA, Coleman EA, Stewart CB, Hakkak R, 2009. Dietary soy intake and breast cancer risk. *Oncol. Nurs. Forum.*; 36:531–539.
- Engel SM, Levy B, Liu Z, Kaplan D, Wolff MS, 2006. Xenobiotic phenols in early pregnancy amniotic fluid. *Reprod. Toxicol.*; 21:110–112.
- Evans BA, Griffiths K, Morton MS, 1995. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J. Endocrinol.*; 147:295–302.
- Faber KA, Hughes CL Jr, 1993. Dose-response characteristics of neonatal exposure to genistein on pituitary responsiveness to gonadotropin releasing hormone and volume of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area (SDN-POA) in postpubertal castrated female rats. *Reprod. Toxicol.*; 7:35–39.
- Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M, Feuring M, Wehling M, 2000. Multiple actions of steroid hormones - a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol. Rev.*; 52:513–556.
- Farquharson RG, Klopper AI, 1984. A study of maternal, retroplacental and umbilical cord estradiol levels in term infants delivered by caesarean section. *Eur. J. Obst. Gynecol. Reprod. Biol.*; 16:315–320.
- Ferguson, J.F.; Ryan, M.F.; Gibney, E.R.; Brennan, L.; Roche, H.M.; Reilly, M.P, 2014. Dietary isoflavone intake is associated with evoked responses to inflammatory cardiometabolic stimuli and improved glucose homeostasis in healthy volunteers. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 24, 996–1003.
- Fisher JS, 2004. Environmental anti-androgens and male reproductive health: focus on phthalates and testicular dysgenesis syndrome. *Reproduction.*; 127:305–315.
- Florescu E.C., Pinte A-M.G., Cleminte S., Szasz R., Ianovici N. 2020. Benefits of treatments with melatonin on the plants and human organisms. *BIOSTUDENT*, vol. 3 (1), pp. 103-124
- Food and Drug Administration, 1999. Food labeling: health claims; soy protein and coronary heart disease. *Food and Drug Administration, HHS. Final rule. Fed. Regist.*; 64:57700–57733.
- Food and Drug Administration, 2007. Health claims and qualified health claims; dietary lipids and cancer, soy protein and coronary heart disease, antioxidant vitamins and certain cancers, and selenium and certain cancers. *Reevaluation.*
- Forsyth BW, McCarthy PL, Leventhal JM, 1985. Problems of early infancy, formula changes, and mothers' beliefs about their infants. *J. Pediatr.*; 106:1012–1017.
- Foster WG, Chan S, Platt L, Hughes CL Jr, 2002. Detection of phytoestrogens in samples of second trimester human amniotic fluid. *Toxicol. Lett.*; 129:199–205.
- Franke AA, Custer LJ, 1994. High-performance liquid chromatographic assay of isoflavonoids and coumestrol from human urine. *J. Chromatogr. B: Biomed. Appl.*; 662:47–60.
- Franke AA, Custer LJ, Tanaka Y, 1998. Isoflavones in human breast milk and other biological fluids. *Am. J. Clin. Nutr.*; 68:1466S–1473S.
- Franke AA, Halm BM, Custer LJ, Tatsumura Y, Hebshi S, 2006. Isoflavones in breastfed infants after mothers consume soy. *Am. J. Clin. Nutr.*; 84:406–413.
- Franke, A.A.; Lai, J.F.; Halm, B.M, 2014. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. *Arch. Biochem. Biophys.*, 559, 24–28.
- Freni-Titulaer LLW, Cordero JF, Haddock LL, Lebrón GG, Martínez RR, Mills JJJ, 1986. Premature thelarche in Puerto Rico. A search for environmental factors. *Am. J. Dis. Child.*; 140:1263–1267.
- Fritz WA, Coward L, Wang J, Lamartiniere CA, 1998. Dietary genistein: perinatal mammary cancer prevention, bioavailability and toxicity testing in the rat. *Carcinogenesis.*; 19:2151–2158.
- Fu Z., Zhang, W., Zhen, W., Lum, H., Nadler, J., Bassaganya-Riera, J., Jia, Z., Wang, Y., Misra, H., Liu, D., 2010. Genistein induces pancreatic beta-cell proliferation through activation of multiple signaling pathways and prevents insulin-deficient diabetes in mice. *Endocrinology* 151, 3026–3037.
- Gallagher, E.J.; LeRoith, D. Minireview, 2011: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology*, 152, 2546–2551.
- Gencel V.B., Benjamin, M.M., Bahou, S.N., Khalil, R.A., 2012. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev. Med. Chem.* 12, 149–174.
- Giampietro, P.G.; Bruno, G.; Furcolo, G.; Casati, A.; Brunetti, E.; Spadoni, G.L.; Galli, E, 2004. Soy protein formulas in children: No hormonal effects in long-term feeding. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 17, 191–196.
- Gil-Izquierdo A., Penalvo, J.L., Gil, J.I., Medina, S., Horcajada, M.N., Lafay, S., Silberberg, M., Llorach, R., Zafrilla, P., Garcia-Mora, P., Ferreres, F., 2012. Soy isoflavones and cardiovascular disease epidemiological, clinical and -omics perspectives. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 13, 624–631.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Giusti RM, Iwamoto K, Hatch EE, 1995. Diethylstilbestrol revisited: a review of the long-term health effects. *Ann. Intern. Med.*; 122:778–788.
- Giwercman A., 2011. Estrogens and phytoestrogens in male infertility. *Curr. Opin. Urol.* 21, 519–526.
- Goldman LR, Newbold R, Swan SH, 2001. Exposure to soy-based formula in infancy. *JAMA.*;286:2402–2403.
- Goltzman, D, 2018. Physiology of Parathyroid Hormone. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 47, 743–758.
- gonadotropin-releasing effects of kisspeptin in different reproductive states of the female Rat. *Endocrinology.* 2006; 147:2864–2878.
- Goodman MT, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Le Marchand L, Kakazu KK, Nomura AM, Henderson BE, Kolonel LN, 2009. Urinary phytoestrogen excretion, postmenopausal breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Prev. Res. (Phila Pa.)*; 2:887–894.
- Goodman MT, Wilkens LR, Hankin JH, Lyu L-C, Wu AH, Kolonel LN, 1997. Association of soy and fiber consumption with the risk of endometrial cancer. *Am. J. Epidemiol.*; 146:294–306. [PubMed: 9270408]
- Gopaul R., Knaggs, H.E., Lephart, E.D., 2012. Biochemical investigation and gene analysis of equol: a plant and soy-derived isoflavonoid with antiaging and antioxidant properties with potential human skin applications. *Biofactors* 38, 44–52.
- Gorski RA, 1963. Modification of ovulatory mechanisms by postnatal administration of estrogen to the rat. *Am. J. Physiol.*; 205:842–844.
- Gorski RA, 1985. Sexual dimorphisms of the brain. *J. Anim. Sci.*; 61 Suppl. 3:38–61.
- Gorski RA, Gordon JH, Shryne JE, Southam AM, 1978. Evidence for a morphological sex difference within the medial preoptic area of the rat brain. *Brain Res.*; 143:333–346.
- Gorski RA, Mennin SP, Kubo K, 1975. The neural and hormonal bases of the reproductive cycle of the rat. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 54:115–153.
- Gottsch ML, Cunningham MJ, Smith JT, Popa SM, Acohido BV, Crowley WF, Seminara S, Clifton DK, Steiner RA, 2004. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse. *Endocrinology.*; 145:4073–4077.
- Goyon A, 2016. Determination of steroid hormones in bovine milk by LC-MS/MS and their levels in Swiss Holstein cow milk part a chemistry, analysis, control, exposure & risk assessment. *Food Addit Contam.*; 33: 804–816.
- Gruber J, Tang SY, Halliwell B, 2007. Evidence for a trade-off between survival and fitness caused by resveratrol treatment of *Caenorhabditis elegans*. *Ann. NY Acad. Sci.*; 1100:530–542.
- Grumbach MM, 2002. The neuroendocrinology of human puberty revisited. *Horm. Res.*; 57 Suppl.2:2–14.
- Gu GB, Simerly RB, 1997. Projections of the sexually dimorphic anteroventral periventricular nucleus in the female rat. *J. Comp. Neurol.*; 384:142–164.
- Hajirahimkhan A., Dietz, B.M., Bolton, J.L., 2013. Botanical modulation of menopause symptoms: mechanisms of action? *Planta Med.* 79, 538–553.
- Hall J, 2016. Guyton and hall textbook of medical physiology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier.
- Hamilton-Reeves, J.M.; Banerjee, S.; Banerjee, S.K.; Holzbeierlein, J.M.; Thrasher, J.B.; Kambhampati, S.; Keighley, J.; Van Veldhuizen, P, 2013. Short-Term Soy Isoflavone Intervention in Patients with Localized Prostate Cancer: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *PLoS ONE*, 8, e68331.
- Hamilton-Reeves, J.M.; Vazquez, G.; Duval, S.J.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S.; Messina, M.J, 2010. Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: Results of a meta-analysis. *Fertil. Steril.*, 94, 997–1007.
- Hampl, R.; Ostatnikova, D.; Celec, P.; Putz, Z.; Lapčík, O.; Matucha, P, 2008. Short-term Effect of Soy Consumption on Thyroid Hormone Levels and Correlation with Phytoestrogen Level in Healthy Subjects. *Endocr. Regul.*, 42, 53–61.
- Handa RJ, Weiser MJ, Zuloaga DG, 2009. A role for the androgen metabolite, 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol, in modulating oestrogen receptor beta-mediated regulation of hormonal stress reactivity. *J. Neuroendocrinol.*; 21:351–358.
- Harrison S, Lennon R, Holly J, et al, 2017. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control: CCC*; 28: 497–528.
- Hartley DE, Edwards JE, Spiller CE, Alom N, Tucci S, Seth P, Forsling ML, File SE, 2003. The soy isoflavone content of rat diet can increase anxiety and stress hormone release in the male rat. *Psychopharmacology (Berl.)*; 167:46–53.
- Hartmann S, Lacorn M and Steinhart H, 1998. Natural occurrence of steroid hormones in food. *Food Chem*; 62: 7–20.
- Hawkes CP and Grimberg A, 2015. Insulin-like growth factor-1 is a marker for the nutritional state. *Pediatr Endocrinol Rev*; 13: 499–511.
- Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS, 2008. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology*; 16:219–226.
- Henderson VW., 2009. Estrogens, episodic memory, and Alzheimer's disease: a critical update. *Semin. Reprod. Med.* 27, 283–293.
- Herbst AL, Green TH Jr, Ulfelder H, 1970. Primary carcinoma of the vagina. An analysis of 68 cases. *Am. J. Obstet. Gynecol.*; 106:210–218.
- Herbst AL, Ulfelder H, Poskanzer DC, 1971. Adenocarcinoma of the vagina. Association of maternal stilbestrol therapy with tumor appearance in young women. *New Engl. J. Med.*; 284:878–881.

- Hertrampf T, Schleipen B, Offermanns C, Velders M, Laudenschlager U, Diel P, 2009. Comparison of the bone protective effects of an isoflavone-rich diet with dietary and subcutaneous administration of genistein in ovariectomized rats. *Toxicol. Lett.*; 184:198–203.
- Hess RA., Fernandes, SA., Gomes, GR., Oliveira, CA., Lazari, MF., Porto, CS., 2011. Estrogen and its receptors in efferent ductules and epididymis. *J. Androl.* 32, 600–613.
- Ho, S.M.; Lee, M.T.; Lam, H.M.; Leung, Y.K, 2011. Estrogens and Prostate Cancer: Etiology, Mediators, Prevention, and Management. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 40, 591–614.
- Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD, 1998. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J. Nutr.*; 128:728–732.
- Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, et al, 2009. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*; 15: 423–440.
- Hooper L, Ryder JJ, Kurzer MS, Lampe JW, Messina MJ, Phipps WR, Cassidy A, 2009. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Human Reprod. Update.*; 15:423–440.
- Horn-Ross PL, Barnes S, Lee VS, Collins CN, Reynolds P, Lee MM, Stewart SL, Canchola AJ, Wilson L, Jones K, 2006. Reliability and validity of an assessment of usual phytoestrogen consumption (United States). *Cancer Causes Control.*; 17:85–93.
- Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, Zipkin RE, Chung P, Kisilewski A, Zhang LL, Scherer B, Sinclair DA, 2003. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature.*; 425:191–196.
- Hsieh RW, Rajan SS, Sharma SK, Guo Y, DeSombre ER, Mrksich M, Greene GL, 2006. Identification of ligands with bicyclic scaffolds provides insights into mechanisms of estrogen receptor subtype selectivity. *J. Biol. Chem.*; 281:17909–17919.
- Hüser, S.; Guth, S.; Joost, H.G.; Soukup, S.T.; Köhrle, J.; Kreienbrock, L.; Diel, P.; Lachenmeier, D.W.; Eisenbrand, G.; Vollmer, G.; et al, 2018. Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: A comprehensive safety evaluation. *Arch. Toxicol.*, 92, 2703–2748.
- Hussain, M.; Banerjee, M.; Sarkar, F.H.; Djuric, Z.; Pollak, M.N.; Doerge, D.; Fontana, J.; Chinni, S.; Davis, J.; Forman, J.; et al, 2003. Soy Isoflavones in the Treatment of Prostate Cancer. *Nutr. Cancer*, 47, 111–117.
- Hutchins AM, Slavin JL, Lampe JW, 1995. Urinary isoflavonoid phytoestrogen and lignan excretion after consumption of fermented and unfermented soy products. *J. Am. Diet. Ass.*; 95:545–551.
- Hutchins, A.M.; Martini, M.C.; Olson, B.A.; Thomas, W.; Joanne, L.; Slavin, J.L, 2009. Flaxseed Consumption Influences Endogenous Hormone Concentrations in Postmenopausal Women. *Nutr. Cancer*, 5581, 37–41.
- Ianovici N., Țărău G., Todosi A.L., Iriza E., Danciu A., Țolea L., Tudose D., Munteanu F., Bogdan D., Ciobănică V. 2010. Contributions to the characterization of *Plantago* species from Romania. Review, *Annals of West University of Timișoara, ser. Biology*, 13: 37-76
- Iguchi T, Fukazawa Y, Uesugi Y, Takasugi N, 1990. Polyovular follicles in mouse ovaries exposed neonatally to diethylstilbestrol in vivo and in vitro. *Biol. Reprod.*; 43:478–484.
- Iguchi T, Takasugi N, 1986. Polyovular follicles in the ovary of immature mice exposed prenatally to diethylstilbestrol. *Anat. Embryol. (Berl.)*; 175:53–55.
- Iguchi T, Takasugi N, Bern HA, Mills KT, 1986. Frequent occurrence of polyovular follicles in ovaries of mice exposed neonatally to diethylstilbestrol. *Teratology.*; 34:29–35.
- Ikezuki Y, Tsutsumi O, Takai Y, Kamei Y, Taketani Y, 2002. Determination of Bisphenol A concentrations in human biological fluids reveals significant early prenatal exposure. *Hum. Reprod.*; 17:2839–2841.
- Irace, C.; Marini, H.; Bitto, A.; Altavilla, D.; Polito, F., 2013; Adamo, E.B.; Arcoraci, V.; Minutoli, L.; Di Benedetto, A.; Di Vieste, G.; et al. Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Invest.*, 43, 1025–1031.
- Irvine CH, Shand N, Fitzpatrick MG, Alexander SL, 1998. Daily intake and urinary excretion of genistein and daidzein by infants fed soy- or dairy-based infant formulas. *Am. J. Clin. Nutr.*; 68:1462S–1465S.
- Irwig MS, Fraley GS, Smith JT, Acohido BV, Popp SM, Cunningham MJ, Gottsch ML, Clifton DK, Steiner RA, 2004. Kisspeptin activation of gonadotropin-releasing hormone neurons and regulation of Kiss-1 mRNA in the male rat. *Neuroendocrinology.*; 80:264–272.
- Jacobs A, Wegewitz U, Sommerfeld C, Grossklaus R, Lampen A, 2009. Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - a systematic review. *Mol. Nutr. Food Res.*; 53:1084–1097.
- Jayagopal, V.; Albertazzi, P.; Kilpatrick, E.S.; Howarth, E.M.; Jennings, P.E.; Hepburn, D.A.; Atkin, S.L, 2002. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 25, 1709–1714.
- Jefferson W, Newbold R, Padilla-Banks E, Pepling M, 2006. Neonatal genistein treatment alters ovarian differentiation in the mouse: inhibition of oocyte nest breakdown and increased oocyte survival. *Biol. Reprod.*; 74:161–168.
- Jefferson W.N., Patisaul, H.B., Williams, C.J., 2012. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* 143, 247–260.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Jefferson W.N., Williams, C.J., 2011. Circulating levels of genistein in the neonate, apart from dose and route, predict future adverse female reproductive outcomes. *Reprod. Toxicol.* 31, 272–279.
- Jefferson WN, Couse JF, Padilla-Banks E, Korach KS, Newbold RR, 2002. Neonatal exposure to genistein induces estrogen receptor (ER)α expression and multiocyte follicles in the maturing mouse ovary: evidence for ERβ-mediated and nonestrogenic actions. *Biol. Reprod.*; 67:1285–1296. [PubMed: 12297547]
- Jefferson WN, Padilla-Banks E, Clark G, Newbold RR, 2002. Assessing estrogenic activity of phytochemicals using transcriptional activation and immature mouse uterotrophic responses. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.*; 777:179–189.
- Jefferson WN, Padilla-Banks E, Goulding EH, Lao SP, Newbold RR, Williams CJ, 2009. Neonatal exposure to genistein disrupts ability of female mouse reproductive tract to support preimplantation embryo development and implantation. *Biol. Reprod.*; 80:425–431.
- Jefferson WN, Padilla-Banks E, Newbold RR, 2005. Adverse effects on female development and reproduction in CD-1 mice following neonatal exposure to the phytoestrogen genistein at environmentally relevant doses. *Biol. Reprod.*; 73:798–806.
- Jefferson WN, Patisaul HB, Williams CJ, 2012. Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. *Reproduction* (Cambridge, England); 143: 247.
- Jefferson, W.N. 2010. Adult Ovarian Function Can Be Affected by High Levels of Soy. *J. Nutr.*, 140, 2322S–2325S.
- Joensen UN, Jorgensen N, Rajpert-De Meyts E, Skakkebaek NE, 2008. Testicular dysgenesis syndrome and Leydig cell function. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.*; 102:155–161.
- Johns P, Dowlati L, Wargo W, 2003. Determination of isoflavones in ready-to-feed soy-based infant formula. *J. AOAC Int.*; 86:72–78.
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2000. Evaluation of certain veterinary drug residues in food. *World Health Organ Tech Rep Ser*; 893: i–102.
- Joint FAO/WHO Expert committee on food additives, 2000. Residues of some veterinary drugs in animals and foods. Rome: Food & Agriculture Organization.
- Kang L, Zhang X, Xie Y, Tu Y, Wang D, Liu Z, Wang ZY, 2010. Involvement of estrogen receptor variant ER-α36, not GPR30, in nongenomic estrogen signaling. *Mol. Endocrinol.*
- Kapiszewska, M.; Miskiewicz, M.; Ellison, P.T.; Thune, I.; Jasienska, G, 2006. High tea consumption diminishes salivary 17β-estradiol concentration in Polish women. *Br. J. Nutr.*, 95, 989–995.
- Kapoor, R.; Ronnenberg, A.; Puleo, E.; Chatterton, R.T., 2015; Dorgan, J.F.; Seeram, N.P.; Sturgeon, S.R. Effects of Pomegranate Juice on Hormonal Biomarkers of Breast Cancer Risk. *Nutr. Cancer*, 67, 1113–1119. [CrossRef]
- Kauffman AS, 2009. Sexual differentiation and the Kiss1 system: hormonal and developmental considerations. *Peptides*; 30:83–93.
- Kauffman AS, Clifton DK, Steiner RA, 2007. Emerging ideas about kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine regulation of reproduction. *Trends Neurosci.*; 30:504–511.
- Keiler A.M., Zierau, O., Kretzschmar, G., 2013. Hop extracts and hop substances in treatment of menopausal complaints. *Planta Med.* 79, 576–579.
- Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, Walsh SJ, Prestwood KM, Kerstetter JE, 2009. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*; 90:234–242.
- Khoadjiar, L.; Ricciotti, H.A.; Li, L.; Pan, W.; Schickel, M.; Zhou, J.; Blackburn, G.L, 2008. Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women. *Menopause*, 15, 125–132.
- Kim J, 2008. Protective effects of Asian dietary items on cancers - soy and ginseng. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*; 9:543–548.
- Koehler KF, Helguero LA, Haldosen LA, Warner M, Gustafsson JA, 2005. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β. *Endocr. Rev.*; 26:465–478.
- Kojta, I.; Chacín'ska, M., 2020; Błachnio-Zabielska, A. Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*, 12, 1305.
- Kouki T, Kishitake M, Okamoto M, Oosuka I, Takebe M, Yamanouchi K, 2003. Effects of neonatal treatment with phytoestrogens, genistein and daidzein, on sex difference in female rat brain function: estrous cycle and lordosis. *Horm. Behav.*; 44:140–145.
- Kreijkamp-Kaspers, S.; Kok, L.; Bots, M.L.; Grobbee, D.E.; Van Der Schouw, Y.T, 2004. Dietary phytoestrogens and vascular function in postmenopausal women: A cross-sectional study. *J. Hypertens.*, 22, 1381–1388.
- Krížová, L.; Dadáková, K.; Kašparovská, J.; Kašparovský, T. Isoflavones, 2019. *Molecules*, 24, 1076. [CrossRef]
- Kronenberg F., Fugh-Berman, A., 2002. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 137, 805–813.
- Kubo K, Arai O, Omura M, Watanabe R, Ogata R, Aou S, 2003. Low dose effects of Bisphenol A on sexual differentiation of the brain and behavior in rats. *Neurosci. Res.*; 45:345–356.
- Kuiper GGJM, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Hillsson S, Gustafsson JA, 1997. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors α and β. *Endocrinology*; 138:863–870.
- Kuiper GGJM, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA, 1996. Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 93:5925–5930.

- KuiperGGJM, LemmenJG, CarlssonB, CortonJC, VanDerSafeSH, VanDerSaagPT, BergB, Gustafsson JA, 1998. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*; 139:4252–4263.
- Kumar, N.B.; Cantor, A.; Allen, K.; Riccardi, D.; Cox, C.E, 2002. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer*, 94, 1166–1174.
- Kurzer MS, 2008. Soy consumption for reduction of menopausal symptoms. *Inflammopharmacology*; 16:227–229.
- Kurzer MS, 2003. Phytoestrogen supplement use by women. *J. Nutr.*; 133:1983S–1986S.[PubMed: 12771350]
- KurzerMS, XuX, 1997. Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.*; 17:353–381.
- Kushner PJ, Agard DA, Greene GL, Scanlan TS, Shiao AK, Uht RM, Webb P, 2000. Estrogen receptor pathways to AP-1. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 74:311–317.
- Kwak, H.S.; Park, S.Y.; Kim, M.G.; Yim, C.H.; Yoon, H.K.; Han, K.O, 2009. Marked individual variation in isoflavone metabolism after a soy challenge can modulate the skeletal effect of isoflavones in premenopausal women. *J. Korean Med. Sci.*, 24, 867–873.
- Lakind JS, Naiman DQ, 2010. Daily intake of Bisphenol A and potential sources of exposure: 2005–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol*
- Lambert, M.N.T.; Hu, L.M.; Jeppesen, P.B, 2017. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 106, 801–811.
- Lambert, M.N.T.; Thybo, C.B.; Lykkeboe, S.; Rasmussen, L.M.; Frette, X.; Christensen, L.P.; Jeppesen, P.B, 2017. Combined bioavailable isoflavones and probiotics improve bone status and estrogen metabolism in postmenopausal osteopenic women: A randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.*, 106, 909–920.
- Lampe J, Karr S, Hutchins A, Slavin J, 1998. Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of habitual diet. *PSEBM*; 217:335–339.
- Lampe JW, 2009. Is equol the key to the efficacy of soy foods? *Am J. Clin. Nutr*; 89:1664S–1667S.
- Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE, 1991. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet*; 337:1197–1200.
- Lee IH, Cao L, Mostoslavsky R, Lombard DB, Liu J, Bruns NE, Tsokos M, Alt FW, Finkel T, 2008. A role for the NAD-dependent deacetylase Sirt1 in the regulation of autophagy. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*; 105:3374–3379.
- Lee YB, Lee HJ, Sohn HS, 2005. Soy isoflavones and cognitive function. *J. Nutr. Biochem*; 16:641–649.
- Legette LL, Martin BR, Shahnazari M, Lee WH, Helferich WG, Qian J, Waters DJ, Arabshahi A, Barnes S, Welch J, Bostwick DG, Weaver CM, 2009. Supplemental dietary racemic equol has modest benefits to bone but has mild uterotrophic activity in ovariectomized rats. *J. Nutr.*; 139:1908–1913.
- Lephart ED, Setchell KD, Lund TD, 2005. Phytoestrogens: hormonal action and brain plasticity. *Brain Res. Bull.*; 65:193–198.
- Lephart ED, West T, Weber KS, Rhees RW, Setchell K, Adlercreutz H, Lund T, 2002. Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicol. Teratol*; 24:5–16.
- Levin ER, 2009. Membrane estrogen receptor alpha signalling to cell functions. *J. Physiol*; 587:5019–5023.
- Levine ME, Suarez JA, Brandhorst S, et al, 2014. Low protein intake is associated with a major reduction in IGF-1, cancer, and overall mortality in the 65 and younger but not older population. *Cell Metab*; 19: 407–417.
- Lewis RW, Brooks N, Milburn GM, Soames A, Stone S, Hall M, Ashby J, 2003. The effects of the phytoestrogen genistein on the postnatal development of the rat. *Toxicol. Sci.*; 71:74–83.
- Li B, Yu S, 2003. Genistein prevents bone resorption diseases by inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. *Biol. Pharm. Bull.*; 26:780–786.
- Lindzey J, Korach KS, 1997. Developmental and physiological effects of estrogen receptor gene disruption in mice. *Trends Endocrinol. Metab.*; 8:137–145.
- Linford NJ, Dorsa DM, 2002. 17 β -Estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin. *Steroids*; 67:1029–1040.
- Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX, Chen YM, 2009. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*; 44:948–953.
- Liu, Y.; Vu, V., 2019; Sweeney, G. Examining the Potential of Developing and Implementing Use of Adiponectin-Targeted Therapeutics for Metabolic and Cardiovascular Diseases. *Front. Endocrinol. Lausann*, 10, 842.
- Llanaez, P.; González, C.; Fernández-Iñarrea, J.; Alonso, A.; Díaz, F.; Pérez-López, F.R, 2012. Soy isoflavones improve insulin sensitivity without changing serum leptin among postmenopausal women. *Climacteri*, 15, 611–620.
- Lord, R.S.; Bongiovanni, B.; Bralley, J.A, 2002. Estrogen metabolism and the diet-cancer connection: Rationale for assessing the ratio of urinary hydroxylated estrogen metabolites. *Altern. Med. Rev.*, 7, 112–129.
- Low, Y.L.; Dunning, A.M.; Dowsett, M.; Folkard, E.; Doody, D.; Taylor, J.; Bhaniani, A.; Luben, R.; Khaw, K.T.; Wareham, N.J.; et al, 2007. Phytoestrogen exposure is associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women and interact with ESR1 and NR1H2 gene variants. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 16, 1009–1016.
- Low, Y.L.; Taylor, J.I.; Grace, P.B.; Dowsett, M.; Scollen, S.; Dunning, A.M.; Mulligan, A.A.; Welch, A.A.; Luben, R.N.; Khaw, K.T.; et al, 2005. Phytoestrogen exposure correlation with plasma estradiol in postmenopausal women in European Prospective Investigation of Cancer and Nutrition-Norfolk may involve diet-gene interactions. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 14, 213–220.

- Lu, L.J.; Anderson, K.E.; Grady, J.J., 2001; Nagamani, M. Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 86, 3045–3052.
- Lucas, E.A.; Wild, R.D.; Hammond, L.J.; Khalil, D.A.; Juma, S.; Daggy, B.P.; Stoecker, B.J.; Arjmandi, B.H., 2002. Flaxseed improves lipid profile without altering biomarkers of bone metabolism in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002, 87, 1527–1532.
- Lund T, Rhees R, Setchell K, Lephart E, 2001. Altered sexually dimorphic nucleus of the preoptic area(SDN-POA) volume in adult Long-Evans rats by dietary soy phytoestrogens. *Brain Res.* 2001;914:92–99.
- Lund TD, Rovis T, Chung WC, Handa RJ, 2005. Novel actions of estrogen receptor-beta on anxiety-related behaviors. *Endocrinology.*; 146:797–807.
- Lurje G, Lenz HJ, FR EG, 2009. EGFR signaling and drug discovery. *Oncology.*; 77:400–410.
- Lydeking-Olsen E, Jensen JBE, Setchell KDR, Daamhus M, Jensen TH, 2002. Isoflavone-rich soymilk prevents bone loss in the lumbar spine of postmenopausal women. A 2 year study. *J. Nutr.*;132:581S. (abstract).
- Macrina AL, Ott TL, Roberts RF, et al, 2012. Estrone and estrone sulfate concentrations in milk and milk fractions. *J Acad Nutr Diet*; 112: 1088–1093. 10 Toxicology Research and Application
- Maggi A, Ciana P, Belcredito S, Vegeto E, 2004. Estrogens in the nervous system: mechanisms and nonreproductive functions. *Annu. Rev. Physiol.*; 66:291–313.
- Makarevich A., Sirotkin, A., Taradajnik, T., Chrenek, P., 1997. Effects of genistein and lavendustin on reproductive processes in domestic animals in vitro. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 63, 329–337.
- Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllariniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafsson JA, Hayry P, 1999. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*;96:7077–7082.
- Malekinejad H and Rezabakhsh A, 2015. Hormones in dairy foods and their impact on public health - a narrative review article. *Iran J Public Health*; 44: 742–758.
- Malekinejad H, Scherpenisse P and Bergwerff AA, 2006. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *J Agric Food Chem*; 54: 9785–9791.
- Manas ES, Xu ZB, Unwalla RJ, Somers WS, 2004. Understanding the selectivity of genistein for human estrogen receptor-beta using X-ray crystallography and computational methods. *Structure.*;12:2197–2207.
- Marini, H.; Bitto, A.; Altavilla, D.; Burnett, B.P.; Polito, F.; Di Stefano, V.; Minutoli, L.; Atteritano, M.; Levy, R.M.; Frisina, N.; et al, 2010. Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 20, 332–340.
- Marini, H.; Minutoli, L.; Polito, F.; Bitto, A.; Altavilla, D.; Atteritano, M.; Gaudio, A.; Mazzaferro, S.; Frisina, A.; Frisina, N.; et al, 2007. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: A randomized trial. *Ann. Intern. Med.*, 146, 839–847.
- Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurdip E, 1993. In vitro bioassays of non-steroidal phytoestrogens. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*;45:399–405.
- Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, et al, 2017. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environ Res*; 155: 287–293.
- Martinchik A.N., Zubtsov, V.V., 2012. [Phytoestrogenic properties of flaxseed lignans]. *Vopr Pitan* 81, 61–66.
- Martini, M.C.; Dancisak, B.B.; Haggans, C.J.; Thomas, W.; Slavin, J.L., 1999. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr. Cancer*, 34, 133–139.
- Masilamani M., Wei, J., Sampson, H.A., 2012. Regulation of the immune response by soybean isoflavones. *Immunol. Res.* 54, 95–110.
- Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP, 2004. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J. Nutr.*;134:3089–3094. [PubMed: 15514280]
- Maskarinec G, Williams AE, Inouye JS, Stanczyk FZ, Franke AA, 2002. A randomized isoflavone intervention among premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prevent.*;11:195–201.
- Maskarinec, G.; Beckford, F.; Morimoto, Y.; Franke, A.A.; Stanczyk, F.Z., 2015. Association of estrogen measurements in serum and urine of premenopausal women. *Biomark. Med.* 2015, 9, 417–424. [CrossRef]
- Maskarinec, G.; Morimoto, Y.; Novotny, R.; Nordt, F.J.; Stanczyk, F.Z.; Franke, A.A., 2005. Urinary sex steroid excretion levels during a soy intervention among young girls: A pilot study. *Nutr. Cancer*, 52, 22–28. [CrossRef] [PubMed]
- Maskarinec, G.; Oilberding, N.J.; Conroy, S.M.; Morimoto, Y.; Pagano, I.S.; Franke, A.A.; Gentzschlein, E.; Stanczyk, F.Z., 2011. Estrogen levels in nipple aspirate fluid and serum during a randomized soy trial. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 20, 1815–1821. [CrossRef]
- Maskarinec, G.; Oum, R.; Chaptman, A.K.; Ognjanovic, S, 2009. Inflammatory markers in a randomized soya intervention among men. *Br. J. Nutr.*, 101, 1740–1744.
- Massart F, Parrino R, Seppia P, Federico G, Saggese G, 2006. How do environmental estrogens disrupt or induce precocious puberty. *Minerva Pediatr.*;58:247–254.
- Masutomi N, Shibutani M, Takagi H, Uneyama C, Takahashi N, Hirose M, 2003. Impact of dietary exposure to methoxychlor, genistein, or diisononyl phthalate during the perinatal period on the development of the rat endocrine/reproductive systems in later life. *Toxicology.*; 192:149–170.

- Mathey J, Mardon J, Fokialakis N, Puel C, Kati-Coulibaly S, Mitakou S, Bennetau-Pelissero C, Lamothe V, Davicco MJ, Lebecque P, Horcajada MN, Coxam V, 2007. Modulation of soy isoflavones bioavailability and subsequent effects on bone health in ovariectomized rats: the case for equol. *Osteopor. Int.*; 18:671–679.
- McLachlan JA, Newbold RR, Bullock BC, 1980. Long-term effects on the female mouse genital tract associated with prenatal exposure to diethylstilbestrol. *Cancer Res.*; 40:3988–3999.
- McLachlan JA, Newbold RR, Shah HC, Hogan MD, Dixon RL, 1982. Reduced fertility in female mice exposed transplacentally to diethylstilbestrol (DES). *Fertil. Steril.*; 38:364–371.
- Mendelsohn R, Balick MJ. 1995. The value of undiscovered pharmaceuticals in tropical forests. *Economic Botany* 49, 223–228.
- Mervish NA, Teitelbaum SL, Pajak A, et al, 2017. Peripubertal dietary flavonol and lignan intake and age at menarche in a longitudinal cohort of girls. *Pediatr Res*; 82: 201–208.
- Messina M and Magee P, 2018. Does soy protein affect circulating levels of unbound IGF-1? *Eur J Nutr*; 57: 423–432.
- Messina M, 2010. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertil Steril*; 93: 2095–2104.
- Messina M, 2016. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients*; 8(12): 754.
- Messina M, Gardner C, Barnes S, 2002. Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth international symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease. *J. Nutr.*; 132:547S–551S.
- Messina M, Nagata C, Wu AH, 2006. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr. Cancer.*; 55:1–12.
- Messina M, Watanabe S and Setchell KD, 2009. Report on the 8th international symposium on the role of soy in health promotion and chronic disease prevention and treatment. *J Nutr*; 139: 796S–802S.
- Messina MJ, Persky V, Setchell KD, Barnes S, 1994. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr. Cancer.*; 21:113–131.
- Micevych P, Dominguez R, 2009. Membrane estradiol signaling in the brain. *Front. Neuroendocrinol.*; 30:315–327.
- Micevych P, Kuo J, Christensen A, 2009. Physiology of membrane oestrogen receptor signalling in reproduction. *J. Neuroendocrinol.*; 21:249–256.
- Michel T., Halabalaki, M., Skaltsounis, A.L., 2013. New concepts, experimental approaches, and dereplication strategies for the discovery of novel phytoestrogens from natural sources. *Planta Med.* 79, 514–532.
- Mileroová, J.; Čerňovská, J.; Zamrazil, V.; Bilek, R.; Lapčík, O.; Hampl, R, 2006. Actual levels of soy phytoestrogens in children correlate with thyroid laboratory parameters. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 44, 171–174.
- Ming L.G., Chen, K.M., Xian, C.J., 2013. Functions and action mechanisms of flavonoids genistein and icariin in regulating bone remodeling. *J. Cell Physiol.* 228, 513–521.
- Mittal, N.; Hota, D.; Dutta, P.; Bhansali, A.; Suri, V.; Aggarwal, N.; Marwah, R.K.; Chakrabarti, A, 2011. Evaluation of effect of isoflavone on thyroid economy & autoimmunity in oophorectomized women: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Indian J. Med. Res.*, 133, 633–640.
- Monroe, K.R.; Murphy, S.P.; Henderson, B.E.; Kolonel, L.N.; Stanczyk, F.Z.; Adlercreutz, H.; Pike, M.C, 2007. Dietary fiber intake and endogenous serum hormone levels in naturally postmenopausal Mexican American women: The multiethnic cohort study. *Nutr. Cancer.* 58, 127–135.
- Moore TO, Karom M, O'Farrell L, 2004. The neurobehavioral effects of phytoestrogens in male Syrian hamsters. *Brain Res.*; 1016:102–110.
- Morimoto, Y.; Conroy, S.M.; Pagano, I.S.; Isaki, M.; Franke, A.A.; Nordt, F.J.; Maskarinec, G, 2012. Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial. *Nutr. Cancer.* 64, 307–314. [CrossRef]
- Morisset, A.S.; Lemieux, S.; Veilleux, A.; Bergeron, J.; John Weisnagel, S.; Tchermof, A, 2009. Impact of a lignan-rich diet on adiposity and insulin sensitivity in post-menopausal women. *Br. J. Nutr.*, 102, 195–200.
- Mortensen A, Kulling SE, Schwartz H, Rowland I, Ruefer CE, Rimbach G, Cassidy A, Magee P, Millar J, Hall WL, Kramer Birkved F, Sorensen IK, Sontag G, 2009. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol. Nutr. Food Res.*; 53 Suppl.2:S266–S309.
- Moses T., Goossens A. 2017. Plants for human health: greening biotechnology and synthetic biology. *Journal of Experimental Botany*, 68 (15): 4009–4011
- Müller, T.D.; Finan, B.; Bloom, S.R.; D'Alessio, D.; Drucker, D.J.; Flatt, P.R.; Fritsche, A.; Gribble, F.; Grill, H.J.; Habener, J.F.; et al, 2019. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). *Mol. Metab.*, 30, 72–130.
- Murkies A, Lombard C, Strauss B, Wilcox G, Burger H, Morton M, 1995. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas.*; 21:189–195.
- Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, Helferich WG, Katzenellenbogen JA, 2004. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg. Med. Chem.*; 12:1559–1567.
- Nadadur, M.; Stanczyk, F.Z.; Tseng, C.C.; Kim, L.; Wu, A.H, 2016. The Effect of Reduced Dietary Fat and Soy Supplementation on Circulating Adipocytokines in Postmenopausal Women: A Randomized Controlled 2-Month Trial. *Nutr. Cancer.* 68, 554–559.
- Nagao T, Yoshimura S, Saito Y, Nakagomi M, Usumi K, Ono H, 2001. Reproductive effects in male and female rats of neonatal exposure to genistein. *Reprod. Toxicol.*; 15:399–411. [

- Nagata C, Iwasa S, Shiraki M, Ueno T, Uchiyama S, Urata K, Sahashi Y, Shimizu H, 2006. Associations among maternal soy intake, isoflavone levels in urine and blood samples, and maternal and umbilical hormone concentrations (Japan). *Cancer Causes Control.*; 17:1107–1113.
- Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H, 1998. Effect of soymilk consumption on serum estrogen concentrations in premenopausal Japanese women. *J. Natl. Cancer Inst.*; 90:1830–1835.
- Nagata, C.; Inaba, S.; Kawakami, N.; Kakizoe, T.; Shimizu, H, 2000. Inverse association of soy product intake with serum androgen and estrogen concentrations in Japanese men. *Nutr. Cancer*, 36, 14–18.
- National Research Council, 2015. *Critical role of animal science research in food security and sustainability*. Washington: National Academies Press, p. 436.
- Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Castellano JM, Roa J, Mayen A, Barreiro ML, Gaytan F, Aguilar E, Pinilla L, Dieguez C, Tena-Sempere M, 2004. Advanced vaginal opening and precocious activation of the reproductive axis by KiSS-1 peptide, the endogenous ligand of GPR54. *J. Physiol.*; 561:379–386.
- Nelson, H.D. Menopause. *Lancet* 2008, 371, 760–770.
- Nesbitt PD, Lam Y and Thompson LU, 1999. Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed. *Am J Clin Nutr*; 69: 549–555.
- Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L, 1999. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*; 84:895–898.
- Newbold RR, 2008. Prenatal exposure to diethylstilbestrol (DES). *Fertil. Steril.*; 89:e55–e56. [PubMed: 18308064]
- Newbold RR, Banks EP, Bullock B, Jefferson WN, 2001. Uterine adenocarcinoma in mice treated neonatally with genistein. *Cancer Res.*; 61:4325–4328.
- Nicholls, J.; Lasley, B.L.; Nakajima, S.T.; Setchell, K.D.R.; Schneeman, B.O, 2002. Effects of Soy Consumption on Gonadotropin Secretion and Acute Pituitary Responses to Gonadotropin-Releasing Hormone in Women. *J. Nutr.*, 132, 708–714.
- Nikaido Y, Yoshizawa K, Danbara N, Tsujita-Kyutoku M, Yuri T, Uehara N, Tsubura A, 2004. Effects of maternal xenoestrogen exposure on development of the reproductive tract and mammary gland in female CD-1 mouse offspring. *Reprod. Toxicol.*; 18:803–811.
- Norkov NP, Givens I, Purup S, et al, 2019. Concentrations of phytoestrogens in conventional, organic and free-range retail milk in England. *Food Chem*; 295: 1–9.
- North K, Golding J, 2000. A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int.*; 85:107–113.
- NTP Multigenerational Reproductive Study of Genistein (CAS No. 446-72-0) in Sprague-Dawley Rats (Feed Study). *Natl. Toxicol. Program Tech. Rep. Ser.* 2008, p. 1-266.
- Oakley AE, Clifton DK, Steiner RA, 2009. Kisspeptin signaling in the brain. *Endocr. Rev.*; 30:713–743.
- Ogawa S, Eng V, Taylor J, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW, 1998. Roles of estrogen receptor- α gene expression in reproduction-related behaviors in female mice. *Endocrinology.*; 139:5070–5081.
- Ogawa S, Taylor JA, Lubahn DB, Korach KS, Pfaff DW, 1996. Reversal of sex roles in genetic female mice by disruption of estrogen receptor gene. *Neuroendocrinology.*; 64:467–470.
- Oh, H.Y.; Kim, S.S.; Chung, H.Y.; Yoon, S, 2005. Isoflavone supplements exert hormonal and antioxidant effects in postmenopausal Korean women with diabetic retinopathy. *J. Med. Food*, 8, 1–7.
- Okura A, Arakawa H, Oka H, Yoshinari T, Monden Y, 1988. Effect of genistein on topoisomerase activity and on the growth of [Val 12] Ha-ras-transformed NIH 3T3 cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 157:183–189.
- Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC, 2008. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med.*; 74:1656–1665.
- Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, Garofalo RS, Griffith D, Griffon M, Loulakis P, Pabst B, Qiu X, Stockman B, Thanabal V, Varghese A, Ward J, Withka J, Ahn K, RT S, 2010. SRT 2183, SRT 1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J. Biol. Chem.*; 285:8340–8351. (1720).
- Padilla-Banks E, Jefferson WN, Newbold RR, 2006. Neonatal exposure to the phytoestrogen genistein alters mammary gland growth and developmental programming of hormone receptor levels. *Endocrinology.*; 147:4871–4882.
- Padmanabhan V, Siefert K, Ransom S, Johnson T, Pinkerton J, Anderson L, Tao L, Kannan K, 2008. Maternal Bisphenol-A levels at delivery: a looming problem? *J Perinatol.*; 28:258–263.
- Palmlund I, 1996. Exposure to a xenoestrogen before birth: the diethylstilbestrol experience. *J. Psychosomatic Obstetrics Gynaecol.*; 17:71–84.
- Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP, 2003. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends and changes after migration. *Endocr. Rev.*; 24:668–693.
- Park D, Huang T, Frishman WH, 2005. Phytoestrogens as cardioprotective agents. *Cardiol. Rev.*; 13:13–17.
- Patchev AV, Gotz F, Rohde W, 2004. Differential role of estrogen receptor isoforms in sex-specific brain organization. *FASEB J.*; 18:1568–1570.
- Paterni I., Granchi, C., Katzenellenbogen, J.A., Minutolo, F., 2014. Estrogen receptors α (ER α) and β (ER β): subtype-selective ligands and clinical potential.
- Patisaul HB, 2005. Phytoestrogen action in the adult and developing brain. *J. Neuroendocrinol.*; 17:57–64.

- Patisaul HB, Dindo M, Whitten PL, Young LJ, 2001. Soy isoflavone supplements antagonize reproductive behavior and ER α - and ER β -dependent gene expression in the brain. *Endocrinology*; 142:2946–2952.
- Patisaul HB, Fortino AE, Polston EK, 2007. Differential disruption of nuclear volume and neuronal phenotype in the preoptic area by neonatal exposure to genistein and Bisphenol-A. *Neurotoxicology*; 28:1–12.
- Patisaul HB, Luskin JR, Wilson ME, 2004. A soy supplement and tamoxifen inhibit sexual behavior in female rats. *Horm. Behav.*; 45:270–277.
- Patisaul HB, Melby M, Whitten PL, Young LJ, 2002. Genistein affects ER β - but not ER α -dependent gene expression in the hypothalamus. *Endocrinology*; 143:2189–2197.
- Patisaul HB, Polston EK, 2008. Influence of endocrine active compounds on the developing rodent brain. *Brain Res. Rev.*; 57:352–362.
- Patisaul HB, Scordalakes EM, Young LJ, Rissman EF, 2003. Oxytocin, but not oxytocin receptor, is regulated by oestrogen receptor beta in the female mouse hypothalamus. *J. Neuroendocrinol.*; 15:787–793.
- Patisaul HB, Todd KL, Mickens JA, Adewale HB, 2009. Impact of neonatal exposure to the ER α agonist PPT, Bisphenol-A or phytoestrogens on hypothalamic kisspeptin fiber density in male and female rats. *Neurotoxicology*; 30(3):350–357.
- Patisaul HB, Whitten PL, Young L, 1999. Regulation of estrogen receptor beta mRNA in the brain: opposite effects of 17 β -estradiol and the phytoestrogen coumestrol. *Brain Res: Mol. Brain Res.*; 67:165–171. [PubMed:10101243]
- Patriarca M.T., Barbosa de Moraes, A.R., Nader, H.B., Petri, V., Martins, J.R., Gomes, R. C., Soares Jr, J.M., 2013. Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: a double-blind, randomized clinical trial of efficacy. *Menopause* 20, 336–341.
- Peeters PH, Slimani N, van der Schouw YT, Grace PB, Navarro C, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Touillaud M, Boutron-Ruault MC, Jenab M, Kaaks R, Linseisen J, Trichopoulou A, Trichopoulos D, Dilis V, Boeing H, Weikert C, Overvad K, Pala V, Pali D, Panico S, Tumino R, Vineis P, Bueno-de-Mesquita HB, van Gils CH, Skeie G, Jakszyn P, Hallmans G, Berglund G, Key TJ, Travis R, Riboli E, Bingham SA, 2007. Variations in plasma phytoestrogen concentrations in European adults. *J. Nutr.*; 137:1294–1300.
- Pelissero C, Lenczowski M, Chinzi D, Davail-Cuisset B, Sumpter J, Fostier A, 1996. Effects of flavonoids on aromatase activity, and in vitro study. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 57:215–223.
- Pendleton, J.M.; Tan, W.W.; Anai, S.; Chang, M.; Hou, W.; Shiverick, K.T.; Rosser, C.J, 2008. Phase II trial of isoflavone in prostate-specific antigen recurrent prostate cancer after previous local therapy. *BMC Cancer*, 8, 132.
- Pepling ME, Spradling AC, 2001. Mouse ovarian germ cell cysts undergo programmed breakdown to form primordial follicles. *Dev. Biol.*; 234:339–351.
- Perez SE, Chen EY, Mufson EJ, 2003. Distribution of estrogen receptor alpha and beta immunoreactive profiles in the postnatal rat brain. *Brain Res. Dev. Brain Res.*; 145:117–139.
- Pérez-Alonso, M.; Briongos, L.S.; Ruiz-Mambrilla, M.; Velasco, E.A.; Linares, L.; Cuellar, L.; Olmos, J.M.; De Luis, D.; Dueñas-Laita, A.; Pérez-Castrillón, J.L, 2017. The Effect of Genistein Supplementation on Vitamin D Levels and Bone Turnover Markers during the Summer in Healthy Postmenopausal Women: Role of Genotypes of Isoflavone Metabolism. *Lifestyle Genom.*, 10, 139–145.
- Perry CS, Otero JC, Palmer JL, et al, 2009. Risk factors for breast cancer in East Asian women relative to women in the West. *Asia-Pac J Clin Oncol*; 5: 219–231.
- Persky, V.W.; Turyk, M.E.; Wang, L.; Freels, S.; Chatterton, R., Jr.; Barnes, S.; Erdman, J., Jr.; Sepkovic, D.W.; Bradlow, H.L.; Potter, S, 2002. Effect of Soy Protein on Endogenous Hormones in Postmenopausal Women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 75, 145–153.
- Pfaff, D. Drive, 1999. Cambridge, MA: MIT Press.
- Pfitscher A, Reiter E, Jungbauer A, 2008. Receptor binding and transactivation activities of red clover isoflavones and their metabolites. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 112:87–94.
- Pieper L, Doherr MG and Heuwieser W, 2016. Consumers' attitudes about milk quality and fertilization methods in dairy cows in Germany. *J Dairy Sci*; 99: 3162–3170.
- Piontek M, Hangels KJ, Porschen R, Strohmeyer G, 1993. Anti-proliferative effect of tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor-stimulated growth of human gastric cancer cells. *Anticancer Res.*; 13:2119–2123.
- Piotrowska E, Jakobkiewicz-Banecka J, Wegrzyn G, 2009. Different amounts of isoflavones in various commercially available soy extracts in the light of gene expression-targeted isoflavone therapy. *Phytother.*
- Polston EK, Gu G, Simerly RB, 2004. Neurons in the principal nucleus of the bed nuclei of the striaterminalis provide a sexually dimorphic GABAergic input to the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus. *Neuroscience*; 123:793–803.
- Polston EK, Simerly RB, 2006. Ontogeny of the projections from the anteroventral periventricular nucleus of the hypothalamus in the female rat. *J. Comp. Neurol.*; 495:122–132.
- Poluzzi E., Piccinni, C., Raschi, E., Rampa, A., Recanatini, M., De Ponti, F., 2014. Phytoestrogens in postmenopause: the state of the art from a chemical, pharmacological and regulatory perspective. *Curr. Med. Chem.* 21, 417–436.
- Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr, 1998. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*; 68:1375S–1379S.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Powles T.J., Howell, A., Evans, D.G., McCloskey, E.V., Ashley, S., Greenhalgh, R., Affen, J., Flook, L.A., Tidy, A., 2008. Red clover isoflavones are safe and well tolerated in women with a family history of breast cancer. *Menopause Int.* 14, 6–12.
- Probst-Hensch, N.M.; Wang, H.; Goh, V.H.H.; Seow, A.; Lee, H.P.; Yu, M.C, 2003. Determinants of circulating insulin-like growth factor I and insulin-like growth factor binding protein 3 concentrations in a cohort of Singapore men and women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 12, 739–746.
- Qin, Y.; Shu, F.; Zeng, Y.; Meng, X.; Wang, B.; Diao, L.; Wang, L.; Wan, J.; Zhu, J.; Wang, J.; et al, 2014. Daidzein Supplementation Decreases Serum Triglyceride and Uric Acid Concentrations in Hypercholesterolemic Adults with the Effect on Triglycerides Being Greater in Those with the GA Compared with the GG Genotype of ESR- β Rsa. *J. Nutr.*, 144, 49–54.
- Ravindranath MH, Muthugounder S, Presser N, Viswanathan S, 2004. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Adv. Exp. Med. Biol.*; 546:121–165.
- Register TC, Jayo MJ, Anthony MS, 2003. Soy phytoestrogens do not prevent bone loss in postmenopausal monkeys. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*; 88:4362–4370.
- Remy P, Doder M, Lees A, Turjanski N, Brooks D, 2005. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenergic innervation in the limbic system. *Brain.*; 128:1314–1322.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, et al, 2004. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*; 363: 1346–1353.
- Reverri, E.J.; Lasalle, C.D.; Franke, A.A.; Steinberg, F.M, 2015. Soy provides modest benefits on endothelial function without affecting inflammatory biomarkers in adults at cardiometabolic risk. *Mol. Nutr. Food Res.*, 59, 323–333.
- Rietjens I.M., Sotoca, A.M., Vervoort, J., Louisse, J., 2013. Mechanisms underlying the dualistic mode of action of major soy isoflavones in relation to cell proliferation and cancer risks. *Mol. Nutr. Food Res.* 57, 100–113.
- Rietjens, I.M.C.M.; Louisse, J.; Beekmann, K, 2017. The potential health effects of dietary phytoestrogens. *Br. J. Pharmacol.*, 174, 1263–1280.
- Rissman EF, 2008. Roles of oestrogen receptors alpha and beta in behavioural neuroendocrinology: beyond Yin/Yang. *J. Neuroendocrinol.*; 20:873–879.
- Rissman EF, Wersinger SR, Taylor JA, Lubahn DB, 1997. Estrogen receptor function as revealed by knockout studies: neuroendocrine and behavioral aspects. *Horm. Behav.*; 31:232–243.
- Roa J, Vigo E, Castellano JM, Navarro VM, Fernandez-Fernandez R, Casanueva FF, Dieguez C, Aguilar E, Pinilla L, Tena-Sempere M, 2008. Hypothalamic expression of KiSS-1 system and Robb EL, Page MM, Wiens BE, Stuart JA. Molecular mechanisms of oxidative stress resistance induced by resveratrol: specific and progressive induction of MnSOD. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 367:406–412.
- Rohrmann, S.; Shvetsov, Y.B.; Morimoto, Y.; Wilkens, L.R.; Monroe, K.R.; Le Marchand, L.; Franke, A.A.; Kolonel, L.N.; Maskarinec, G, 2018. Self-reported dietary flavonoid intake and serum markers of inflammation: The multiethnic cohort. *Cancer Causes Control*, 29, 601–607.
- Rolwand I, Wiseman H, Sanders T, Adlercreutz H, Bowey E, 2000. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr. Cancer.*; 36:27–32.
- Romualdi, D.; Costantini, B.; Campagna, G.; Lanzone, A.; Guido, M, 2008. Is there a role for soy isoflavones in the therapeutic approach to polycystic ovary syndrome? Results from a pilot study. *Fertil. Steril.*, 90, 1826–1833.
- Rosic S., Kendic, S., Rosic, M., 2013. Phytoestrogens impact on menopausal symptomatology. *Mater. Sociomed.* 25, 98–100.
- Ross HE, Young LJ, 2009. Oxytocin and the neural mechanisms regulating social cognition and affiliative behavior. *Front. Neuroendocrinol.*; 30:534–547.
- Routledge EJ, White R, Parker MG, Sumpter JP, 2000. Differential effects of xenoestrogens on coactivator recruitment by estrogen receptor (ER) alpha and ERbeta. *J. Biol. Chem.*; 275:35986–35993.
- Rowland I, Faughnan M, Hoey L, et al, 2003. Bioavailability of phyto-oestrogens. *Br J Nutr*; 89: S45–S58.
- Rowlands, M.A.; Gunnell, D.; Harris, R.; Vatten, L.J.; Holly, J.M.P.; Martin, R.M, 2009. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Cancer*, 124, 2416–2429.
- Rozman KK, Bhatia J, Calafat AM, Chambers C, Culty M, Etzel RA, Flaws JA, Hansen DK, Hoyer PB, Jeffery EH, Kesner JS, Marty S, Thomas JA, Umbach D, 2006. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of genistein. *Birth Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol.*; 77:485–638.
- Rubin MM, 2007. Antenatal exposure to DES: lessons learned, future concerns. *Obstet. Gynecol. Survey.*; 62:548–555.
- Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA, 1997. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic.* 26:63–70.
- Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M, 2006. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation.*; 113:1034–1044.
- Sakai T., Kogiso, M., 2008. Soy isoflavones and immunity. *J. Med. Invest.* 55, 167–173.
- Santell RC, Chang YC, Nair MG, Helferich WG, 1997. Dietary genistein exerts estrogenic effects upon the uterus, mammary gland and the hypothalamic/pituitary axis in rats. *J. Nutr.*; 127:263–269. [PubMed: 9039826]

- Sapbamrer, R.; Visavarungroj, N.; Suttajit, M, 2013. Effects of dietary traditional fermented soybean on reproductive hormones, lipids, and glucose among postmenopausal women in northern thailand. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 22, 222–228. [CrossRef]
- Sarkar F.H., Li, Y., 2003. Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest.* 21, 744–757.
- Sathyapalan, T.; Aye, M.; Rigby, A.S.; Thatcher, N.J.; Dargham, S.R.; Kilpatrick, E.S.; Atkin, S.L, 2018. Soy isoflavones improve cardiovascular disease risk markers in women during the early menopause. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 28, 691–697. [CrossRef]
- Sathyapalan, T.; Manuchehri, A.M.; Thatcher, N.J.; Rigby, A.S.; Chapman, T.; Kilpatrick, E.S.; Atkin, S.L, 2011. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 96, 1442–1449. [CrossRef]
- Sathyapalan, T.; Rigby, A.S.; Bhasin, S.; Thatcher, N.J.; Kilpatrick, E.S.; Atkin, S.L, 2017. Effect of soy in men with type 2 diabetes mellitus and subclinical hypogonadism: A randomized controlled study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 102, 425–433.
- Scallet AC, Divine RL, Newbold RR, Delclos KB, 2004. Increased volume of the calbindin D28k–labeled sexually dimorphic hypothalamus in genistein and nonylphenol-treated male rats. *Toxicol. Sci.*; 82:570–576.
- Scallet AC, Wofford M, Meredith JC, Allaben WT, Ferguson SA, 2003. Dietary exposure to genistein increases vasopressin but does not alter beta-endorphin in the rat hypothalamus. *Toxicol. Sci.*; 72:296–300.
- Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R, 2000. Menopausal estrogen and progesterone replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA.*; 283:485–491.
- Schams D and Karg H, 1986. Hormones in milk. *Ann N Y Acad Sci* ; 464: 75–86.
- Scheiber, M.D.; Liu, J.H.; Subbiah, M.T.R.; Rebar, R.W.; Setchell, K.D.R, 2001. Dietary Inclusion of Whole Soy Foods Results in Significant Reductions in Clinical Risk Factors for Osteoporosis and Cardiovascular Disease in Normal Postmenopausal Women. *Menopause*, 8, 384–392.
- Schmidt I., Ianovici N. 2020. A brief overview of the potential health benefits of *Ganoderma lucidum*. *BIOSTUDENT*, vol. 3 (2), pp. 151-156
- Schmidt S, Degen GH, Seibel J, Hertrampf T, Vollmer G, Diel P, 2006. Hormonal activity of combinations of genistein, Bisphenol A and 17beta-estradiol in the female Wistar rat. *Arch. Toxicol.*; 80:839–845.
- Schoental R, 1983. Precocious sexual development in Puerto Rico and oestrogenic mycotoxins (zearalenone). *Lancet.*; 1:537.
- Schonfelder G, Wittfoht W, Hopp H, Talsness CE, Paul M, Chahoud I, 2002. Parent Bisphenol A Accumulation in the human maternal-fetal-placental unit. *Environ. Health Perspect.*; 110:A703–A707.
- Schwartz H, Sontag G, Plumb J, 2009. Inventory of phytoestrogen databases *FoodChem.*; 113:736–747.
- Segovia-Siapco G, Pribis P, Oda K, et al, 2018. Soy isoflavone consumption and age at pubarche in adolescent males. *Eur J Nutr*; 57: 2287–2294.
- Seibel, M.J, 2003. Biochemical markers of bone remodeling. *Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.*, 32, 83–113.
- Senti F, 1974. Soy protein foods in U.S. assistance programs. *J. Am. Oil Chem. Soc.*; 51:138A–140A.
- Setchell KD, 1998. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*; 68: 1333S–1346S.
- Setchell KD, Brown NM, Desai P, et al, 2001. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr*; 131: 1362S–1375S.
- Setchell KD, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT, Kirschner AS, Cassidy A, Heubi JE, 2001. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.*; 131:1362S–1375S.
- Setchell KD, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE, 2003. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J. Nutr*; 133:1027–1035.
- Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E, 2002. The clinical importance of the metabolite equol - a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J. Nutr*; 132:3577–3584.
- Setchell KD, Lydeking-Olsen E, 2003. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am. J. Clin. Nutr*; 78:593S–609S.
- Setchell KD, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE. 1997. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet*; 350:23–27.
- Setchell KD, L. Zimmer-Nechemias, J. Cai, J.E. Heubi. 1998. Isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am. J. Clin. Nutr*; 68:1453S.
- Setchell KDR, Welsh MB, 1997. High-performance liquid chromatographic analysis of phytoestrogens in soy protein preparations with ultraviolet electrochemical and thermospray mass spectrometric detection. *J. Chromatogr. A.*; 386:315–323.
- Setchell KDR, Zimmer-Nechemias L, Cai J, Heubi JE, 1997. Exposure of infants to phyto-oestrogens from soy-based infant formula. *Lancet*; 350:23–27.
- Setchell KDR, Gosselin SSJ, Welsh MMB, Johnston JJO, Balistreri WWF, Kramer LLW, Dresser BBL, Tarr MMJ, 1987. Dietary estrogens - a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology*; 93:225–233.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Setchell, K.D.R.; Clerici, C.; Lephart, E.D.; Cole, S.J.; Heenan, C.; Castellani, D.; Wolfe, B.E.; Nechemias-Zimmer, L.; Brown, N.M.; Lund, T.D.; et al, 2005. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor β , is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am. J. Clin. Nutr.*, 81, 1072–1079.
- Sharpe RM, Martin B, Morris K, Greig I, McKinnell C, McNeilly AS, Walker M, 2002. Infant feeding with soy formula milk: effects on the testis and on blood testosterone levels in marmoset monkeys during the period of neonatal testicular activity. *Hum. Reprod.*; 17:1692–1703.
- Shen W, Stearns V, 2009. Treatment strategies for hot flashes. *Expert. Opin. Pharmacother.*; 10:1133–1144.
- Shi, L.; Ryan, H.H.; Jones, E.; Moore Simas, T.A.; Lichtenstein, A.H.; Sun, Q.; Hayman, L.L., 2014. Urinary Isoflavone Concentrations Are Inversely Associated with Cardiometabolic Risk Markers in Pregnant U.S. Women. *J. Nutr.*, 144, 344–351.
- Shigenaga AM and Argueso CT, 2016. No hormone to rule them all: interactions of plant hormones during the responses of plants to pathogens. *Semin Cell Dev Biol*; 56: 174–189.
- Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, Lu W, 2009. Soy food intake and breast cancer survival. *JAMA*; 302:2437–2443.
- Shughrue P, Lane M, Scrimo P, Merchenthaler I, 1998. Comparative distribution of estrogen receptor- α (ER α) and β (ER β) mRNA in the rat pituitary gonad and reproductive tract. *Steroids*; 63:498–504.
- Shughrue PL, Lane MV, Merchenthaler I, 1997. Comparative distribution of estrogen receptor α and β mRNA in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*; 388:507–525.
- Siepmann T, Roofeh J, Kiefer FW, et al, 2011. Hypogonadism and erectile dysfunction associated with soy product consumption. *Nutrition*; 27: 859–862.
- Simerly RB, 2002. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain. *Annu. Rev. Neurosci.*; 25:507–536.
- Simerly RB, Chang C, Muramatsu M, Swanson LW, 1990. Distribution of androgen and estrogen receptor mRNA-containing cells in the rat brain: an in situ hybridization study. *J. Comp. Neurol.*; 294:76–95.
- Simon NG, Kaplan JR, Hu S, Register TC, Adams MR, 2004. Increased aggressive behavior and decreased affiliative behavior in adult male monkeys after long-term consumption of diets rich in soy protein and isoflavones. *Horm. Behav.*; 45:278–284.
- Sirotkin A.V., 2014. *Regulators of Ovarian Functions*. Nova Science Publishers, Inc, New York, USA p. 194.
- Sirtori CR, Arnoldi A, Johnson SK, 2005. Phytoestrogens: end of a tale? *Ann Med*; 37:423–438.
- Smith JT, Clifton DK, Steiner RA, 2006. Regulation of the neuroendocrine reproductive axis by kisspeptin-GPR54 signaling. *Reproduction*; 131:623–630.
- Smith JT, Popa SM, Clifton DK, Hoffman GE, Steiner RA, 2006. Kiss1 neurons in the forebrain as central processors for generating the preovulatory luteinizing hormone surge. *J. Neurosci.*; 26:6687–6694.
- Smith OW, 1948. Diethylstilbestrol in the prevention and treatment of complications of pregnancy. *Am. J. Obst. Gynecol.*; 56:821–834.
- Sosvorová, L.; Mikšátková, P.; Bicíková, M.; Kaňová, N.; Lapčík, O, 2012. The presence of monoiodinated derivatives of daidzein and genistein in human urine and its effect on thyroid gland function. *Food Chem. Toxicol.*, 50, 2774–2779.
- Soyfoods Associations of North America, 2009. *Soyfood Sales and Trends*.
- Speroff L, 2005. Alternative therapies for postmenopausal women. *Int. J. Fertil. Womens Med.*; 50:101–114.
- Stanczyk FZ, 2009. Production, clearance, and measurement of steroid hormones. *Glob Libr Women's Med.* https://www.glowm.com/section_view/item/277/recordset/18975/value/277
- Steroids. pii S0039-128X (14), 00151–00152. <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>.
- Stricker R, Eberhart R, Chevailler MC, Quinn FA, Bischof P, 2006. Establishment of detailed reference values for luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, estradiol, and progesterone during different phases of the menstrual cycle on the Abbott ARCHITECT analyzer. *Clin. Chem. Lab. Med.*; 44:883–887.
- Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, Stallings VA, Drulis JM, Nelson SE, Hanson SA, 2001. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA*; 286:807–814.
- Sturgeon, S.R.; Heersink, J.L.; Volpe, S.L.; Bertone-Johnson, E.R.; Puleo, E.; Stanczyk, F.Z.; Sabelawski, S.; Wähälä, K.; Kurzer, M.S.; Bigelow, C., 2008. Effect of dietary flaxseed on serum levels of estrogens and androgens in postmenopausal women. *Nutr. Cancer*, 60, 612–618.
- Sturgeon, S.R.; Volpe, S.L.; Puleo, E.; Bertone-Johnson, E.R.; Heersink, J.; Sabelawski, S.; Wahala, K.; Bigelow, C.; Kurzer, M.S., 2010. Effect of flaxseed consumption on urinary levels of estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr. Cancer*, 62, 175–180.
- Suciú T.I., Almășan A.L., Bradu I.A., Ianovici N. 2020. Plant-based extracts used in the treatment of infectious diseases. Case study: acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *BIOSTUDENT*, vol. 3 (1), pp. 35–46
- Sumien N., Chaudhari, K., Sidhu, A., Forster, M.J., 2013. Does phytoestrogen supplementation affect cognition differentially in males and females? *Brain Res.* 1514, 123–127.
- Sumner J. 2000. *The natural history of medicinal plants*. Portland, OR: Timber Press.
- Suzuki A, Sugihara A, Uchida K, Sato T, Ohta Y, Katsu Y, Watanabe H, Iguchi T, 2002. Developmental effects of perinatal exposure to Bisphenol-A and diethylstilbestrol on reproductive organs in female mice. *Reprod. Toxicol.*; 16:107–116.

- Swan SH, Elkin EP, Fenster L, 2000. The question of declining sperm density revisited: an analysis of 101 studies published 1934–1996. *Environ. Health Perspect*; 108:961–966.
- Swart AC, Johannes ID, Sathyapalan T, et al, 2019. The effect of soy isoflavones on steroid metabolism. *Front Endocrinol (Lausanne)*; 10: 229.
- Takata, Y.; Maskarinec, G.; Rinaldi, S.; Kaaks, R.; Nagata, C, 2006. Serum insulin-like growth factor-I levels among women in Hawaii and Japan with different levels of tofu intake. *Nutr. Cancer*, 56, 136–142.
- Tamaya, T, 2005. Phytoestrogens and reproductive biology. *Reprod. Med. Biol*, 4, 225–229.
- Tan KA, Walker M, Morris K, Greig I, Mason JI, Sharpe RM, 2006. Infant feeding with soy formulamilk: effects on puberty progression, reproductive function and testicular cell numbers in marmoset monkeys in adulthood. *Human Reprod*; 21:896–904.
- Tanaka, M.; Fujimoto, K.; Chihara, Y.; Torimoto, K.; Yoneda, T.; Tanaka, N.; Hirayama, A.; Miyayama, N.; Akaza, H.; Hirao, Y, 2009. Isoflavone supplements stimulated the production of serum equol and decreased the serum dihydrotestosterone levels in healthy male volunteers. *Prostate Cancer Prostatic Dis*, 12, 247–252.
- Taylor CK, Levy RM, Elliott JC, Burnett BP, 2009. The effect of genistein aglycone on cancer and cancer risk: a review of in vitro, preclinical, and clinical studies. *Nutr. Rev*; 67:398–415.
- Thangavel P, Puga-Olguin A, Rodriguez-Landa JF, et al, 2019. Genistein as potential therapeutic candidate for menopausal symptoms and other related diseases. *Molecules*; 24: 3892.
- Thomas JM, Lutz SF, 2001. Soy protein lowers fat and saturated fat in school lunch beef and pork entrees. *J. Am. Diet. Assoc*; 101:461–463.
- Thomas P, Dong J, 2006. Binding and activation of the seven-transmembrane estrogen receptor GPR30 by environmental estrogens: a potential novel mechanism of endocrine disruption. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol*; 102:175–179.
- Thompson LU, Boucher BA, Liu Z, et al, 2006. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestrol. *Nutr Cancer*; 54: 184–201.
- Thornton M.J., 2013. Estrogens and aging skin. *Dermatoendocrinology* 5, 264–270. Tomar, RS., Shiao, R., 2008. Early life and adult exposure to isoflavones and breast cancer risk. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.* 26, 113–173.
- Todaka E, Sakurai K, Fukata H, et al, 2005. Fetal exposure to phytoestrogens— the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environ Res*; 99: 195–203.
- Todaka E, Sakurai K, Fukata H, Miyagawa H, Uzuki M, Omori M, Osada H, Ikezaki Y, Tsutsumi O, Iguchi T, Mori C, 2005. Fetal exposure to phytoestrogens - the difference in phytoestrogen status between mother and fetus. *Environ. Res*; 99:195–203. [PubMed: 16194669]
- Tokede OA, Onabanjo TA, Yansane A, et al, 2015. Soya products and serum lipids: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Nutr*; 114: 831–843.
- Tokudome, T.; Otani, K.; Miyazato, M.; Kangawa, K, 2019. Ghrelin and the heart. *Peptides*, 111, 42–46.
- Tomar RS, Shiao R, 2008. Early life and adult exposure to isoflavones and breast cancer risk. *J. Environ. Sci. Health C Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*; 26:113–173.
- Törmälä, R.; Appt, S.; Clarkson, T.B.; Mueck, A.O.; Seeger, H.; Mikkola, T.S.; Ylikorkala, O, 2008. Impact of soy supplementation on sex steroids and vascular inflammation markers in postmenopausal women using tibolone: Role of equol production capability. *Climacteric*, 11, 409–415.
- Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause*. 2004; 11:11–33.
- Trock BJ, Hilakivi-Clarke L, Clarke R, 2006. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. *J. Natl. Cancer Inst*; 98:459–471.
- Tsuji, M.; Tamai, Y.; Wada, K.; Nakamura, K.; Hayashi, M.; Takeda, N.; Yasuda, K.; Nagata, C, 2012. Associations of intakes of fat, dietary fiber, soy isoflavones, and alcohol with levels of sex hormones and prolactin in premenopausal Japanese women. *Cancer Causes Control*, 23, 683–689.
- Tuohy PG, 2003. Soy infant formula and phytoestrogens. *J. Paediatr. Child Health*; 39:401–405.
- U.S. Board, 2009. 16th Annual Survey: Consumer Attitudes About Nutrition.
- Uesugi, S.; Watanabe, S.; Ishiwata, N.; Uehara, M.; Ouchi, K, 2004. Effects of isoflavone supplements on bone metabolic markers and climacteric symptoms in Japanese women. *BioFactors*, 22, 221–228. [CrossRef]
- Uesugi, T.; Fukui, Y.; Yamori, Y, 2002. Beneficial Effects of Soybean Isoflavone Supplementation on Bone Metabolism and Serum Lipids in Postmenopausal Japanese Women: A Four-Week Study. *J. Am. Coll. Nutr.* 21, 97–102.
- UK-Committee-on-Toxicity, Phytoestrogens and Health, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment. London: 2003.
- United States Department of Agriculture (Agricultural Research Service). Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.0. 2008.
- US FDA website, 2018. Guideline 3, part 2: general principles for evaluating the safety of compounds used in food producing animals. <https://www.fda.gov/media/70028/download>
- USDA ARS, Nutrient Data Laboratory. USDA national nutrient database for standard reference, legacy. Version current: April 2018. <http://www.ars.usda.gov/nutrientdata>

- USDHHS and USDA. 2015–2020 dietary guidelines for Americans. 8th ed. <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
- Usui, T.; Tochiya, M.; Sasaki, Y.; Muranaka, K.; Yamakage, H.; Himeno, A.; Shimatsu, A.; Inaguma, A.; Ueno, T.; Uchiyama, S.; et al, 2013. Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equal status. *Clin. Endocrinol. Oxf.*, 78, 365–372.
- Valentin-Blasini L, Blount BC, Caudill SP, Needham LL, 2003. Urinary and serum concentrations of seven phytoestrogens in a human reference population subset. *J. Expos. Anal. Environ. Epidemiol.*; 13:276–282.
- Van der Schouw, Y.T.; Sampson, L.; Willett, W.C.; Rimm, E.B, 2005. The Usual Intake of Lignans but Not That of Isoflavones May Be Related to Cardiovascular Risk Factors in U.S. Men. *J. Nutr.*, 135, 260–266.
- van Die, M.D., Bone, K.M., Williams, S.G., Pirota, M.V., 2013. Soy and soy isoflavones in prostate cancer: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJU Int.*, <http://dx.doi.org/10.1111/bju.12435>
- Van Wyk BE. 2015. A review of commercially important African medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology* 176, 118–134.
- Vandenplas Y., De Greef, E., Devreker, T., Hauser, B., 2011. Soy infant formula: is it that bad? *Acta Paediatr.* 100, 162–166.
- Vanegas JC, Afeiche MC, Gaskins AJ, et al, 2015. Soy food intake and treatment outcomes of women undergoing assisted reproductive technology. *Fertil Steril.*; 103: 749–755.
- van Pelt AM, de Rooij DG, van der Burg B, Saag PT, Gustafsson JA, Kuiper GG, 1999. Ontogeny of estrogen receptor-beta expression in rat testis. *Endocrinology*; 140:478–483.
- Vasudevan N, Pfaff DW, 2008. Non-genomic actions of estrogens and their interaction with genomic actions in the brain. *Front. Neuroendocrinol.*; 29:238–257. [PubMed: 18083219]
- Verheus M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH, 2007. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J. Clin. Oncol.*; 25:648–655.
- Verkasalo PK, Appleby PN, Allen NE, Davey G, Adlercreutz H, Key TJ, 2001. Soya intake and plasma concentrations of daidzein and genistein: validity of dietary assessment among eighty British women (Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition). *Br. J. Nutr.*; 86:415–421. Vicini J, Etherton T, Kris-Etherton P, et al, 2008. Survey of retail milk composition as affected by label claims regarding farm management practices. *J Am Diet Assoc.*; 108: 1198–1203.
- Viedma-Rodríguez R., Baiza-Gutman, L., Salamanca-Gómez, F., Díaz-Zaragoza, M., Martínez-Hernández, G., Ruiz Esparza-Garrido, R., Velázquez-Flores, M.A., Arenas-Aranda, D., 2014. Mechanisms associated with resistance to tamoxifen in estrogen receptor-positive breast cancer (Review). *Oncol. Rep.* 32, 3–15.
- Viggiani, M.T.; Polimeno, L.; Di Leo, A.; Barone, M., 2019. Phytoestrogens: Dietary intake, bioavailability, and protective mechanisms against colorectal neoproliferative lesions. *Nutrients*, 11, 1709.
- Villa, P.; Amar, I.D.; Bottoni, C.; Cipolla, C.; Dinoi, G.; Moruzzi, M.C.; Scambia, G.; Lanzone, A, 2017. The impact of combined nutraceutical supplementation on quality of life and metabolic changes during the menopausal transition: A pilot randomized trial. *Arch. Gynecol. Obstet.*, 296, 791–801.
- Villa, P.; Costantini, B.; Suriano, R.; Perri, C.; Macri, F.; Ricciardi, L.; Panunzi, S.; Lanzone, A, 2009. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women: Relationship with the metabolic status. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 94, 552–558.
- Vina J., Gambini, J., Lopez-Grueso, R., Abdelaziz, K.M., Jove, M., Borras, C., 2011. Females live longer than males: role of oxidative stress. *Curr. Pharm. Des.* 17, 3959–3965.
- Viña J., Lloret, A., Vallés, S.L., Borrás, C., Badía, M.C., Pallardó, F.V., Sastre, J., Alonso, M.D., 2007. Mitochondrial oxidant signaling in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 11, 175–181.
- Von Engelhardt N and Groothuis TGG, 2011. Chapter 4 – maternal hormones in avian eggs. In: Norris DO and Lopez KH (eds) *Hormones and reproduction of vertebrates*. London: Academic Press, pp. 91–127.
- Vrieling, A.; Rookus, M.A.; Kampman, E.; Bonfrer, J.M.G.; Bosma, A.; Cats, A.; Van Doorn, J.; Korse, C.M.; Witteman, B.J.M.; Van Leeuwen, F.E.; et al, 2008. No effect of red clover-derived isoflavone intervention on the insulin-like growth factor system in women at increased risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 17, 2585–2593.
- Vrieling, A.; Rookus, M.A.; Kampman, E.; Bonfrer, J.M.G.; Korse, C.M.; Van Doorn, J.; Lampe, J.W.; Cats, A.; Witteman, B.J.M.; van Leeuwen, F.E.; et al, 2007. Isolated Isoflavones Do Not Affect the Circulating Insulin-Like Growth Factor System in Men at Increased Colorectal Cancer Risk. *J. Nutr.*, 137, 379–383.
- Wada, K.; Nakamura, K.; Masue, T.; Sahashi, Y.; Ando, K.; Nagata, C, 2011. Soy intake and urinary sex hormone levels in preschool Japanese children. *Am. J. Epidemiol.*, 173, 998–1003.
- Wallen K, 2005. Hormonal influences on sexually differentiated behavior in nonhuman primates. *Front. Neuroendocrinol.*; 26:7–26.
- Wang C, Makela T, Hase TA, Adlercreutz CHT, Kurzer MS, 1994. Lignans and isoflavonoids inhibit aromatase enzyme in human preadipocytes. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*; 50:205–212.
- Wang L.Q., 2002. Mammalian phytoestrogens: enterodiol and enterolactone. *J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci.* 777, 289–309.
- Wang TT, Sathyamoorthy N, Phang JM, 1996. Molecular effects of genistein on estrogen receptor-mediated pathways. *Carcinogenesis.* 17:271–275.

- Wang Z, Zhang X, Shen P, Loggie BW, Chang Y, Deuel TF, 2005. Identification, cloning, and expression of human estrogen receptor- α 36, a novel variant of human estrogen receptor- α 66. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*; 336:1023–1027.
- Wang, L.-Q. 2002. Mammalian phytoestrogens: Enterodiol and enterolactone. *J. Chromatogr. B*, 777, 289–309.
- Wangen, K.E.; Duncan, A.M.; Merz-Demlow, B.E.; Xu, X.; Marcus, R.; Phipps, W.R.; Kurzer, M.S. 2000. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 85, 3043–3048.
- Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke L, 2008. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. *Br. J. Cancer*; 98:1485–1493.[PubMed: 18392054]
- Wesselink AK, Hatch EE, Mikkelsen EM, et al, 2020. Dietary phytoestrogen intakes of adult women are not strongly related to fecundability in 2 preconception cohort studies. *J Nutr*; 150: 1240–1251.
- Whitten PL, Patisaul HB, 2001. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ. Health Perspect*; 109:5–23.
- Whitten, PL.; Kudo, S.; Okubo, KK, 1997. Isoflavonoids. In: D’Mello, JPF., editor. *Handbook of Plant and Fungal Toxicants*. Boca Raton: CRC Press. p. 117-137.
- Winter JSD, Hughes IA, Reyes FI, Faiman C, 1976. Pituitary-gonadal relations in infancy: patterns of serum gonadal steroid concentrations in man from birth to two years of age. *J. Clin. Endocrinol. Metabol.*; 42:679–686.
- Witt DM, Insel TR, 1991. A selective oxytocin antagonist attenuates progesterone facilitation of female sexual behavior. *Endocrinology*; 128:3269–3276.
- Wood JG, Rogina B, Lavu S, Howitz K, Helfand SL, Tatar M, Sinclair D, 2004. Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay aging in metazoans. *Nature*; 430:686–689.
- World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, 2018. Food, nutrition, physical activity and prevention of cancer: a global perspective. Continuous update project expert report. World Cancer Research Fund International. dietandcancerreport.org
- World Health Organization. A healthy diet sustainably produced, 2018. <https://www.who.int/nutrition/publications/nutrientrequirements/healthydiet-information-sheet/en/> (accessed 03 May 2019).
- Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC, 2000. Effects of soy food on ovarian function in premenopausal women. *Br. J. Cancer*; 82:1879–1886.
- Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC, 2008. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br. J. Cancer*; 98:9–14.
- Wu, A.H.; Spicer, D.; Stanczyk, F.Z.; Tseng, C.C.; Yang, C.S.; Pike, M.C, 2012. Effect of 2-month controlled green tea intervention on lipoprotein cholesterol, glucose, and hormone levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Prev. Res.* 5, 393–402.
- Wu, J.; Oka, J.; Higuchi, M.; Tabata, I.; Toda, T.; Fujioka, M.; Fuku, N.; Teramoto, T.; Okuhira, T.; Ueno, T.; et al, 2006. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: A randomized placebo-controlled trial. *Metabolism*, 55, 423–433.
- Wu, J.; Oka, J.; Tabata, I.; Higuchi, M.; Toda, T.; Fuku, N.; Ezaki, J.; Sugiyama, F.; Uchiyama, S.; Yamada, K.; et al, 2006. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: A 1-year randomized placebo-controlled trial. *J. Bone Miner. Res.* 21, 780–789.
- Wu, W.-H.; Kang, Y.-P.; Wang, N.-H.; Jou, H.-J.; Wang, T.-A, 2006. Sesame Ingestion Affects Sex Hormones, Antioxidant Status, and Blood Lipids in Postmenopausal Women. *J. Nutr.* 136, 1270–1275.
- Wuttke W., Jarry, H., Becker, T., Schultens, A., Christoffel, V., Gorkow, C., Seidlová-Wuttke, D., 2003. Phytoestrogens: endocrine disruptors or replacement for hormone replacement therapy? *Maturitas* 44 (1), S9–S20.
- Wuttke W., Jarry, H., Westphalen, S., Christoffel, V., Seidlová-Wuttke, D., 2002. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 83, 133–147.
- Xu, X.; Duncan, A.M.; Merz, B.E.; Kurzer, M.S, 1998. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 7, 1101–1108.
- Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda KI, Fukui M, Nara Y, Taira K, Moriguchi Y, 2002. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J. Am. Coll. Nutr.*; 21:560–563. [PubMed:12480802]
- Yanagihara N., Zhang, H., Toyohira, Y., Takahashi, K., Ueno, S., Tsutsui, M., Takahashi, K., 2014. New insights into the pharmacological potential of plant flavonoids in the catecholamine system. *J. Pharmacol. Sci.* 124, 123–128.
- Ye H and Shaw IC, 2019. Food flavonoid ligand structure/estrogen receptor- α affinity relationships - toxicity or food functionality? *Food Chem Toxicol.*; 129: 328–336.
- Ye SF, Saga I, Ichimura K, Nagai T, Shinoda M, Matsuzaki S, 2003. Coumestrol as well as isoflavones in soybean extract prevent bone resorption in ovariectomized rats. *Endocr. Regulat.*; 37:145–152.
- Ye X, Kuklennyik Z, Needham LL, Calafat AM, 2006. Measuring environmental phenols and chlorinated organic chemicals in breast milk using automated on-line column-switching-high performance liquid chromatography-isotope dilution tandem mass spectrometry. *J. Chromatogr. B Anal. Technol. Biomed. Life Sci.* 831:110–115.
- Young LJ, Wang Z, Donaldson R, Rissman EF, 1998. Estrogen receptor α is essential for induction of oxytocin receptor by estrogen. *NeuroReport*; 9:933–936.

IANOVICI & IOVAN-DAN: Phytoestrogens and potential health effects

- Yu O, Jung W, Shi J, et al, 2000. Production of the isoflavones genistein and daidzein in non-legume dicot and monocot tissues. *Plant Physiol*; 124: 781–794.
- Zamora-Ros, R.; Knaze, V.; Luján-Barroso, L.; Kuhnle, G.G.C.; Mulligan, A.A.; Touillaud, M.; Slimani, N.; Romieu, I.; Powell, N.; Tumino, R.; et al, 2012. Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort. *Eur. J. Clin. Nutr*, 66, 932–941.
- Zhang C, Ho SC, Lin F, Cheng S, Fu J, Chen Y, 2009. Soy product and isoflavone intake and breast cancer risk defined by hormone receptor status. *Cancer Sci*.
- Zhang JQ, Cai WQ, Zhou de S, Su BY, 2002. Distribution and differences of estrogen receptor beta immunoreactivity in the brain of adult male and female rats. *Brain Res*; 935:73–80. [PubMed: 12062475]
- Zhao TT, Jin F, Li JG, et al, 2019. Dietary isoflavones or isoflavone-rich food intake and breast cancer risk: a metaanalysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*; 38: 136–145.
- Zhao, E.; Mu, Q, 2011. Phytoestrogen biological actions on mammalian reproductive system and cancer growth. *Sci. Pharm*, 79, 1–20.
- Zhengkang H., Wang, G., Yao, W., Zhu, W.Y., 2006. Isoflavonic phytoestrogens—new prebiotics for farm animals: a review on research in China. *Curr. Issues Intest. Microbiol.* 7, 53–60.
- Zhou, Y.; Alekel, D.L.; Dixon, P.M.; Messina, M.; Reddy, M.B, 2011. The effect of soy food intake on mineral status in premenopausal women. *J. Women's Health*, 20, 771–780.
- Zittermann, A.; Geppert, J.; Baier, S.; Zehn, N.; Gouni-Berthold, I.; Berthold, H.K.; Reinsberg, J.; Stehle, P, 2004. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults. *Eur. J. Nutr*, 43, 100–108.
- Zoppi G, Guandalini S, 1999. The story of soy formula feeding in infants: a road paved with good intentions. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr*; 28:541–543.
- Zung A, Glaser T, Kerem Z, Zadik Z, 2008. Breast development in the first 2 years of life: an association with soy-based infant formulas. *J. Pediatric Gastroenterol. Nutr*; 46:191–195.
- Zung, A.; Shachar, S.; Zadik, Z.; Kerem, Z, 2010. Soy-derived isoflavones treatment in children with hypercholesterolemia: A pilot study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab*, 23, 133–141.