



## REVISIÓN

# Efectos del uso del 17 $\beta$ -estradiol y la genisteína en la enfermedad de Alzheimer en mujeres con menopausia

Cristina Chávez-Pérez<sup>a</sup>, Araceli Ceballos-Ramírez<sup>a</sup> y Abel Suárez-Castro<sup>b,\*</sup>

<sup>a</sup> Facultad en Ciencias de la Nutrición, Universidad de Morelia, Morelia, Michoacán, México

<sup>b</sup> Laboratorio de Diseño Molecular, Instituto de Investigaciones Químico-Biológicas, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Morelia, Michoacán, México



## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2020

Aceptado el 12 de abril de 2021

On-line el 8 de junio de 2021

### Palabras clave:

17  $\beta$ -estradiol

Genisteína

Menopausia

Enfermedad de Alzheimer

## RESUMEN

El uso del 17  $\beta$ -estradiol y la genisteína en mujeres con menopausia ayuda en la disminución de los síntomas vasomotores y un mejoramiento cognitivo. Existe evidencia sobre el uso de ciertos flavonoides como la genisteína, que posee un papel potencialmente neuroprotector en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer. La evidencia científica sobre los efectos de los fitoestrógenos y la genisteína durante la menopausia y su efecto en la cognición es escasa, sin embargo, en la presente revisión se encontró que la intervención con 17  $\beta$ -estradiol tiene efectos positivos sobre la cognición en mujeres con la enfermedad de Alzheimer. Además, el uso de la genisteína, daidzeína o cualquier suplemento a base de isoflavonas puede tener un efecto sobre los síntomas vasomotores. Los suplementos con 17  $\beta$ -estradiol en mujeres en etapas tempranas de la menopausia y con algún grado de deterioro cognitivo pueden tener efectos benéficos.

© 2021 SEGG. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Effects of the use of 17 $\beta$ -estradiol and genistein in Alzheimer's disease in women with menopause

## ABSTRACT

### Keywords:

17  $\beta$ -estradiol

Genistein

Menopause

Alzheimer's disease

The use of 17  $\beta$ -estradiol and genistein in women with menopause helps in the reduction of vasomotor symptoms and cognitive improvement. There is evidence on the use of certain flavonoids such as genistein, which has a potentially neuroprotective role in neurodegenerative diseases such as Alzheimer's. Scientific evidence on the effects of phytoestrogens and genistein during menopause and their effect on cognition are scarce, however, in the present review it was found that the intervention with 17  $\beta$ -estradiol has positive effects on cognition in women with Alzheimer's disease. In addition, the use of genistein, daidzein or any supplement based on isoflavones may influence vasomotor symptoms. 17  $\beta$ -estradiol supplements in women in early menopause and with some degree of cognitive impairment may have beneficial effects.

© 2021 SEGG. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

El sexo femenino es un factor de riesgo importante para desarrollar la enfermedad de Alzheimer (EA) de aparición tardía. Independientemente de la mayor longevidad de las mujeres en relación con los hombres, las mujeres constituyen dos tercios de

los pacientes que viven con demencia por EA en todo el mundo<sup>1</sup>. Los mecanismos biológicos subyacentes al aumento del riesgo de EA en las mujeres no se comprenden completamente<sup>2</sup>. Se ha documentado un incremento del 16,3% en la prevalencia de mujeres que presentan EA, lo cual está relacionado con la ausencia de un tratamiento con estrógenos posterior al inicio de la menopausia<sup>1,3</sup>. Por otro lado, se ha reportado un análisis sobre el riesgo relativo de presentar EA asociada a la menopausia sin terapia hormonal, el cual oscila entre 0,5 y 1,2 ( $p = 0,01$ )<sup>3</sup>, convirtiéndose en datos estadísticos que tienen relevancia significativa para el abordaje terapéutico.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [abel.suarez@umich.mx](mailto:abel.suarez@umich.mx) (A. Suárez-Castro).

Los estrógenos son hormonas que actúan sobre el sistema nervioso central tanto a través de mecanismos genómicos, modulando la síntesis, liberación y metabolismo de neurotransmisores, neuropéptidos y neuroesteroídes, como a través de mecanismos no genómicos, que influyen en la excitabilidad eléctrica, la función sináptica y las características morfológicas. Por lo tanto, los efectos neuroactivos del estrógeno son multifacéticos y comprenden un sistema que abarca desde los mecanismos químicos a los bioquímicos y genómicos, protegiendo contra una amplia gama de lesiones neurotóxicas. Sin embargo, las evidencias clínicas muestran que, durante el período de la menopausia, la disminución de los estrógenos y su efecto en el sistema límbico dan lugar a modificaciones en el estado de ánimo, el comportamiento y la cognición y que la administración de estrógenos puede mejorar el estado de ánimo y la eficiencia cognitiva en la posmenopausia<sup>2</sup>.

La terapia de reemplazo hormonal está indicada en el manejo de síntomas de la menopausia y en la prevención de la osteoporosis y la enfermedad cardiovascular; no obstante, los estudios clínicos de la terapia de reemplazo hormonal y la función cognitiva han reportado resultados controvertidos, lo que sugeriría una falta de eficacia de los estrógenos en la cognición en mujeres posmenopáusicas de más de 65 años<sup>4</sup>. Muchas mujeres rechazan este tipo de tratamiento por considerarlo antinatural y por sus efectos secundarios<sup>5</sup>. El tratamiento con fitoestrógenos es una alternativa a este tipo de tratamiento. La genisteína es un fitoestrógeno que puede ejercer un efecto estrogénico debido a su similitud estructural básica con la molécula del estradiol endógeno. Esto ocurre al interactuar con los receptores de estrógenos causando efectos en el cuerpo similares a los causados por la hormona<sup>6</sup>.

Con base en lo anterior, se considera importante hacer esta revisión debido a que el uso de isoflavonas como la genisteína y la daidzeína muestra que existe una eficacia en el tratamiento en la mujer con menopausia y EA en etapas tempranas. Por otro lado, el uso de estrógenos en este tipo de pacientes conlleva una mejoría a nivel cognitivo.

Se presenta un análisis documental sobre la evidencia clínica con relación al uso de la terapia de remplazo hormonal con 17 $\beta$ -estradiol y el uso de suplementación con fitoestrógenos como la genisteína en mujeres en etapa de menopausia y con EA.

Se hará énfasis en la importancia del aspecto dietético aunado a un estilo de vida saludable y que el uso de terapias coadyuvantes y la suplementación de ciertas vitaminas y oligoelementos contribuyen en retardar o disminuir los síntomas vasomotores, entre otros.

## Nutrición y enfermedad de Alzheimer

La EA es un padecimiento neurológico progresivo e irreversible que afecta al sistema nervioso central, que se caracteriza por la pérdida paulatina de la memoria, así como el deterioro de las actividades básicas de la vida diaria, también llamada demencia, además de la presencia de algunos cambios en la conducta<sup>7,8</sup>. En sus inicios, la EA muestra algunas deficiencias de oligoelementos, como por ejemplo el selenio y la uridina; asimismo, la deficiencia de vitamina D ocasiona un mayor riesgo de padecer la enfermedad, además de otros tipos de demencia<sup>9</sup>.

## Terapia nutricional en enfermedad de Alzheimer y menopausia

Con la finalidad de investigar la funcionalidad y efectos que pueden tener los nutrimentos en EA, Shea y Remington<sup>9</sup> analizaron la evidencia científica en cuanto a vitaminas como la E, B12, D y ácidos grasos poliinsaturados (omega 3) y su efecto en las personas con EA, y la conclusión fue que un enfoque dirigido a la suplementación en etapas tempranas o incluso al inicio del deterioro cognitivo puede

tener un impacto positivo en el desarrollo de la misma enfermedad. En el caso de la vitamina E, en un estudio clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, Dysken et al.<sup>10</sup> encontraron que los participantes que recibieron dosis altas de vitamina E (2.000 UI) durante un promedio de 2 años presentaron una disminución en la progresión sobre la dificultad para realizar habilidades funcionales y actividades de la vida diaria, mismas que fueron medidas con el estudio cooperativo de la EA de la vida diaria (ADCSADL, por sus siglas en inglés). También se sabe que no está claro el papel neuroprotector de la vitamina E, pero algunos estudios han sido encaminados a contestar esta pregunta sin que los resultados sean concluyentes<sup>11,12</sup>.

Por otro lado, se ha visto que la suplementación con vitaminas del complejo B es inconsistente; sin embargo, se afirma que el uso del ácido fólico y la vitamina B12 en conjunto mostraron una disminución del deterioro cognitivo por un considerable retraso en la atrofia del lóbulo temporal medial, el precúneo, el giro angular y el giro supramarginal<sup>13</sup>.

Gildawie et al. señalan que hay evidencia de que el consumo de flavonoides en forma de extracto o como se consume en alimentos integrales puede proteger contra deterioros cognitivos en modelos animales<sup>14</sup>.

Otros alimentos que contienen una gran variedad de flavonoides son los arándanos, bayas de color rojo azul y púrpura; también los encontramos en las uvas rojas y moradas que además poseen cianidina, delfnidina, malvidina incluyendo antocianinas y otros compuestos polifenólicos<sup>15</sup>; aunque no hay evidencia sobre su biodisponibilidad, se ha demostrado que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y pueden contribuir a la disminución de la inflamación provocada por la acumulación de los betaamiloides<sup>16</sup>.

Por otro lado, las uvas, además de los compuestos ya mencionados anteriormente, han mostrado una mayor activación en el hemisferio derecho durante una actividad de memoria<sup>17</sup>.

## Uso dietético de fitoestrógenos durante la menopausia

Los fitoestrógenos son compuestos de tipo estrogénico, derivados de plantas que son estructuralmente similares al 17 $\beta$ -estradiol. Cuatro compuestos fenólicos clasificados como fitoestrógenos son isoflavonas, estilbeno, cumestanos y lignanos, y están presentes en alimentos como las nueces, la soja, el ajo, el apio, las zanahorias, las patatas, el arroz, el trigo, el trébol rojo, las batatas, las manzanas, las granadas y el café<sup>18</sup>.

En cuanto a peso molecular, estructura y tamaño, son capaces de unirse a receptores  $\alpha$ - y  $\beta$ -estrogénicos con una afinidad predominante por los de tipo  $\beta$ <sup>19</sup>. Estos receptores tienen diferentes funciones, dependiendo de su tipo; los receptores  $\alpha$  actúan en la proliferación celular, mientras que los receptores  $\beta$  son responsables de la apoptosis celular<sup>20</sup>. Pero depende de la concentración, del ligando presente en el que se pueda dar la unión al receptor. Si es un receptor  $\alpha$ , el estrógeno debe tener una concentración 10 veces mayor que para unirse al receptor de estrógeno  $\beta$ <sup>21</sup>.

La fuente más importante de fitoestrógenos son las isoflavonas que se encuentran en la soja y sus productos procesados<sup>22</sup>. Los niveles de fitoestrógenos en la soja pura son más altos en comparación con aquellos que ya han sido procesados, lo cual es debido a las diferencias en la biodisponibilidad que, junto con la farmacocinética de las isoflavonas, están influidas por la textura de los ingredientes alimentarios, la fuente o la forma de los alimentos consumidos<sup>23</sup>.

Algunas comparaciones entre poblaciones muestran un mayor consumo de soja en la dieta en comparación con la población europea y la estadounidense. La ingesta diaria promedio de fitoestrógenos de la comunidad en el este y sureste de Asia se estima en entre 20 y 50 mg por día<sup>24</sup>.

Tabla 1

Resumen sobre la evidencia de los hallazgos del efecto de la terapia hormonal de reemplazo en la enfermedad de Alzheimer en mujeres con menopausia

Estudio	Participantes	Intervención	Comparación	Duración	Resultados	Observaciones
Santos-Galduróz et al. (2010) Aleatorizado controlado <sup>30</sup>	38 mujeres posmenopáusicas de 1 año de evolución	Genisteína 60,8 mg/día; daidzeína 16 mg/día; gliciteína 3,2 mg/día	Placebo (80 mg/día)	4 meses	Los efectos estrogénicos de la isoflavona dependen de la dosis	A pesar del efecto positivo por parte de las isoflavonas en las habilidades visuales, no tuvo ninguno sobre la cognición
Wharton et al. (2011) Aleatorizado controlado <sup>31</sup>	43 mujeres posmenopáusicas con EA	17 β-estradiol (50 mg/día) Medroxiprogesterona (100 mg/día)	Placebo (100 mg/día)	15 meses	Efecto positivo del 17 β-estradiol sobre la cognición	No se observó diferencia significativa en el estado de ánimo
Henderson et al. (2012) Aleatorizado doble ciego <sup>32</sup>	350 mujeres con y sin menopausia	Proteína de soja rica en isoflavonas (genisteína 52 mg/día; daidzeína 36 mg/día; gliciteína 3 mg/día)	Placebo (91 mg/día)	30 meses	Efecto positivo en la mejoría cognitiva en mujeres posmenopáusicas	No se observó mejoría en la memoria visual
Henderson et al. (2016) Aleatorizado doble ciego <sup>33</sup>	567 mujeres con menopausia de 6 a 10 años de evolución	17 β-estradiol (1 mg/día)	Placebo (1 mg/día)	57 meses	Sin cambios significativos cognitivos	Sin efectos neuropsicológicos
Gleason et al. (2015) Aleatorizado controlado doble ciego <sup>34</sup>	65 hombres; 65 mujeres	Isoflavonas (100 mg/día)	Placebo (100 mg/día)	6 meses	No hubo cambios significativos favorables en la cognición	Se sugiere revisar los cambios metabólicos del conjunto de isoflavonas
Song et al. (2020) Metaanálisis <sup>36</sup>	1.266 casos y 3.845 controles	Terapia estrogénica oral y transdérmica	Placebo oral y transdérmico	14 semanas; 16 años	La terapia hormonal de reemplazo mostró un efecto positivo sobre el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson	Las variables como edad, duración del tratamiento y la vía de administración no afectaron los resultados obtenidos
Wu et al. (2020) Revisión sistemática y metaanálisis <sup>37</sup>	144-169.478 casos y controles	Terapia estrogénica	Placebo	15 años	Relación directa significativa entre la terapia hormonal de reemplazo y su efecto positivo en la EA	La asociación parece cambiar en forma directa después de 5 años en el contexto de la EA

El uso de la genisteína, daidzeína o cualquier suplemento a base de isoflavonas tiene un efecto en los problemas o síntomas vasomotores que consiste en la reducción de la frecuencia de los mismos<sup>25</sup>.

### Efectos positivos de fitoestrógenos en la menopausia

Los fitoestrógenos pueden suprimir los síntomas clínicos de la menopausia causados por una disminución en la producción de estrógenos endógenos. La administración de 100 mg de isoflavonas por día en mujeres posmenopáusicas puede reducir los síntomas vasomotores<sup>26</sup>. Eden<sup>27</sup> describe el uso de fitoestrógenos como una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal, ya que estos no aumentan el riesgo de coagulación en mujeres posmenopáusicas; sin embargo, se requiere de mayor evidencia para demostrar su efectividad o rechazo por su probable efecto procoagulante. Se ha demostrado que la suplementación (específicamente la soja) a largo plazo puede reducir el tejido graso visceral<sup>28</sup>.

Es necesario tener en cuenta que el uso del tratamiento a largo plazo de más de 5 años con fitoestrógenos a partir de soja fue relacionado con un mayor riesgo de hiperplasia endometrial<sup>29</sup>.

### Análisis de la evidencia científica sobre el efecto del 17 β-estradiol y la genisteína en la enfermedad de Alzheimer en mujeres en menopausia

Para poder abordar la evidencia científica sobre los efectos de 17 β-estradiol y la genisteína durante la menopausia y su efecto en

la cognición, es importante resaltar que se han llevado a cabo pocos ensayos clínicos, que a continuación abordaremos ya que involucran ambas condiciones clínicas (tabla 1). Esto podría deberse a las controversias sobre las implicaciones y la relación o probables asociaciones existentes entre el deterioro cognitivo provocado por la EA y la menopausia.

Santos-Galduróz et al.<sup>30</sup> diseñaron un estudio clínico aleatorizado controlado, con la participación de 38 mujeres posmenopáusicas de 1 año de evolución a quienes se les administraron los siguientes flavonoides: genisteína 60,8 mg/día; daidzeína 16 mg/día; gliciteína 3,2 mg/día, y para comparar el efecto, se administró placebo 80 mg/día durante 4 meses. Se concluyó que los efectos estrogénicos de las isoflavonas dependen de la dosis y que, a pesar de que tuvo un efecto positivo en las habilidades visuales, no fue así para la cognición.

En el ensayo aleatorizado y controlado durante 15 meses realizado por Wharton et al.<sup>31</sup>, donde se les administró a 43 mujeres posmenopáusicas con EA, 17 β-estradiol a dosis de 50 mg/día, además de medroxiprogesterona al doble de la dosis del 17 β-estradiol, y placebo como punto de control a dosis de 100 mg/día, se observó un efecto positivo del 17 β-estradiol sobre la cognición, pero no se observó diferencia significativa en el estado de ánimo.

Uno de los ensayos más sobresalientes fue el de Henderson et al.<sup>32</sup>, por tratarse de un estudio aleatorizado doble ciego con la participación de 350 mujeres con y sin menopausia a quienes se les suplementó con proteína de soja rica en isoflavonas con una dosis aproximada de genisteína de 52 mg/día; daidzeína 36 mg/día;

gliciteína 3 mg/día; en contraste, se administraron 91 mg/día de placebo durante 30 meses. Se observó un efecto positivo en la mejoría cognitiva en mujeres posmenopáusicas, sin embargo, no se observó mejoría en la memoria visual.

Posteriormente, Henderson et al.<sup>33</sup> realizaron otro estudio aleatorizado doble ciego, con un mayor número de mujeres participantes (567) con menopausia entre 6 y 10 años de evolución, a quienes se les administró 1 mg/día de 17 β-estradiol, así como placebo con la misma dosis. El estudio tuvo una duración de 57 meses, en el que no hubo cambios significativos cognitivos y tampoco efectos neuropsicológicos.

Gleason et al.<sup>34</sup> realizaron un ensayo doble ciego aleatorizado donde administraron 100 mg de genisteína y daidzeína a 34 mujeres y a 31 hombres por un período de 6 meses. Los hallazgos mostraron que no hubo una mejora cognitiva en los 2 grupos de estudio, y los resultados, a pesar de su sesgo por el tiempo y la baja cantidad de participantes, permitieron observar alteraciones en el metabolismo de las isoflavonas llegando a la conclusión de que se requiere el diseño de un estudio más robusto en cuanto al tiempo y la cantidad de participantes.

Para medir la cognición se utilizaron pruebas neuropsicológicas que evalúan la memoria episódica verbal ( $p = 0,80$ ), funciones ejecutivas ( $p = 0,60$ ) y cognición global ( $p = 0,76$ ). Es necesario mencionar que las pruebas anteriormente señaladas poseen rangos de especificidad y sensibilidad variables que van del 35,4-88% y del 76,4-96%, respectivamente<sup>35</sup>.

Entre los estudios publicados recientemente, Song et al.<sup>36</sup> llevaron a cabo un metaanálisis con los resultados de 21 estudios de cohorte en su mayoría de casos y controles con la participación de mujeres con menopausia y EA y Parkinson. Con base en los 21 estudios analizados, un total de 1.266 casos recibieron estrógenos vía oral y transdérmica y por otro lado un total de 3.845 controles recibieron placebo por las mismas vías de administración. Es importante señalar que los tiempos de duración de la intervención fueron desde 14 semanas hasta 16 años. Pese a que hubo variables que no fueron comunes entre los estudios señalados, se concluyó que estas no tuvieron efecto sobre los resultados encontrados. La terapia hormonal de reemplazo mostró un efecto positivo sobre el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson.

Por último, Wu et al.<sup>37</sup> realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis donde se relacionó la relación tiempo-respuesta de 14 estudios de casos y controles que fueron llevados a cabo entre los años 1994 y 2019 en una población de entre 144 a 169.478 mujeres con menopausia y EA. La intervención consistió en la administración de terapia estrogénica y placebo a los casos y controles, respectivamente. La duración de la intervención fue de 15 años en promedio. Los resultados de este estudio revelaron una relación directa significativa entre el uso de ciertas terapias hormonales y la EA, la demencia por todas las causas y la enfermedad de Parkinson en mujeres menopáusicas. Sin embargo, la asociación parece cambiar en forma directa después de 5 años en el contexto de la EA.

## Conclusiones

El uso de la genisteína, aunque puede tener un efecto sobre los síntomas vasomotores, no hay evidencia que muestre un efecto sobre el aspecto cognitivo de las mujeres en etapa de menopausia.

Por otro lado, el uso del 17 β-estradiol mostró un efecto positivo a nivel cognitivo, como en la memoria semántica y la memoria visual en mujeres posmenopáusicas con EA. La administración de 17 β-estradiol en mujeres recién iniciadas en la etapa de menopausia y con algún grado de deterioro cognitivo puede ser mucho más beneficiosa durante los primeros 5 años con menopausia, ya que el cerebro en este caso se encuentra aún receptivo, independientemente de si son estrógenos endógenos o exógenos; no así

para aquellas mujeres que padecen EA y que además presentan una evolución de más de 6 años con menopausia.

Por último, es necesario proponer el diseño de más ensayos clínicos con mujeres en las diferentes etapas de la menopausia, con y sin EA, pero sobre todo con un régimen de intervención adecuado de 17 β-estradiol o de genisteína.

## Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## Autoría

ACR, CCP y ASC declaran que la información aquí presente es original y que todos participaron de forma igualitaria en la concepción y la redacción del artículo. Todos los autores revisaron el artículo y validaron su versión final.

## Conflictos de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés al momento de realizar o publicar el presente trabajo.

## Agradecimientos

El presente trabajo fue posible gracias a las facilidades por parte de la dirección de la Facultad de Ciencias de la Nutrición de la Universidad de Morelia. Agradecemos infinitamente a los maestros Luis Fernando Sámano Orozco, Patricia Figueroa Chávez sus aportaciones y críticas a este trabajo. A la Maestra María Celeste López Jacobo, su gestión y apoyo para terminar el presente.

A los que no mencionamos en este pequeño párrafo pero que también en algún momento nos asesoraron o facilitaron algún tipo de información que nos sirvió para el desarrollo de este documento, les estamos infinitamente agradecidos.

## Bibliografía

1. Rahman A, Jackson H, Hristov H, Isaacson RS, Saif N, Shetty T, et al. Sex and gender driven modifiers of Alzheimer's: The role for estrogenic control across age, race medical, and lifestyle risks. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:1–22. <http://dx.doi.org/10.3389/fnagi.2019.00315>.
2. Genazzani AR, Pluchino N, Luisi S, Luisi M. Estrogen, cognition and female ageing. *Hum Reprod Update.* 2007;13:175–87. <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dml042>.
3. Tang MX, Jacobs D, Stern Y, Marder K, Schofield P, Gurland B, et al. Effect of estrogen during menopause on risk and age at onset of Alzheimer's disease. *Lancet.* 1996;348:429–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)03356-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)03356-9).
4. Hogervorst E, Yaffe, Richards M, Huppert FAH. Hormone replacement therapy to maintain cognitive function in women with dementia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;1:CD003799, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003799.pub2>.
5. Lima JV, da Silva LC, dos Santos DC, Nolasco MC, Pimentel I, Rodrigues A, et al. Risk-benefit of hormone replacement therapy in menopausal women. *Res Soc and Develop.* 2020;9:e07952283. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i5.2283>.
6. Hairi HA, Shuid AN, Ibrahim N, Jamal JA, Mohamed N, Mohamed IN. The effects and action mechanisms of phytoestrogens on vasomotor symptoms during menopausal transition: thermoregulatory mechanism. *Curr Drug Targ.* 2020;20:192–200. <http://dx.doi.org/10.2174/138945011866170816123740>.
7. Henderson VW. Alzheimer's disease: Review of hormone therapy trials and implications for treatment and prevention after menopause. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;142:99–106. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsbmb.2013.05.010>.
8. Long JM, Holtzman DM. Alzheimer disease: an update on pathobiology and treatment strategies. *Cell.* 2019;179:312–39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2019.09.001>.
9. Shea BT, Remington R. Nutritional supplementation for Alzheimer's disease? *Curr Opin Psychiatry.* 2015;28:141–7. <http://dx.doi.org/10.1097/YCO.0000000000000138>.
10. Dysken MW, Sano M, Asthana S, Vertrees JE, Pallik M, Llorente M, et al. Effect of vitamin E and memantine on functional decline in Alzheimer disease. The TEAM-AD VA Cooperative Randomized Trial. *J Am Med Ass.* 2014;311:33–44. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.282834>.

11. McCleery J, Abraham RP, Denton DA, Rutjes AWS, Chong L, Al-Assaf AS, et al. Vitamin and mineral supplementation for preventing dementia or delaying cognitive decline in people with mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;11:CD011905, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011905.pub2>.
12. Lloret A, Esteve D, Monllor P, Cervera-Ferri A, Lloret A. The effectiveness of vitamin E treatment in Alzheimer's disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1–17, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20040879>.
13. Smith AD, Refsum H. Homocysteine B vitamins, and cognitive impairment. *Ann Rev Nutr*. 2016;36:211–39, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050947>.
14. Gildawie KR, Galli RL, Shukitt HB, Carey AN. Protective effects of foods containing flavonoids on age-related cognitive decline. *Curr Nut Rep*. 2018;7:39–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s13668-018-0227-0>.
15. Joseph JA, Arendash G, Gordon M, Diamond D, Shukitt-Hale B, Morgan D, et al. Blueberry supplementation enhances signalling and prevents behavioral deficits in an Alzheimer disease model. *Nut Neurosci*. 2015;6:153–62, <http://dx.doi.org/10.1080/1028415031000111282>.
16. Fernández SP, Wasoski C, Loscalzo LM, Graner RE, Graham AR, Paladini AC, et al. Central nervous system depressant action of flavonoid glycosides. *Eur J Pharmacol*. 2006;539:168–76, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2006.04.004>.
17. Krikorian R, Boespflug EL, Fleck DE, Stein AL, Wightman JD, Shidler MD, et al. Concord Grape Juice Supplementation and Neurocognitive Function in Human Aging. *Agric Food Chem*. 2012;60:5736–42, <http://dx.doi.org/10.1021/jf300277g>.
18. Desmawati D, Sulastri D. Phytoestrogens and their health effect. *Open Access Maced J Med Sci*. 2019;7:495–9, <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2019.086>.
19. Remport J, Blázovics A. Phytoestrogens in the treatment of menopause. *Orv Hetil*. 2017;158:1243–51, <http://dx.doi.org/10.1556/650.2017.30805>.
20. Min J, Dahlman-Wright K, Gustafsson JA. Estrogen receptor alpha and beta in health and disease. *Best Pract Res Clin Endocr Metab*. 2015;29:557–68, <http://dx.doi.org/10.1016/j.beem.2015.04.008>.
21. Paterni I, Granchi C, Katzenellenbogen JA, Minutolo F. Estrogen receptors alpha (ER $\alpha$ ) and beta (ER $\beta$ ): Subtype-selective ligands and clinical potential. *Steroids*. 2014;90:13–29, <http://dx.doi.org/10.1016/j.steroids.2014.06.012>.
22. Cederroth CR, Zimmermann C, Nef S. Soy, phytoestrogens, and their impact on reproductive health. *Mol Cell Endocrinol*. 2012;355:192–200, <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2011.05.049>.
23. Sunita P, Pattanayak SP. Phytoestrogens in postmenopausal indications: A theoretical perspective. *Pharmacogn Rev*. 2011;5:41–7, <http://dx.doi.org/10.4103/0973-7847.79098>.
24. He FJ, Chen JQ. Consumption of soybean, soy foods, soy isoflavones and breast cancer incidence: Differences between Chinese women and women in Western countries and possible mechanisms. *Food Sci Hum Well*. 2013;2:146–61, <http://dx.doi.org/10.1016/j.fshw.2013.08.002>.
25. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;12, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001395.pub4>.
26. Bolaños R, del Castillo A, Francia J. Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2010;17:660–6, <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e3181cb4fb5>.
27. Eden J. Phytoestrogens for menopausal symptoms: A review. *Maturitas*. 2012;72:157–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.03.006>.
28. Tan J, Huang C, Luo Q, Liu W, Cheng D, Xia Y, et al. Soy isoflavones ameliorate fatty acid metabolism of visceral adipose tissue by increasing the AMPK activity in male rats with diet-induced obesity (DIO). *Molecules*. 2019;24:280928113, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules24152809>.
29. Dizavandi FR, Ghazanfarpour M, Roozbeh N, Kargarfarad L, Khadivzadeh T, Dashti SL. An overview of the phytoestrogen effect on vaginal health and dyspareunia in peri- and post-menopausal women. *Post Reprod Health*. 2019;25:11–20, <http://dx.doi.org/10.1177/2053369118823365>.
30. Santos-Galduróz RF, Galduróz JCF, Facco RL, Hachul H, Tufik S. Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res*. 2010;43:1123–6, <http://dx.doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500104>.
31. Wharton W, Baker LD, Gleason CE, Dowling M, Barnet JH, Johnson S, et al. Short-term hormone therapy with transdermal estradiol improves cognition for postmenopausal women with Alzheimer's disease: results of a randomized controlled trial. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:495–505, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-2011-110341>.
32. Henderson VW, St. John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA, et al. Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women. *Neurology*. 2012;78:1841–8, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318258f822>.
33. Henderson VW, St. John JA, Stanczyk HN, Shoupe FZ, Kono D, et al. Cognitive effects of estradiol after menopause. *Neurology*. 2016;87:1–10, <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000002980>.
34. Gleason CE, Fischer BL, Dowling NM, Setchell KD, Atwood KD, Carlsson CM, et al. Cognitive effects of soy isoflavones in patients with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*. 2015;47:1009–19, <http://dx.doi.org/10.3233/JAD-142958>.
35. Huang SF, Liu CK, Chang CC, Su CY. Sensitivity and specificity of executive function tests for Alzheimer's disease. *App Neuropsychol Adult*. 2017;24:493–504, <http://dx.doi.org/10.1080/23279095.2016.1204301>.
36. Song YL, Li SR, Li XW, Chen X, Wei ZX, Liu QS, et al. The effect of estrogen replacement therapy on Alzheimer's disease and Parkinson's disease in postmenopausal women: a meta-analysis. *Front Neurosci*. 2020;14:1–13, <http://dx.doi.org/10.3389/fnins.2020.00157>.
37. Wu M, Li M, Yuan J, Liang S, Chen Z, Ye M, et al. Postmenopausal hormone therapy and Alzheimer's disease, dementia, and Parkinson's disease: A systematic review and time-response meta-analysis. *Pharmacol Res*. 2020;155:104693, <http://dx.doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104693>.