

AntiAging İçin Fitoöstrojenler

Phytoestrogens for AntiAging

Dr. Çağlayan ÜNSAL,^a
Dr. Günay SARIYAR^a

^aFarmakognozi AD,
İstanbul Üniversitesi,
Eczacılık Fakültesi, İSTANBUL

Yazışma Adresi/Correspondence:
Dr. Çağlayan ÜNSAL
İstanbul Üniversitesi
Eczacılık Fakültesi
Farmakognozi AD, İSTANBUL
caglayanu@gmail.com

ÖZET Fitoöstrojenler, insan vücudunda östrojene benzer biyoaktivite gösteren, doğal olarak oluşan steroidal olmayan bitkisel kökenli maddelerdir. Son yıllarda, fitoöstrojenler birçok kadının yan etkileri nedeniyle östrojenik ilaç kullanmaya isteksiz oluşu yüzünden hormon replasman tedavisine (HRT) etkili alternatifler bulma girişimi içinde ilaç endüstrisi arasında bir hayli ilgi yaratmıştır. Bu yüzden soya (*Glycine max*), kıızıyonca (*Trifolium pratense*) ve karayılan kökü (*Cimicifuga racemosa*) ekstrelerini içeren fitofarmasötiklerin satışı birçok ülkede artmıştır. Östrojenik özelliklerinden başka, fitoöstrojenlerin özellikle izoflavonların polifenolik yapılarına bağlı olarak antioksidan etkileri vardır. İzoflavonlar serbest radikal süpürücü aktiviteleri ile oksidatif DNA hasarını önleyebilirler. Antioksidanların yaşlanmaya ve kanser ve kardiovasküler hastalıklar gibi yaşlanmanın dejeneratif hastalıklarına karşı savunucu olduğu bilinmektedir. Fitoöstrojenler ayrıca insan derisi karsinogenezini ve cilt yaşlanmasını önlemede etkilidirler.

Anahtar Kelimeler: Fitoöstrojenler; bitkisel ilaç

ABSTRACT Phytoestrogens are naturally occurring non-steroidal plant-originated substances that exhibit oestrogen-like bioactivity in human body. In recent years, phytoestrogens have created much interest among the pharmaceutical industry, in an attempt to find effective alternatives to hormone replacement therapy (HRT) as many women are reluctant to take estrogenic drugs because of side effects. Therefore, the sales of phytopharmaceuticals containing soy (*Glycine max*), red clover (*Trifolium pratense*) and Black cohosh (*Cimicifuga racemosa*) extracts has increased in many countries. Apart from their estrogenic properties, phytoestrogens particularly isoflavones have antioxidant effects due to their polyphenolic structure. Isoflavones can prevent oxidative DNA damage by their free radical scavenging activity. It is known that antioxidants are defensive against aging and degenerative diseases of aging such as cancer and cardiovascular diseases. Phytoestrogens have also been effective for preventing human skin carcinogenesis and skin ageing.

Key Words: Phytoestrogens; medicine, herbal

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2008;28(Suppl):S160-S165

Son yıllarda fitoterapiye olan ilginin artması ile beraber, tıbbi bitkilerin “doğal” yollardan hastalıkların önlenmesi ve tedavisindeki etkinliğinin bilimsel olarak ortaya konulması sağlığımızı korumada ve sağlıklı yaşlanmada bitkisel desteklerin önemini arttırmıştır.

İnsan vücudunda doğal östrojenler gibi davranan, bitkisel kökenli non-steroidal yapıda maddelere “fitoöstrojenler” denilmektedir. Yapısal olarak başlıca fitoöstrojenler difenolik yapıda bileşiklerdir. En güçlü etkiye sahip fitoöstrojen olan genistein’in ve östradiol’ün moleküler yapısı birbirine çok benzemektedir, mole-

küllerin her iki ucunda bulunan hidroksil gruplarının intramoleküler uzaklıkları hemen hemen aynıdır.¹ Genistein gibi diğer fitoöstrojenler de östradiol ile yapısal benzerlik gösterirler ve bu da onların kolayca östrojen reseptörlerine bağlanmalarını sağlar.

Östrojenler erkek ve kadın üreme sisteminin büyüme ve fonksiyonunu etkiler, iskelet ve

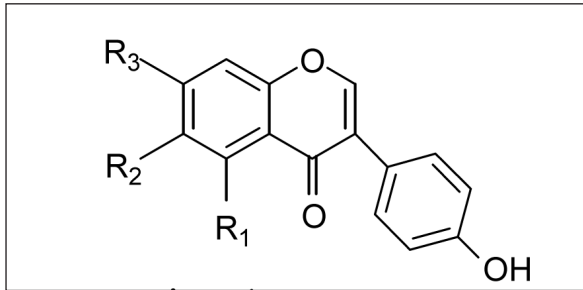
santral sinir sisteminin düzenli işleyişini sağlar, kardiyovasküler sistemi korur, kolon kanserine ve derinin yaşlanmasına karşı organizmayı korur. Östrojenlerin vücuttaki bu etkileri gözönünde bulundurulduğunda fitoöstrojenlerin sağlık üzerinde etkili olduğunun saptanması sürpriz olmaz. Günümüzde birçok kadın hormon replasman tedavisinde (HRT) düzensiz kanamalara neden olabilen, meme ve endometrium kanseri riskini artırabilen doğal östrojen yerine fitoöstrojenleri tercih etmektedir.

Yapılan epidemiyolojik çalışmaların sonucu, fitoöstrojenden zengin diyetle beslenen Uzakdoğu ve Asya ülkelerinde menopozal hastalıkların (osteoporoz, kalp hastalığı, vazomotor şikayetler) ve hormona bağlı kanserlerin (meme, prostat) daha az görüldüğünü ortaya koymaktadır. Soya veya izoflavonlarca zengin diyetlerin postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisi yerine kullanılması son yıllarda fitofarmasötiklerin ve izoflavonlarca zengin soya ekstraktlarının ticaretinin artmasına neden olmuştur.

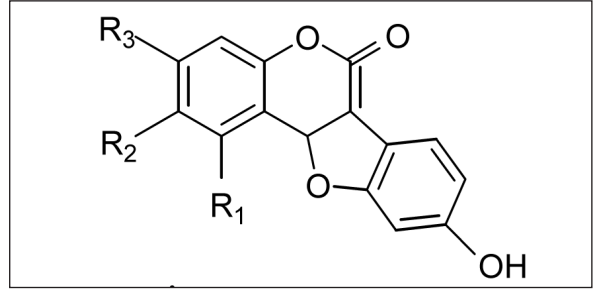
KİMYASAL SINIFLANDIRILMASI

Bitkisel kaynaklı birçok farklı kimyasal yapıya sahip grubun da östrojenik aktivitesi olması dolayısıyla fitoöstrojenleri soya izoflavonları ile sınırlamak doğru değildir. İzoflavonlar en geniş ve önemli sınıf olmakla birlikte kumestan, lignan, makrolit, stilben, diarilheptanoit, prenilflavonoit ve deoksibenzoin yapısında birçok bileşik de östrojenik etki göstermektedir (Şekil 1-8).²⁻⁷

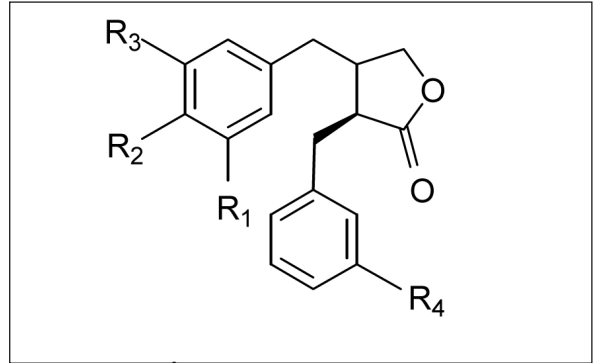
İzoflavonların östrojenik etkileri, ilk olarak 1946 yılında Batı Avustralya'da izoflavonca zengin bir çeşit yonca (*Trifolium subterraneum*) ile beslenen koyunlarda



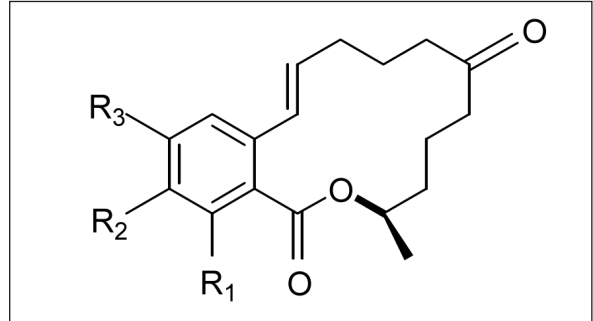
ŞEKİL 1: İzoflavonlar.



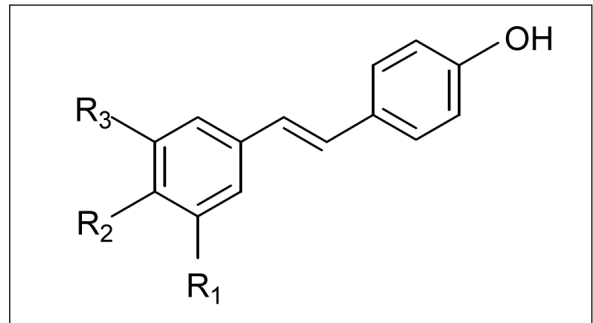
ŞEKİL 2: Kumestanlar.



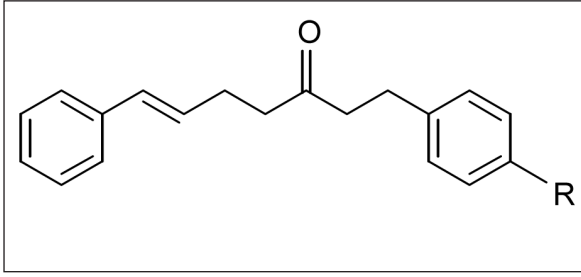
ŞEKİL 3: Lignanlar.



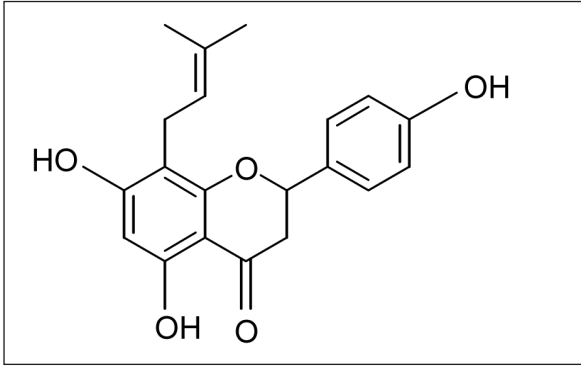
ŞEKİL 4: Makrolitler.



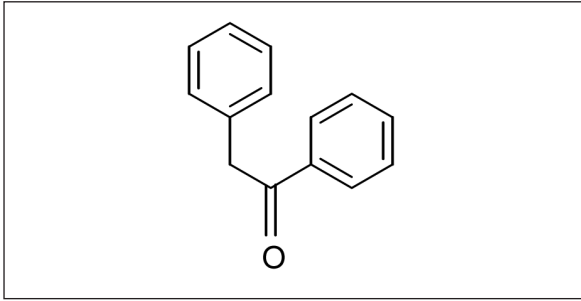
ŞEKİL 5: Stilbenler .



ŞEKİL 6: Diarilheptanoitler.



ŞEKİL 7: Prenilflavonoitler.



ŞEKİL 8: Deoksibenzoinler..

üreme bozukluğunun fark edilmesi ile ortaya çıkmıştır ve 1951 yılında Avustralyalı kimyagerler Bradbury ve White tarafından bu etkiler tanımlanmıştır.^{5,7}

Üzerinde en çok çalışılan grup olan izoflavonlar içerisinde başlıca genistein, daidzein, glisitein, biokanin A ve formononetin yer almaktadır.⁸ Genistein ve daidzein kıvıllı yonca yaprağı (red clover, *Trifolium pratense* L.) yanı sıra soya fasulyesi (soy, *Glycine max* L.) ve soya ürünlerinde bol miktarda bulunmaktadır. Soya bitkisinde daidzein, genistein ve glisitein tipi olmak üzere üç tip izoflavon bulunmaktadır.

Kumestanlar kimyasal yapısı bakımından izoflavonlara benzemektedir, 3-fenilkumarin çekirdeğinin 4 ve 2' pozisyonları arasında bir eter köprüsüne sahiptirler. En geniş yayılıma sahip kumestanlar çevrince (alfalfa, *Medicago sativa* L.), kıvıllı yonca ve soyada bulunan kumestrol ve 4'-metoksikumestrol'dür. Östrojenik aktiviteleri açısından kıyaslandığında kumestanlar izoflavonlara göre daha etkilidirler.²

Lignanlar, özellikle tahıllarda, tohumlarda, meyve ve sebzelerde bulunan minör bileşiklerdir ve hücre duvarlarında lignin oluşumunun prekürsörleridir. Fitoöstrojenik lignanlar ilk kez insan idrarında metabolizma ürünleri enterolakton ve enterodiol olarak saptanmıştır. Bu grubun başlıca bileşikleri keten bitkisinin (*Linseed, Linum usitatissimum* L.) tohumlarından izole edilen sekoisolariresinol ve matairesinol östrojenik aktiviteye sahiptir.²

Prenilflavonoitler başlıca dişi şerbetçiotunun (hop, *Humulus lupulus* L.) çiçeklerinden izole edilen 8-prenilnaringenin ve 6-prenilnaringeninle temsil edilmektedirler ve kuvvetli fitoöstrojenler olarak bilinmektedirler.^{2,6} Prenilflavonoitler ve prenilizoflavonoitler yüksek bitkilerde ve özellikle de spesifik olarak Leguminosae familyasında geniş bir yayılış göstermektedir. Bu familyaya ait bir bitki olan *Erythrina vogelii* Hook. türünden çok sayıda prenilizoflavonoit saf olarak elde edilmiştir.²

Diğer bir grubu oluşturan stilben türevleri içinde, resveratrol en fazla öneme sahip bileşiktir. Üzümde (*Vitis vinifera* grape, *Vitis vinifera* L.) doğal olarak bulunan resveratrol ayrıca bir çok tıbbi bitkide de bulunmaktadır. Bu bileşik östrojenik aktivitesi ve antioksidan özellikleri nedeniyle orta düzeyde kıvıllı şarap tüketiminin kardiovasküler hastalıkların riskini azaltma yeteneğinde olduğunu göstermektedir ve bu etki "Fransız paradoksu" olarak da bilinmektedir.²

Tüm bu kimyasal sınıfların yanı sıra östrojenik aktivitesi saptanan başka bileşikler de vardır. Örneğin Apiaceae familyasında bulunan ferutinine gibi terpenoid yapıda bileşiklerin de östrojen reseptörleri üzerinde antagonist veya agonist gibi davrandığı tanımlanmıştır.²

FARMAKOLOJİK ETKİLERİ

İzoflavonlar kimyasal yapı olarak östrojenlere benzediklerinden reseptör düzeyinde östradiolle yarışarak hem östrojenik hem de anti-östrojenik etki gösterebilir. İzoflavonların nasıl etki gösterecekleri dolaşımda bulunan östrojen miktarı ve östrojen reseptörlerinin sayısı ve tipine bağlıdır.

Fitoöstrojenlerin yararlı etkilerinin HRT'ne olası bir alternatif teşkil etmesi sebebiyle başlıca dört alanda toplandığı düşünülmektedir: menopozal semptomlar, osteoporoz, kardiovasküler rahatsızlıklar ve hormona bağlı kanserler.²

FİTOÖSTROJENLER VE MENOPOZAL SEMPTOMLAR

Fitoöstrojenler menopozla ilgili olan kan basıncı, kemik dayanıklılığı, kolesterol düzeyleri ve oksidatif hasarı da içine alan birçok semptomu azaltmaya yardımcı olurlar.

Epidemiyolojik verilere göre, Avrupa ve Kuzey Amerika'da postmenopozal kadınlarda sıcak basmaları %70-80 oranlarında görülürken, Asyalı kadınlarda bu oran %20-25'lerdedir.⁹ Klimakterik semptomlar açısından iki toplum arasındaki farklılığın nedeni olarak fitoöstrojenlerden zengin geleneksel Asya diyeti gösterilmektedir.¹⁰ 50 mg genistein ve daidzein içeren soya izoflavon ekstreleri düzenli olarak kullanıldığında, sıcak basmalarının sıklık ve şiddetinde anlamlı bir azalma tespit edilmiştir.¹¹

Simisifuga (Black cohosh, *Cimicifuga racemosa* L.) bitkisinin izoflavon ekstresi geleneksel olarak menopozda vazomotor semptomları hafifletmekte etkili, uykusuzlukta ve menstrüasyon öncesi gerginlik durumlarında uzun zamandan beri kullanılmaktadır ve etkinlikleri bazı çalışmalarda da gösterilmiştir.¹² Etkinin 1985 yılından beri bir izoflavonon olan formononetin'den kaynaklandığı düşünülmekte ancak ekstrenin etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. 2002 yılında, Kennelly ve arkadaşları tarafından yapılan bir araştırmada New York'dan Kuzey Carolina'ya dek olan bölgeden 13 tane *C. racemosa* örneği toplanmış ve örnekler formononetin içeriği yönünden incelenmiştir. Örneklerin hiçbirinde formononetine rastlanmadığı gibi *Cimicifuga* standardize edilmiş ekstresi içeren Remifemin ve CimiPure isimli fitofarmasötiklerde de formononetin varlığı saptanmamıştır.¹³ Bu durumda etkinin diğer bileşiklerin kombinasyonu sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Başka bir çalışmaya göre göğüs kanseri geçmişi olan ve tamoxifen kullanmış bayanlarda black cohosh'un menopozal semptomları hafifletmediği ortaya konmuştur.¹⁴ Tamamlayıcı ve alternatif tıp uygulayıcıları, menopozda ayrıca binbirdelik otu (St. John's Wort, *Hypericum perforatum* L.), kedi otu (Valerian, *Valeriana officinalis* L.), adaçayı (Sage, *Salvia officinalis* L.), hayıt (Chaste tree, *Vitex agnus-castus* L.), çin meleketu (Dong quai, *Angelica sinensis*-Oliv. Diels) ginseng (Ginseng, *Panax ginseng*

Meyer), mabet ağacı (Ginkgo, *Ginkgo biloba* L.) Kava (Kava-kava, *Piper methysticum* Forst.), sarmısak (Garlic, *Allium sativum* L.) ve gümüş düğme (Feverfew, *Tanacetum parthenium* L.) bitkilerini de sıklıkla önermektedirler.¹⁴ Güneş damlasının yağı da (Evening Primrose, *Oenothera biennis* L.) pre-menstrual sendromda rahatlıkla kullanılmaktadır.¹⁴ Menopozal semptomlarda homeopatik ilaçlar da çok küçük dozlar içermesi dolayısıyla alternatif bir tedavi şekli olarak rahatlıkla kullanılmaktadır.¹⁴

Bu durumda fitoöstrojenlerin HRT kullanamayan veya tercih etmeyen klimakterik kadınlarda rutin olarak önerilebilecek bir alternatif olabilmesi için daha fazla sayıda klinik çalışmaya ihtiyaç vardır.

FİTOÖSTROJENLER VE OSTEOPOROZ

Birçok in vitro çalışma ve hayvan deneyi fitoöstrojenlerin kemik metabolizması üzerinde pozitif etkisi olduğunu göstermektedir. Ancak bu konu üzerinde geniş kapsamlı ve uzun dönemli klinik denemeler eksiktir. Son yıllarda yapılmış bir çalışma, 4 hafta boyunca soya isoflavon desteği kullanan perimenopozal kadınlarda kemik metabolizması üzerinde yararlı etkileri olduğunu göstermiştir.¹⁵ Bu etkiler de fitoöstrojenlerin perimenopozal kadınlarda, postmenopozal osteoporoz riskini azalttığına işaret etmektedir. Başka bir çalışmada, 12 hafta boyunca isoflavon desteği kullanan postmenopozal kadınların, kontrol grup olarak soyaca zengin buğday ekmeği ile beslenen kadınlarla kemik yoğunluğu kıyaslanmış ve aynı yararlı sonuçlar gözlenmiştir.²

FİTOÖSTROJENLER VE KARDİOVASKÜLER RAHATSIZLIKLAR

Fitoöstrojenlerin kardiovasküler risk üzerindeki yararlı etkileri çeşitli farmakolojik etkilerin kombinasyonu nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. Bu etkiler; lipid profilinin değişikliği, kan akımında iyileşme, antioksidan özellikler ve kan basıncındaki etkilerdir.² Crouse ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği klinik bir çalışmada, çeşitli miktarlarda izoflavon içeren bir soya proteini preparatı, izoflavon dozundan bağımsız olarak total ve LDL kolesterolü seviyelerini HDL ve trigliseritleri etkilemeden düşürmüştür.¹⁶ Birleşmiş Milletler Besin ve İlaç Örgütü doymuş yağ ve kolesterol yönünden sınırlandırılmış diyetle birlikte günde 25 g soya proteini tüketiminin kalp hastalığı riskini azaltabileceğini kabul etmiştir.¹⁷ Bunlara dayanarak soya veya kızılıyonca izoflavonları içeren preparatların kardiovasküler hastalıklarda koruyucu olabilecekleri söylenebilir.

FİTOÖSTROJENLER VE MEME KANSERİ

Diyetin kanser gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu bilinmektedir. Epidemiyolojik çalışmalar geleneksel olarak diyetlerinde yüksek soya içerikli ürünler tüketen Asyalılarda Batılılara oranla meme kanseri ve prostat kanserinin daha az görüldüğünü göstermektedir. Ancak bu farklılığın genetik kaynaklı olmadığı, tamamen beslenme şeklindeki farklılığa bağlı olduğu kabul görmüştür. Çünkü Amerika'da doğmuş ve yetişmiş Japon kadınları da Amerikalı kadınlara eşit veya daha fazla göğüs kanseri riski taşımaktadır. Aynı şekilde ergenlik çağından sonra Batı ülkelerine göç eden Japon kadınlarının, Japonya'da yaşayan yaşlıları ile aynı oranda kanser riski taşıdığı ortaya konmuştur. Fitoöstrojenlerin meme kanserinin gelişiminde önleyici etkilerinin olabileceği ile ilgili in vitro ve hayvan deneyi çalışmaları bulunmaktadır. Yapılan hayvan deneylerinde özellikle ergenlik öncesi alınan genistein'in kanseri önleyici etkisi olduğu saptanmıştır.¹

Soya izoflavonları ile ilgili olarak gerçekte kabul edilen tek hipotez, soya ürünlerinin özellikle yaşamın ilk yıllarında yani ergenlik öncesi ve ergenlik döneminde kullanımı ile meme kanserine karşı koruyucu olduğu şeklindedir.¹ Japon kadınlarının da meme kanserine daha az yakalanmasının nedeni yaşamın ilk yıllarında yani ergenlik ve öncesinde protein ihtiyaçlarını soya ürünlerinden temin etmeleridir.

FİTOÖSTROJENLERİN ANTIAGING ÜZERİNE ETKİLERİ

Östrojenik özelliklerinden başka, fitoöstrojenlerin özellikle izoflavonların polifenolik yapılarına bağlı olarak antioksidan etkileri vardır. Fitoöstrojenlerin, özellikle de izoflavonların antioksidan özellikleri in vitro ve in vivo

çalışmalarla gösterilmiştir. İzoflavonlar, serbest radikalleri doğrudan veya antioksidan-süpürücü enzimleri etkileyerek, oksidatif DNA hasarını önleyebilirler. Antioksidanların yaşlanmaya ve kanser-kardiyovasküler rahatsızlıklar gibi yaşlanmaya bağlı dejeneratif hastalıklara karşı koruyucu olduğu bilinmektedir. Özellikle genistein izoflavonlar içinde en yüksek antioksidan aktiviteyi gösteren bileşik olarak bilinmektedir. Fitoöstrojenler özellikle genistein cilt karsinogenezini ve cilt yaşlanmasını önlemede etkilidirler.^{18,19}

Yaşlanmanın birçok sebebi vardır ancak en önemli faktörlerden ikisi serbest radikaller ve hormonların azalması olduğuna göre fitoöstrojenler vücudun doğal hormonları gibi hareket ederek yaşlılıkla ilintili hastalıklardan vücudu korurlar. Kadınlarda özellikle menopoz semptomlarını azaltarak koruyucu etki gösterirler. Soya izoflavonlarının osteoporozda hafif kemik koruyucu etkilerinin olduğu yapılan araştırmalar ile gösterilmiştir¹.

Birçok memeli türünde östrojen daha yüksek seviyeye sahip dişi bireyler erkeklere göre daha uzun yaşamaktadır. Kadınlar ve erkekler arasındaki yaşam sürelerinin farklılığını araştıran bir çalışmada, erkek yaşam süresinin daha kısa oluşu erkeklerde mitokondriyel serbest radikal üretiminin kadınlara oranla daha yüksek oluşu ile bağlantılı bulunmuş ve bu bulgu in vivo deneyler ile açıklanmıştır.²⁰ Fitoöstrojenler östrojenin koruyucu davranışlarını taklit etmektedir. Bayanlarda mitokondri tarafından üretilen serbest radikallerin seviyesini düşürmekte ve böylelikle yaşam süresini arttırmaktadır.

Fitoöstrojenler, yaşlılığa neden olan faktörlerin kontrol altına alınmasında, yaşam kalitesini artırarak yaşam süresini uzatmada ve sağlıklı yaşlanmada olumlu yönde katkıda bulunmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Wuttke W, Jarry H, Seidlová-Wuttke D. Isoflavones--safe food additives or dangerous drugs? *Ageing Res Rev* 2007;6:150-88.
2. Terreaux C, Polasek J, Hostettmann K. Plant constituents with hormonal effects. *Curr Org Chem* 2003;7:1151-1161.
3. Fokialakis N, Lambrinidis G, Mitsiou DJ, Ali-giannis N, Mitakou S, Skaltsounis AL, et al. A new class of phytoestrogens; evaluation of the estrogenic activity of deoxybenzoin. *Chem Biol* 2004;11:397-406.
4. Suksamram A, Ponglikitmongkol M, Wongkrajang K, Chindaduang A, Kittidanairak S, Jankam A, et al. Diarylheptanoids, new phytoestrogens from the rhizomes of *Curcuma comosa*: Isolation, chemical modification and estrogenic activity evaluation. *Bioorg Med Chem* 2008;16:6891-902.
5. Büyüktuncer Z, Başaran AA. Fitoöstrojenler ve sağlıklı yaşamdaki önemleri. *Hacettepe Üniv Eczacılık Fak Derg* 2005;25:79-94.
6. Zanolli P, Zavatti M. Pharmacognostic and pharmacological profile of *Humulus lupulus L.* *J Ethnopharmacol* 2008;116:383-96.
7. Chadwick LR, Pauli GF, Farnsworth NR. The pharmacognosy of *Humulus lupulus L.* (hops) with an emphasis on estrogenic properties. *Phytomedicine* 2006;13:119-31.
8. Barnes J, Anderson LA, Phillipson JD. Red clover. In: *Herbal Medicines*. 3rd ed. United Kingdom: Pharmaceutical Press; 2007. p.498-9.
9. Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994;19:157-76.

10. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, et al. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000;7:105-11.
11. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000;7:236-42.
12. Liske E, Hänggi W, Henneicke-von Zepelin HH, Boblitz N, Wüstenberg P, Rahlfs VW. Physiological investigation of a unique extract of black cohosh (*Cimicifugae racemosae rhizoma*): a 6-month clinical study demonstrates no systemic estrogenic effect. *J Womens Health Gend Based Med* 2002;11:163-74.
13. Kennelly EJ, Baggett S, Nuntanakorn P, Oskoski AL, Mori SA, Duke J, et al. Analysis of thirteen populations of black cohosh for formononetin. *Phytomedicine* 2002;9:461-7.
14. Brockie J. Alternative approaches to the menopause. *Rev Gynaecol Pract* 2005; 5: 1-7.
15. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004;65:995-1016.
16. Crouse JR 3rd, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999;159:2070-6.
17. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 2002;132:566S-569S.
18. Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J, et al. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. *J Nutr* 2003;133(11 Suppl 1):3811S-3819S.
19. Miquel J, Ramírez-Boscá A, Ramírez-Bosca JV, Alperi JD. Menopause: a review on the role of oxygen stress and favorable effects of dietary antioxidants. *Arch Gerontol Geriatr* 2006;42:289-306.
20. Viña J, Borrás C, Gambini J, Sastre J, Pallardó FV. Why females live longer than males? Importance of the upregulation of longevity-associated genes by oestrogenic compounds. *FEBS Lett* 2005;579:2541-5.