



La Salud y la Soja



La Salud y la Soja

coordinadores

Vicente Pastor y Aldeguer

Alfonso Perote Alejandre

autores

Bernabé Sanz Pérez

Emilio Herrera Castellón

Francisco Javier Yuste Grijalba

Javier Haya Palazuelos

Lucas Krimperfort

Manuel Hernández Rodríguez

Pilar Riobó Serván

Rafael Jiménez Fernández

con el patrocinio de



© 2007 **Grupo Leche Pascual**

Editado por: EDIMSA. Editores Médicos, s.A.
Alsasua, 16. 28023 MADRID.

ISBN-10: 84-7714-251-3 Depósito legal: M-51571-2006

Sumario

Prólogo:	Vicente Pastor y Aldeguer	5
Capítulo 1:	Introducción a la soja como alimento Bernabé Sanz Pérez	9
Capítulo 2:	La soja, biología y agronomía Lucas Krimperfort	17
Capítulo 3:	Alimentos derivados de la soja Bernabé Sanz Pérez	31
Capítulo 4:	Componentes de la soja de interés en alimentación, nutrición y salud humana Emilio Herrera Castellón Rafael Jiménez Fernández	59
Capítulo 5:	La soja en la alimentación infantil Manuel Hernández Rodríguez	93
Capítulo 6:	Soja y obesidad Manuel Hernández Rodríguez	103
Capítulo 7:	Papel de la soja en la hipercolesterolemia y en otros factores de riesgo cardiovascular Emilio Herrera Castellón	119
Capítulo 8:	Soja y salud ósea La osteoporosis Pilar Riobó Serván Francisco Javier Yuste Grijalba	131
Capítulo 9:	Soja y menopausia El punto de vista del especialista en endocrinología y nutrición Pilar Riobó Serván	145
Capítulo 10:	Soja y cáncer Pilar Riobó Serván Francisco Javier Yuste Grijalba	155
Capítulo 11:	La soja y la salud de la mujer Evidencia científica Javier Haya Palazuelos	167
Capítulo 12:	Consenso en ginecología fitoterápica Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF)	207

Prólogo

Vicente Pastor y Aldeguer

Profesor Titular. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid
Jefe de Servicio. Hospital Universitario La Princesa, Madrid
Director de la Revista Medicina Preventiva (S.E.M.P.S.P.H.)

Coordinador del libro

“La ignorancia está más cerca de la verdad que el prejuicio”

Denis Diderot (1713-1784)

La primera vez que leí este aforismo del filósofo y primer representante de la Ilustración Francesa, me pareció excesivamente rotundo y, por lo tanto, matizable. Después, con el paso del tiempo y ante diferentes situaciones he podido comprobar su veracidad. Es mucho más complicado desmontar prejuicios y requiere, por tanto, un mayor esfuerzo que, sencillamente, enseñar algo nuevo a quien lo desconoce.

Esta reflexión está en el origen del texto que ahora tienen en sus manos. Lo que hemos pretendido todos, autores y editores, es mostrar la que entendemos por verdad científica. Esto es, la evidencia conocida y publicada sobre esta leguminosa que, en sus cultivos de origen, es conocida como “Judía de Manchuria” o “Guisante de China” y que responde al nombre científico de “GLYCINE MAX”.

Para conseguir este fin, hemos reunido a un plantel de profesionales, en nuestra opinión, inmejorable. Los diferentes capítulos han sido realizados por auténticos expertos en muy diferentes campos del saber. Hay académicos, profesores universitarios, investigadores, pediatras, endocrinólogos, ginecólogos e incluso especialistas en Salud Pública. Todos ellos han aportado sus documentados puntos de vista, a esa verdad poliédrica que es la soja y sus posibles aplicaciones a la dieta humana.

Además, lo han hecho con generosidad, compartiendo sus conocimientos, hasta el punto de llegar a firmar algunos capítulos de manera conjunta. Si alguien dijo en el pasado que “para hacer ciencia sólo se necesita un científico y la soledad”, se refería a otros científicos.

La Monografía está estructurada en once capítulos e incluye dos anexos sobre recientes consensos referidos a las utilidades de la soja y logrados en este mismo año 2006. El orden de los capítulos responde al criterio habitual en este tipo de obras, yendo de lo general a lo específico, pero sin renunciar a ningún dato que pueda resultar significativo. La obra comienza con un primer capítulo (I) "INTRODUCCIÓN A LA SOJA COMO ALIMENTO", del profesor Bernabé Sanz, Catedrático Emérito de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia, quien es capaz de aportar referencias históricas sobre el uso de la soja de hace tres mil seiscientos años- en pleno imperio Ming- y acabar con una referencia de "SOYFOODS 2000".

Le sigue el capítulo (II), "LA SOJA. BIOLOGÍA Y AGRONOMÍA", de don Lucas Krimperfort, Ingeniero en la División Agropecuaria del Grupo Leche Pascual, quién realiza un loable esfuerzo de síntesis para acercarnos a los imprescindibles conocimientos sobre la morfología, fisiología y las particularidades del cultivo de soja. Todo ello, en lenguaje comprensible que a buen seguro agradecerán los lectores.

El capítulo (III) "ALIMENTOS DERIVADOS DE LA SOJA", del que es autor el profesor Bernabé Sanz, está dedicado a los principales productos alimenticios derivados de la soja, tanto en Oriente, donde el consumo es tradicional, como en Occidente, donde éste, además de reciente, todavía es irregular. Igualmente se ocupa de las diferencias entre los alimentos obtenidos sin fermentación, como el popular "Tofu", y aquellos otros que resultan de un proceso fermentativo, entre los que resulta ejemplar el "Shoyu" o salsa de soja.

A continuación, el capítulo (IV), "COMPONENTES DE LA SOJA DE INTERÉS EN ALIMENTACIÓN, NUTRICIÓN Y SALUD HUMANA", del que son autores los profesores Emilio Herrera y Rafael Jiménez. Ambos son Catedráticos de la Universidad española, en la disciplina de Bioquímica y Biología Molecular (Universidad San Pablo-CEU de Madrid) el primero y en la de Fisiología (Universidad de Salamanca), el segundo. Este apartado resulta imprescindible para conocer los valores nutricionales de la soja. A efectos metodológicos lo han dividido en dos partes, la primera, dedicada a los componentes orgánicos- incluidas las conocidas isoflavonas- y la segunda, a los componentes inorgánicos. Cabe destacar como valor añadido que, además de los aspectos bioquímicos y funcionales, han aportado un pedagógico resumen de los posibles efectos beneficiosos para la salud de los citados componentes.

Los siguientes capítulos (V), "LA SOJA EN LA ALIMENTACIÓN INFANTIL" y (VI), "SOJA Y OBESIDAD", han sido realizados por el profesor Manuel Hernández, Catedrático Emérito de la Universidad Autónoma de Madrid. En los dos, resulta patente la precisión del clínico y la experiencia del pediatra interesado en los temas nutricionales desde siempre y cuya labor ha sido reconocida en tantas ocasiones.

El capítulo (VII), "PAPEL DE LA SOJA EN LA HIPERCOLESTEROLEMIA Y EN OTROS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR", también ha sido realizado por el profesor Emilio Herrera. En esta ocasión, el reconocido experto en bioquímica de los lípidos explica el mecanismo de acción de los fitosteroles de la soja y apunta sus posibilidades preventivas para evitar alguno de los factores de riesgo de la primera causa de muerte en nuestro país.

En el capítulo (VIII), "SOJA Y SALUD ÓSEA", colaboran la doctora Pilar Riobó, Jefe Asociado del Servicio de Endocrinología en la Fundación "Jiménez Díaz" de Madrid, y el profesor Francisco Javier Yuste, Jefe de Servicio de Prevención de Riesgos Laborales en el Hospital Universitario "Ramón y Cajal" de Madrid y Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina.

En este aspecto, ya clásico, de los efectos beneficiosos de las isoflavonas sobre la osteoporosis, los autores siguen las recomendaciones de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM) y finalizan con un documentado apartado dedicado a las evidencias científicas publicadas.

El capítulo (IX), "SOJA Y MENOPAUSIA", tiene un subtítulo: "El punto de vista del especialista en endocrinología y nutrición" y ha sido realizado por la doctora Pilar Riobó. En el mismo se señala, de manera sintética, el mecanismo de acción de la soja en este momento cronológico- que no patológico- de la vida hormonal de la mujer. Asimismo, se añaden unos comentarios a la evidencia científica publicada, en los que queda patente la gran experiencia de la autora.

En el siguiente capítulo (X), "SOJA Y CÁNCER", nuevamente vuelven a colaborar la doctora Pilar Riobó y el profesor Francisco Javier Yuste. En este caso, los autores dedican especial atención al posible papel protector de la soja, especialmente de sus isoflavonas, en la producción del cáncer. Para ello han elegido dos ejemplos de cánceres hormono-dependientes que afectan, respectivamente, a ambos sexos: el cáncer de mama en la mujer y el de próstata en el varón. Apuntan, además, las novedosas investigaciones sobre los posibles efectos analgésicos de la soja.

El último de los capítulos (XI), "SOJA Y SALUD DE LA MUJER", es algo más que un capítulo y no sólo por su extensión. En realidad, se trata de un compendio muy actualizado de la Evidencia Científica publicada sobre la soja y sus posibles efectos sobre la salud de la mujer. En él, hemos pretendido respetar la visión del doctor Javier Haya, profesor Asociado de Ginecología y Obstetricia en el Hospital Universitario "Santa Cristina" de la Universidad Autónoma de Madrid, como confirmación y complemento a los capítulos anteriores. Esta decisión está basada en el valor intrínseco de la documentada revisión y, también, en el de proceder de la Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF), de la que el Dr. Javier Haya es Presidente. Precisamente, la inquietud de esta SEGIF nos ha permitido incluir como anexos a esta monografía unos breves resúmenes de los dos recientes Consensos (Marzo y Octubre de 2006).

Por último, los editores -y yo en su nombre- queremos expresar nuestro agradecimiento a todos cuantos han hecho posible esta Monografía, imbuida del mismo espíritu de Diderot cuando inició los trabajos de lo que más tarde sería la Enciclopedia Francesa.

En un trabajo tan coral, resulta difícil destacar a ningún solista, pero todos ellos saben cuánto valoramos sus aportaciones, que esperamos ayuden a prevenir y paliar, de forma natural, los trastornos que afectan a la salud de tantas personas. Si lo logramos será su mérito y si no, se deberá, sin duda, a la falta de capacidad de este coordinador.

Introducción a la soja como alimento



Introducción a la soja como alimento

Bernabé Sanz Pérez

Catedrático Emérito de la Universidad Complutense de Madrid
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

Introducción

Las legumbres, junto con los cereales, han sido las primeras plantas cultivadas con fines alimenticios. Desde que uno de nuestros antepasados comprobó, en tiempos prehistóricos, que constituían un buen alimento, han estado siempre presentes entre los consumidos por la especie humana.

Nutritivamente hablando tienen un enorme interés ya que, desde el punto de vista de gasto energético, resulta más barato consumir directamente legumbres que hacerlo tras su conversión en proteína animal (carne, leche, huevos y pescado). Sus proteínas son de alto valor biológico y en el caso concreto de la soja pueden compararse ventajosamente con las procedentes de los animales. Por otra parte, son ricas en fibra dietética, minerales, vitaminas hidrosolubles y en ciertos fitoquímicos antioxidantes. La soja proporciona, además, un aceite de gran valor nutritivo y culinario (1).

No obstante, a pesar de sus ventajas nutritivas, en las cuatro últimas décadas del siglo pasado se ha observado una tendencia a disminuir el consumo de legumbres. Afortunadamente, esta tendencia se ha invertido recientemente debido, quizás, a la fama de "saludable" que se atribuye a la dieta mediterránea de la que siempre han formado parte las legumbres.

Historia de la soja como alimento

Como todos los cultivos agrícolas de mayor interés alimentario, el descubrimiento y “domesticación” de la soja van acompañados de muchas leyendas. Una de ellas se refiere a dos señores de la guerra, Yu Xiong y Gong Gang-shí que, perdidos en un desierto, sobrevivieron gracias al consumo de unas habas que hasta entonces les eran desconocidas. Se trataba de semillas de soja y esto ocurría, cómo no, en tiempos muy lejanos (2).

Protohistoria

En el libro de Li Shi-zen, titulado “*Bencao gangmu*” o “Tratado de todas las plantas”, escrito en 1595 a.C., durante el imperio de los Ming, se dedica un capítulo entero a la soja. Sin embargo, la primera noticia escrita sobre esta leguminosa figura en el *Libro de las odas* (siglo VI a. C.). Allí se lee que la soja procede de plantas silvestres de su misma especie y que se cultivó por primera vez, reinando Chang, en pleno siglo XV a.C.

Antes de que se popularizaran los productos derivados de la soja actuales –lo que tuvo lugar en el siglo V– en China ya elaboraban *jiang*, una salsa a partir de pescados parecida al *muoc man* de la península de Indochina y que guarda bastantes semejanzas gustativas con el *garum* de la antigua Roma (3). Como éste, se elaboraba con pescado pequeño sin eviscerar que, con la adición de sal, se sometía a un picado muy fino y se dejaba que experimentase una fermentación natural. La salsa de soja fue sustituyendo rápidamente al *jiang* de las cocinas chinas a partir de principios del siglo V. Los misioneros budistas chinos, que llegaron a Japón desde Corea en el siglo VI, aportaron al país del sol naciente no sólo su predicación, gran parte de la cual se incorporó al *shinto* japonés, sino también la soja, que constituía su alimento básico y que, muy pronto, los japoneses adoptaron como propia. De la importancia alcanzada por esta legumbre dan testimonio los archivos Shinto o *Kogiki*, donde figuran las cantidades recaudadas como diezmo de la soja, prueba de que no sólo llenaba los estómagos nipones, sino también el tesoro imperial (4).

Crónicas de viajes a Oriente

Engelbert Koempfer, un respetado científico alemán, publicó en 1690 un libro de recuerdos de su estancia en Japón; en él escribe: “... el *dad-fu* o semilla de *daid**, ligeramente más gruesa que un grano de maíz, es para los japoneses un alimento corriente que sigue en importancia al arroz”. Según Renouard (5), que estudió las actividades comerciales de la Edad Media, Gemelli Careri, como su compatriota Marco Polo, viajó con fines comerciales al Extremo Oriente. Entre las experiencias que narra en su libro *Giro del mundo. 1693-1699*, señala que cerca de Pekín almorzó una sopa llamada *tanfu* que es uno de los platos más deliciosos de la cocina china y una de las mejores comidas que había degustado en su vida. Su ingrediente principal era cotiledón de soja; después, este viajero se extiende en la descripción de las grandes propiedades de esta legumbre.

*Esto es, la semilla o haba de soja.

Llama mucho la atención que, después de conocerla en Europa, primero por las noticias que hasta finales del siglo XV traían los marineros y mercaderes portugueses y después los holandeses, a partir del siglo XVI, ninguno de los gobernantes de este continente se preocupase del valor alimenticio de la soja, ni pensase en aclimatarla y cultivarla aquí para tratar de hacer frente a los frecuentes períodos de hambre que, en esos años y hasta bien entrado el siglo XVII, padecían muchos países europeos. Tampoco importó nada en Europa que en los imperios asiáticos obtuvieran de las semillas de soja un buen aceite comestible.

Entrada en Occidente

Las primeras plantaciones europeas de soja se hicieron hacia 1700, en el *Jardin des Plantes* de París y en el *Botanical Garden* de Londres y fueron meramente testimoniales. Algo semejante sucedió en la Exposición Universal de Viena de 1873. En pleno siglo XIX se realizaron algunas experiencias y exhibiciones públicas sobre el valor alimenticio y culinario de la soja; concretamente, el 11 de marzo de 1911, la Sociedad Nacional de Aclimatación de Francia dedicó unas jornadas a explicar y divulgar sus excelentes propiedades nutritivas, que se acompañaron de una serie de demostraciones, entre ellas, “la posibilidad de alimentarse a base de soja exclusivamente”.

A pesar de que se procuró implicar a la prensa, no tuvieron la resonancia que se esperaban los organizadores (6) y pasaron desapercibidas para gran parte del público. No obstante, desde el tercer decenio del siglo XIX la soja se cultivaba en ciertas regiones de Rusia asiática.

En los EE.UU. el cultivo se inició en 1908 en las riberas del Mississippi; pero cuando realmente se extendió y alcanzó gran importancia en los Estados del medio oeste fue después de la Primera Guerra Mundial (1914–1918) y no precisamente por el impulso de europeos y asiáticos, sino por el de los EE.UU., que estaban muy interesados en recuperar la fertilidad de sus tierras agotadas por el cultivo intensivo de maíz. Las raíces de la soja contienen unos nódulos que son verdaderos acúmulos de bacterias nitrificantes (fijadoras de nitrógeno). Al dispersarse por el suelo arable lo enriquecen en nitrógeno, uno de los elementos minerales más necesarios para el desarrollo de los cereales. De aquí el empleo de la soja para evitar el empobrecimiento en nitrógeno de las tierras de cultivo de EE.UU.

La soja, a la que algunos han llamado abono verde, es, por tanto, el cultivo ideal para mejorar las tierras agotadas. Esta legumbre, además de un buen alimento humano, es un pienso excelente para el ganado, ya que contiene todos los nutrientes necesarios para la vida: proteína, grasa (lípidos), hidratos de carbono, vitaminas y minerales. Después de extraído el aceite de la semilla (utilizado con fines alimenticios en todo el mundo) queda como residuo una porción sólida, la torta de soja, que sirve de pienso para los animales y que durante algún tiempo fue aprovechada por la empresa Ford para obtener un plástico conveniente en la fabricación de ciertos accesorios de automóviles.

Predominio de EE.UU

Cuando en la dirección del Departamento de Agricultura de los EE.UU. (USDA) comprendieron el valor de la soja como restaurador de los suelos empobrecidos en nitrógeno, como alimento y como pienso, dictaron en 1925 normas, estableciendo las características comerciales que debía reunir esta legumbre. En 1936 se fundó en Urbana (Illinois) una Estación Agrícola experimental que disponía de campos abundantes para ensayos agrarios y de laboratorios, muy bien dotados, para el análisis de suelos, de cosechas y de productos alimenticios derivados de la soja. Más tarde, la Estación se limitaría a estudiar únicamente los aspectos agronómicos, dado que las investigaciones nutritivas y tecnológicas, especialmente del aceite, se trasladaron a Peoria, también en Illinois. Casi al mismo tiempo se fundó el *American Soy Council* (Consejo Americano de la Soja), que ha desempeñado un papel de primera importancia en la promoción y comercio de esta legumbre, de su aceite y de sus productos derivados.

La importancia que autoridades y científicos concedieron al nuevo cultivo, las intensas, frecuentes y bien diseñadas campañas de extensión agraria, desarrolladas por la Estación Experimental entre los agricultores estadounidenses, y las subvenciones a su cultivo, hicieron que éste se extendiese rápidamente por los Estados del Medio Oeste de EE.UU. Este país, que hasta 1940 era uno de los mayores importadores de grasas y aceites, muy pronto se convirtió en un gran exportador (7).

En 1951 los EE.UU. producían ya los dos tercios aproximadamente de la cosecha mundial, muy por delante de China, Brasil, Argentina y otros grandes países productores. Sus campos de soja se extendían por los territorios bañados por el Mississippi, lo que permitía un fácil transporte fluvial a los puertos exportadores del Golfo de México.

En la Tabla I se indica la producción de soja de los EE.UU. y del resto del mundo. Se calcula que la mundial alcanza ahora los 350 millones de toneladas, aproximadamente, siendo los mayores productores EE.UU., Brasil, China y Argentina. Actualmente más de un tercio de la producción estadounidense se destina a la exportación y la mayor parte de los dos tercios restantes se emplea en la obtención de aceite y de harina. Mientras el primero se usa casi exclusivamente en alimentación humana, primero como aceite culinario, la harina, en su mayor parte, sirve de pienso para la ganadería.

Tabla I. Producción de soja en EE.UU. y en el resto del mundo*

Año	EE.UU.	Resto del mundo
1960	18	22
1970	26	41
1980	45	80
1990	48	86

* De varias fuentes (en millones de toneladas)

Sólo una parte muy pequeña de la harina desgrasada es transformada en los muchos productos alimenticios que la moderna tecnología alimentaria pone directamente en el mercado. Como veremos más adelante, el resto se incorpora –como ingrediente– a una gran variedad de nuevos productos alimenticios que desde hace un par de décadas son cada día más frecuentes y variados en el comercio occidental; como ejemplos pueden citarse los análogos de la carne y los llamados yogures de soja.

Destino de la cosecha

Las principales regiones productoras asiáticas son China, Manchuria, Corea y Japón. En China es uno de los principales cultivos, ocupa el 10-12% de la superficie cultivable, siendo las provincias de Shantung y Kiansu las mayores productoras. El 50% de la producción total se destina a la alimentación humana, un 25% a la extracción de aceite y un 17% a la fabricación de piensos; la cantidad restante (8%) se almacena para la siembra.

En Manchuria, la cuarta parte de la superficie disponible se destina al cultivo de la soja, que constituye su principal recurso económico, del 33 al 66% de la cosecha se destina a la exportación, principalmente a Japón, y el resto se reparte, casi a partes iguales, para la extracción de aceite y para la alimentación humana.

Estos valores apenas han variado con el transcurso de los años, lo que contrasta con los EE.UU., cuya producción de soja se multiplicó por 12 en sólo veinte años (de 1925 a 1945). La mayor parte de la cosecha se utilizaba en alimentación animal.

Treinta años más tarde el 40% de la cosecha ya se empleaba en la obtención de aceite, otro 40% se exportaba y alrededor del 18% lo consumía la ganadería que, además, se alimentaba también de torta, un subproducto de la extracción del aceite, que se incorpora a los llamados piensos compuestos. Atender a la alimentación humana requería menos del 2% de la cosecha total, con ligeras variaciones de unos años a otros; estos porcentajes de distribución de la cosecha se han mantenido hasta la fecha.

Es curioso que los EE.UU., que disponen de muchos tipos de productos alimenticios de cuya composición forma parte importante la soja, sólo necesiten en torno al 1% de la cosecha para satisfacer la demanda comercial de los muchos productos distintos que hay a la venta en múltiples tiendas y supermercados. Esto contrasta con lo que sucede en otros países (Tabla II).

Tabla II. Porcentaje de la cosecha de soja destinado a la alimentación humana*

País	Porcentaje
China	58
Corea	40
Japón	17
EE.UU.	1
Resto del mundo	10

*R. Golbitz en *Soyfoods 2000*, Orlando, Fla., EE.UU., Feb. 2000. 16-18. (7)

Bibliografía

1. García M, Torre M, Marina M L y Laborda F. Composition and characterization of soybean and related products. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 1999. 37, 361–369.
2. Tousaint-Samat N. *Histoire naturelle et morale de la nourriture*. Bordas. Paris. 1987
3. André J. *L'alimentation et la cuisine á Rome*. Les belles lettres. Paris. 1981.
4. Yokotsuka T, Y Sasaki M. Fermented Protein foods in the Orient: Shoyu and miso in Japan. En *Microbiology of fermented foods*, Blackie Academia and Professional. New York. (ed Word B.J.B.). 1998. Vol. I
5. Renouard Y. *Les hommes d'affaires italiens du Moyen Age*. A. Colin. Paris. 1970.
6. Saillentpest J. *Le soja, sa culture et sa civilization*. Montsouris – Rustica. Paris. 1944.
7. Golbitz P. Expanding soybean food utilization. Ponencia en *Soyfoods*. Orlando, Fla. Febr. 2000. 16-18.

La soja, biología y agronomía



La soja, biología y agronomía

Lucas Krimperfort

Ingeniero. División Agropecuaria Grupo Leche Pascual

Introducción a los aspectos botánicos y agronómicos.

Taxonomía

La soja cultivada, conocida también como judía de Manchuria o guisante de China, recibe el nombre científico de *Glycine max* (L) Merrill. Todas las variedades cultivadas proceden de una especie que crece espontáneamente en China, Manchuria, Corea y Siberia meridional y que se conoce como *Glycine ussuriensis* (Regel y Masck). Una especie intermedia entre ambas es *Glycine gracilis* (Svortzov).

De las 20.000 especies de leguminosas que se conocen, unas 200 producen semillas que sirven de alimento para la especie humana y para los animales. Según el acuerdo alcanzado en la Conferencia Internacional sobre leguminosas que tuvo lugar en Kew (RU), en 1978, estas plantas pertenecen a la familia *Fabaceae* y subfamilia *Papilionoideae*. Como señala Larralde Berrio (1), dicha subfamilia consta de cinco tribus:

- I. *Vicieae*, en la que se incluyen los géneros *Vicia* (habas), *Lathyrus* (almortas), *Pisum* (guisantes) y *Lens* (lentejas).
- II. *Cicereae*, con sólo el género *Cicer* (garbanzo).
- III. *Phaseoleae*, que comprende entre otros los géneros *Phaseolus* (alubias), *Glycine* (soja), *Dolichos* y *Vigna* (diversas especies de frijoles americanos y afroasiáticos).
- IV. *Genistae*, a la que pertenece el género *Lupinus* (altramuz).
- V. *Aeschynomenae*, cuyo género más importante es *Arachis* (cacahuete o maní).

Aunque originalmente fuera un cultivo subtropical, en la actualidad se dispone de numerosas variedades de soja adaptadas a terrenos muy distintos (2). Por otra parte, dependiendo del uso a que se destine la cosecha, se siembran unos tipos de semillas u otros. Los EE.UU. cuentan con muchas variedades e híbridos, entre ellos, algunos de ciclo muy corto (ultratranscendentes) que maduran en mes y medio o dos veces y otros de ciclo largo (tardías) que lo hacen en seis o más meses.

Las variedades de soja se clasifican en grupos, en función de la duración de su ciclo vegetativo y su madurez. Otros criterios de elección de una determinada variedad son:

- El uso del haba de soja (extracción de proteínas, extracción de aceite, fines cosméticos, etc.).
- Duración del día, situación geográfica y el período de siembra, condiciones de temperatura, humedad y suelo.

Existen más de 3.000 variedades de soja, con ciclos vegetativos que fluctúan desde los 90 días hasta cerca de los 200, con diferentes exigencias en cuanto a la duración del día y con diferentes características genéticas.

Sin embargo, en Europa el condicionante principal para la elección de la variedad para el consumo humano es:

“La garantía de ausencia de Organismos Genéticamente Modificados”

Variedades utilizadas en España con destino a la elaboración de bebidas de soja, son: Isidor, Osaka, Sakai, Dekabig, Brillante, Safrane, Askia y Nikir.

Desde que en 1945 se obtuvo por primera vez en EE.UU. aceite de soja en cantidades industriales, se han mejorado mucho las semillas destinadas a este fin. Ahora se dispone de muchas con unos contenidos de aceite del 20% o más, algo impensable en aquel tiempo. La soja tiene a este respecto muchas ventajas sobre otras oleaginosas: se adapta bien al transporte a granel en sacos y grandes contenedores, resiste bien al almacenamiento prolongado y al transporte a grandes distancias y, en consecuencia, para ser procesada industrialmente puede enviarse desde los países productores a otros situados en las antípodas.

Como se señala más adelante, las semillas de soja se distinguen unas de otras por el color de la piel y por su tamaño y aspecto del hilio. Las amarillas, que se destinan preferentemente a la obtención de harina y aceite, son las preferidas comercialmente; para pienso se prefieren las oscuras o negras, que rinden menos aceite. Las variedades verdes se introdujeron en Europa en los decenios de 1960 y 1970, proceden de cultivares orientales y responden bien a las características exigidas para consumirlas antes de su completa maduración. En general, son más atractivas organolépticamente que las empleadas para la obtención de aceite o como forraje y pienso animal (3).

Morfología y fisiología

Morfología de la planta, la semilla y el fruto

La planta de la soja es de porte erecto con o sin ramificaciones, de altura variable entre 50 y 130 cm, con un sistema radicular entre 40 y 100 cm, débilmente pivotante y con abundante superficie foliar. Generalmente vellosa, con pelusilla oscura o grisácea. Las hojas son alternas, compuestas, trilobuladas, con los folios oval-lanceolados, excepto las basales, que son simples. Son de color verde, que amarillean pronto en la mayoría de las variedades y se desprenden al madurar, quedándose la planta sin hojas. La superficie foliar en la soja es muy superior a la necesaria y tiene una función de reserva.

Sus flores son pequeñas, agrupadas en racimos axilares. El haba de soja se forma dentro de las vainas, que es el fruto típico de esta familia de plantas. Las inflorescencias sobre el tallo fecundan y producen vainas que son largas, de 2,5 a 9,5 cm, entre 25 a 40 por planta y generalmente contienen de 2 a 5 semillas (lo normal es de 3 a 4) de color amarillo claro, verde, marrón oscuro, o negro; a menudo son bicoloradas (las llamadas pintas) y todas tienen el hilio bien marcado.

Dependiendo de la variedad, el ciclo vegetativo es entre 85 y 140 días. La soja es sensible a las variaciones climáticas bruscas y sobre todo necesita un clima templado, cálido en verano y húmedo. Para germinar requiere una temperatura mínima de 8°; para madurar, 12°; y para la floración, 20°. Se ha calculado que las variedades semitempranas (120 días desde la siembra a la recolección) requieren una precipitación de 160 mm y las tardías (ciclo \geq 150 días), de 250 mm. La etapa de germinación es la más delicada, pues tanto la sequía como la humedad excesiva le perjudican mucho y pueden resultar fatales. El mejor terreno de cultivo es el de estructura suelta, limoso arcilloso y con algo de arena. Requiere un laboreo profundo (30-40 cm) para preparar convenientemente el terreno para la siembra. Generalmente se abona en cobertura con superfosfato (600 Kg/ha) y desde hace varios años suele hacerse un segundo abonado con urea (100 a 150 Kg/ha).

Germinación de la soja



La germinación comienza con el hidratado de la semilla, por la absorción de agua de sus paredes, incluido el hilio y el micrópilo, engrosando hasta un 50% de su volumen en agua. A una temperatura apropiada, la radícula sale en 24 a 48 horas. (Suelo: 10°C. Atmósfera: 5-30°C).



Cuando la radícula ha alcanzado 2 ó 3 cm, se forman las primeras raíces laterales. La emergencia de los cotiledones y estiramiento del hipocótilo es una fase muy crítica en el cultivo. Para evitar la rotura del arco del hipocótilo y la pérdida de la plántula, el terreno ha de estar muy suelto, poroso y húmedo.



La aparición de los dos cotiledones y su exposición a la luz da comienzo a la función de la fotosíntesis, pero la primera semana las reservas de los cotiledones son las que mantienen a la planta; los cotiledones caen y surgen las hojas unifoliales y trifoliales, las cuales originan tallos gruesos y yemas axilares. Terminada la fase de crecimiento y desarrollo inicial comienza el desarrollo vegetativo, que termina con la floración.



Las variedades precoces (00,0) y las variedades más tardías (X), son de ciclos muy diferenciados, con morfologías, tamaño de planta, distancia entre nudos y capacidad foliar muy dispares. La iluminación, la temperatura, la disponibilidad hídrica, el tipo de suelo, etc., condicionará sensiblemente la producción de soja y su ciclo de desarrollo vegetativo. La floración se manifiesta de forma muy escalonada en la planta. El escalonamiento de la floración es una característica muy positiva, para evitar pérdidas de floración, posibilitando el mantenimiento de la capacidad reproductora de la planta en el tiempo.

Formación y llenado de vainas

Las inflorescencias sobre el tallo fecundan y producen vainas; entre 25 a 40 por planta. El número de semillas por vaina suele ser de 2 a 5 y lo normal, de 3 a 4. El desarrollo de los granos es muy lento durante los primeros 10 a 15 días posteriores a la floración, haciéndose más rápido cuando termina la floración. No hay una fase diferenciada entre la floración y el llenado de vainas, propiciando el solapamiento de estas dos fases. Durante el llenado de las vainas, la planta deberá disponer de una adecuada nutrición mineral, pues en este período toma del suelo casi el 60% de sus necesidades de nitrógeno y fósforo y el 70% del potasio. La semilla comienza a tener síntomas de germinación después de los 30-35 días, pero el máximo vigor se obtiene en un poco más de tiempo. El contenido de humedad aumenta hasta el 90% y luego comienza a disminuir hasta el 50-55% a los 60 a 65 días, momento en que el grano alcanza la Madurez Fisiológica. Al final del llenado de vainas, la semilla empieza a perder agua y se redondea.

El cultivo de la soja

La inoculación de la semilla (*Rhizobium*)

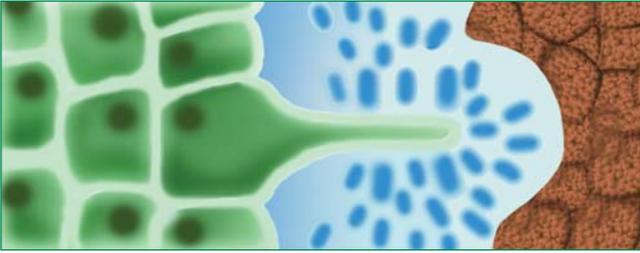
La Fijación Biológica de Nitrógeno (FBN) es uno de los componentes críticos para la producción y el rendimiento del cultivo de la soja. Debido a la carencia generalizada de nitrógeno en nuestros suelos, este componente es, junto con el agua, el nutriente limitante para la producción agrícola. El uso de un inoculante para la provisión de bacterias fijadoras de nitrógeno resulta más conveniente y económico que la fertilización química, evitando además la contaminación ambiental. Es entonces muy importante para el agricultor entender cómo y por qué ocurre este proceso (FBN), para poder tomar las decisiones correctas y obtener el máximo beneficio de la inoculación.

El objetivo de la inoculación es absorber la máxima cantidad de nitrógeno de la atmósfera antes que del suelo. Para esto hay que asegurar la mayor cantidad posible de bacterias sobre la semilla.

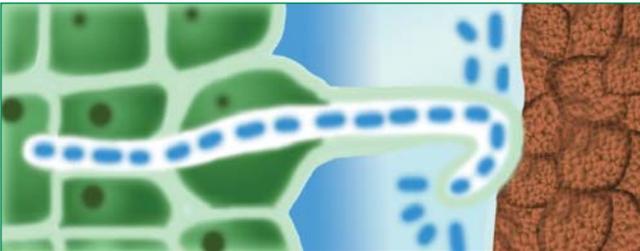
Existen preparados comerciales que pueden utilizarse con garantía y que se entregan al cultivador con la semilla. Estos productos se presentan generalmente en polvo negrozco y se utilizan de la siguiente manera:

- Se humedece con una pequeña cantidad de agua la semilla necesaria para la siembra y una vez escurrida, se mezcla con la cantidad de polvos indicada por el fabricante, removiendo bien la mezcla para que sea homogénea. Se mejora la adherencia del inoculante a la semilla si se ha añadido previamente al agua un poco de azúcar o goma arábica.
- Las bacterias son muy sensibles a la luz solar, por lo que conviene realizar la mezcla a la sombra y sembrar inmediatamente después de la inoculación.

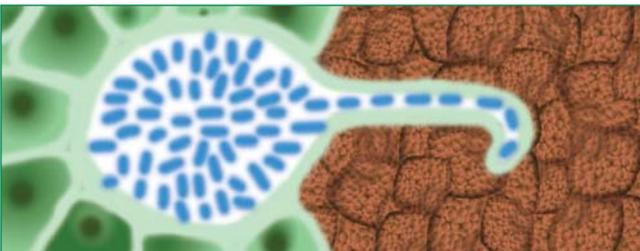
Actuación del Rhizobium y la Nodulación



Los rizobios se multiplican en la rizosfera e invaden los pelos radiculares.



Después, forman un hilo de infección hacia el interior de la raíz.



Ciertas células de la raíz y los rizobios se multiplican y forman un nódulo.

Fijación de Nitrógeno

La soja está genéticamente diseñada para acumular proteínas en sus granos, alrededor de 38-40%, por lo cual el cultivo debe acumular alrededor de 80 kg de este nutriente en su biomasa vegetal para producir cada tonelada de grano.

Clave para la fijación biológica de nitrógeno es la simbiosis, el proceso de intercambio de organismos entre dos medios deficitarios. "Es decir, si no hay déficit, no hay simbiosis". Por esto, los suelos ricos en nitrógeno dificultan la simbiosis y los suelos pobres en nitrógeno la facilitan. La planta prefiere el nitrógeno del suelo al nitrógeno de la atmósfera porque la demanda energética es inferior. Por esto, además de inocular la semilla con *Rhizobium Japonicum*, hay que favorecer las condiciones para la nodulación.

No todo el nitrógeno acumulado por el cultivo de la soja proviene de la fijación biológica. En primera instancia, mientras se genera el sistema nodular, la planta utiliza nitrógeno del suelo. Si hay mucho nitrógeno en el ambiente de la raíz, derivado de un suelo naturalmente rico, o por un alto contenido de fertilizante nitrogenado, la planta "dará órdenes" para que el número de nódulos formados sea menor.

Condiciones para el funcionamiento del Rhizobium

La relación carbono/nitrógeno, tanto en el suelo como dentro de la planta, comanda el proceso: altas relaciones favorecen simbiosis eficientes y bajas relaciones las inhiben. Por ejemplo: una planta de soja aislada de la línea de cultivo (sin competencia), dispone de mucha luz y aprovecha una abundante fotosíntesis, lo cual resulta en una relación carbono/nitrógeno alta y presenta una abundante nodulación. En cambio, una leguminosa inoculada en un suelo de desmonte con mucho nitrógeno amoniacal disponible en el suelo y, por lo tanto, una baja relación carbono/nitrógeno, resulta en una pobre nodulación.

Las labranzas, que permiten mayor disponibilidad de agua y mejor oxigenación en la siembra, favorecen condiciones no estresantes y altas concentraciones de inóculo en la semilla en la raíz primaria.

En condiciones de suelo más estresantes (suelos más secos, o más compactados) los nódulos se ubican en la raíz secundaria. Lo más importante de estas diferencias se refiere a la capacidad de fijación de estos nódulos: a igual peso de nódulos, los de la raíz primaria fijan cerca de 10 veces más nitrógeno que los situados en la raíz secundaria.

Una vez que la bacteria se implantó y formó nódulos, la eficiencia de la Fijación Biológica de Nitrógeno depende de las condiciones de crecimiento de la planta. Es decir, la temperatura, la luz, la aireación y, muy especialmente, la disponibilidad hídrica, condicionan el proceso. Esto último se debe a que la Fijación Biológica de Nitrógeno es muy sensible al estrés hídrico. La razón principal es que el estrés hídrico resulta en un gasto energético mayor y la planta privilegia su economía del agua antes que alimentar a los nódulos.

Cada vez que el agua útil disminuye por debajo del 60% durante el llenado de granos, se compromete también la fijación de nitrógeno. Normalmente la capacidad de fijación de los nódulos se restablece si las condiciones de sequía no son tan severas o no duran muchos días; no obstante, llegando a un punto (menos del 10% del agua útil), aunque los nódulos, y el cultivo, recuperen su humedad al llover o regarse, la capacidad de fijación de los nódulos no se recupera más.

Las Exigencias del Cultivo de Soja

Suelo

La soja no es muy exigente en cuanto la nutrición de los suelos, por lo que a menudo es un cultivo que se emplea como alternativa para aquellos terrenos poco fertilizados. Los suelos han de ser con buena capacidad de campo para evitar falta de aireación, que obstaculiza el desarrollo del *rhizobium*.

Los suelos que tienen tendencia a compactarse son perjudiciales para el cultivo de la soja, no sólo en su fase de nascencia, sino también entorpeciendo el desarrollo normal de las raíces.

El cultivo se desarrolla en suelos neutros o ligeramente ácidos; con un pH entre 6,0 y 7,0 se consiguen buenos rendimientos. El cultivo es especialmente sensible a los encharcamientos del terreno, por lo que en aquellos de textura arcillosa con tendencia a encharcarse no es recomendable su cultivo. Si el terreno es llano, debe estar bien nivelado, para que el agua no se estanque en los rodales. Sin embargo, es una planta que necesita mucha agua, por lo que en los terrenos arenosos deberá regarse con frecuencia. La soja es algo resistente a la salinidad.

Clima

Las temperaturas óptimas para el desarrollo de la soja están comprendidas entre los 20 y 30°C, siendo las temperaturas próximas a 30°C las ideales para su desarrollo. El crecimiento vegetativo de la soja es pequeño o casi nulo en presencia de temperaturas próximas o inferiores a 10°C, quedando frenado por debajo de los 4°C. Sin embargo, es capaz de resistir heladas de -2 a -4°C sin morir. Temperaturas superiores a los 40°C provocan un efecto no deseado sobre la velocidad de crecimiento, causando daños en la floración y disminuyendo la capacidad de retención de legumbres.

Las temperaturas óptimas oscilan entre los 15 y los 18°C para la siembra y los 25°C para la floración. Sin embargo, la floración de la soja puede comenzar con temperaturas próximas a los 13°C. Las diferencias de fechas de floración, entre años, que puede presentar una variedad sembrada en la misma época, son debidas a variaciones de temperatura.

La soja es una planta sensible a la duración del día. Es decir, que para la floración de una variedad determinada, se hacen indispensables unas determinadas horas de luz, mientras que para otra, no.

Riego

Respecto a la humedad, durante su cultivo la soja necesita entre 300 y 700 mm de agua, que pueden ser en forma de riego cuando se trata de regadío, o bien en forma de lluvia en aquellas zonas templadas húmedas en donde las precipitaciones son suficientes. Como en cualquier cultivo, las necesidades de agua son importantes en cada fase fisiológica, pero en el caso de la soja hay una fase especialmente crítica y es la de la floración y formación de las vainas.

Laboreo, preparación del suelo, siembra y abonado

Laboreo

La necesidad de agua es mayor de 3.000 m³/ha, por tanto implica regadío en la mayoría de los casos. La soja es una planta mejorante de ciclo primavera-verano y en primera cosecha puede sustituir a cultivos como remolacha, patata, maíz, mientras que en segunda cosecha puede ir después de los cereales. La soja deja el suelo de cultivo en óptimas condiciones para cultivos posteriores, controlando malas hierbas endémicas y dejando el suelo enriquecido en nitrógeno y materia orgánica. La cantidad de nitrógeno orgánico que puede dejar en el suelo es variable y está en torno a los 50/70 Kg/ha.

El trigo es el cultivo ideal para seguir a la soja, aunque un cultivo de cebada no es inapropiado. El parque de maquinaria es polivalente al de otros cultivos, por lo que no es necesario hacer grandes inversiones en el mismo. Como segunda cosecha, en las zonas que lo permita, podemos cultivar la soja aun considerando que la recolección se deberá hacer con humedades altas y necesitar secado artificial.

Preparación del suelo

El sistema radicular no es muy fuerte, pero suele ser profundo y ramificado, por lo que necesita un suelo suelto, bien aireado y sin suelas horizontales de apelmazamiento. Como cultivo en segunda cosecha, se puede hacer en siembra directa. Dependiendo de la estructura del suelo debemos determinar las labores que hay que hacer para conseguir un suelo idóneo para las siembras de soja, aunque normas generales de laboreo son:

La siembra

La siembra es la labor más importante del cultivo y condiciona la nascencia de la semilla. La época de siembra es la primavera (Abril-Mayo) y depende de la temperatura media y mínima crítica. La humedad del suelo y las condiciones culturales de la explotación son fundamentales. La semilla debe estar poco profunda para posibilitar su nascencia rápida. Sin embargo, la profundidad de siembra depende también de la textura y estructura del suelo, de la humedad en superficie y el contenido en materia orgánica. Como norma general debe estar a una profundidad entre 2 a 4 cm. La homogeneidad en la profundidad de siembra es un elemento muy importante, determinando el futuro desarrollo equilibrado de la planta, su madurez y recolección.

La distancia entre líneas es variable y depende de la variedad, el suelo, el clima y la cultura. Como norma general se aplica una distancia entre líneas de 50 cm, y una distancia entre plantas de 5 a 6 cm, para, de esta manera, conseguir una densidad de plantas productivas de 350.000 a 400.000 plantas/ha. La sembradora a utilizar puede ser cualquier máquina con capacidad de localización en cantidad, dosis, profundidad y homogeneidad en la distribución. Las sembradoras de remolacha, maíz, etc., son perfectamente utilizables para la siembra de soja.

El abonado

El tipo de abonado, cantidad, estado físico y momento de aplicación es función del terreno, su textura, análisis de componentes, cultivo anterior y sus residuos, abonado orgánico animal y condiciones medioambientales

Si se desea mantener la fertilidad de los suelos, es necesario devolver todos los elementos nutritivos que por cualquier causa pueden perderse. Las extracciones de elementos nutritivos en un cultivo medio de soja oscilan en valores aproximados de 30-40 kg/ha de nitrógeno, 70-80 kg/ha de P_2O_5 y 120-150 kg/ha de K_2O . Como orientación, abonos de fondo ternarios complejos de fórmula base (1N-2P-3K), aportarían la relación de necesidades nutritivas de la soja. La capacidad nitro fijadora de nitrógeno nodular de la soja puede aportar entre 100 y 200 kg/ha y año de nitrógeno; siempre que el proceso de nodulación se realice de forma correcta, aportes de abono en forma de cobertera no serán necesarios.

Plagas y enfermedades

La soja es un cultivo que por su abundante masa foliar y su poca competitividad hasta que cubre toda la superficie cultivable, es apetecible a diversidad de insectos y no ofrece gran resistencia a la proliferación de malas hierbas. Se busca una integración en el control de las fitopatologías mediante técnicas mecánicas, culturales, biológicas y químicas, con el único fin de erradicar o mantener el factor patológico dentro de unos niveles aceptables físicos, económicos, ecológicos y sociales.

Control de Malas Hierbas. Medidas Preventivas:

- Uso de semillas certificadas exentas de malas hierbas.
- Control de la rotación; medidas culturales.
- Uso de estiércoles bien fermentados. Limpieza de aperos.
- Eliminación de malas hierbas en linderos de la parcela.

Control de Malas Hierbas. Medidas Correctivas:

- Control mecánico (escardas): mediante rulo, grada de discos o cultivadores; corta el suelo a 5 cm de profundidad y hace emerger el sistema radicular de la mala hierba. Se aconseja su labor en horas de máximo calor para facilitar el secado de las malas hierbas.
- Control químico; el más utilizado; “el uso del sentido común, junto con el conocimiento de las malas hierbas y sus niveles de aceptabilidad, nos darán una optimización del empleo de los productos químicos”. Empleado en varios momentos del desarrollo, muchos de los productos recomendados para leguminosas grano lo son para la soja:
 - a) Presiembra: aplicado al suelo antes de la siembra; el uso de materias activas tales como *trifluralina*, de acción sistémica, persistente 6 meses, que controla gran abanico de monocotiledóneas y dicotiledóneas anuales mediante su incorporación al suelo con labor superficial horas después de su tratamiento y *etalfuralina* y *pendimetalina*, con similares resultados.
 - b) Pre-emergencia: aplicado al suelo después de realizar la siembra, pero antes de la nascencia del cultivo; productos a base de *alacloro-linuron* al igual que *pendimetalina-linurón* e *imacetapir*, muy persistente, incorporado con un riego ligero por tratamiento, controlan malas hierbas anuales de hoja ancha y estrecha. Para suelos no arenosos y con baja materia orgánica, el uso de *metolaclo* con riego ligero posterior es selectivo antigamíneo.
 - c) Post-emergencia: aplicado a partir de la nascencia del cultivo; productos activos como la unión de *pendimetalina-linuron* de uso temprano (antes de alcanzar 2 hojas verdaderas) para gramíneas y dicotiledóneas anuales; bentazona que, absorbido vía foliar y traslocado, controla parte de las dicotiledóneas y ciperáceas; *clicloxdim* y *clododim*, para el control de gramíneas y vivaces; y *fluazifob-p-butyl* para el control de gramíneas anuales y rebrotes de cereal específico de leguminosas grano.

Control de Plagas y Enfermedades

Aun siendo un cultivo atrayente a insectos por su masa vegetal y colorido, las plagas que pueden interferir en su desarrollo son de fácil eliminación o control en niveles de población aceptables al rendimiento final.

Los fitosanitarios empleados son específicos de leguminosas grano.

Productos empleados en garbanzo, guisante grano, judía o alfalfa como *dimetoato*, controlando áfidos, cochinillas, mosca verde y diversidad de especies chupadoras transmisores de virus y enfermedades, con una persistencia de 25 días; *cipermetrina* y *alfa-cipermetrina* para control por contacto e ingestión de áfidos y orugas; y *clorpirifos*, para el control de lepidópteros (orugas), larvas y gusanos defoliadores; como acaricida contra araña roja (e insecticida), el uso de *abamectina*, ejerciendo su efecto por contacto con el individuo.

Numerosas micosis pueden ser controladas por el activo *captan* que, unido al *carbendazima*, hacen un producto final que abarca diversidad de antracnosis de leguminosas y necrosis producidas por *fusarium*.

Se recomiendan controles periódicos de campo, estudiar la plaga o enfermedad, su inicio, su estado fisiológico, sus niveles de crecimiento e infestación y sólo en caso de posibles pérdidas agronómicas no asumibles por su rentabilidad, invertir en un tratamiento.

Maduración

Hay dos tipos de maduración:

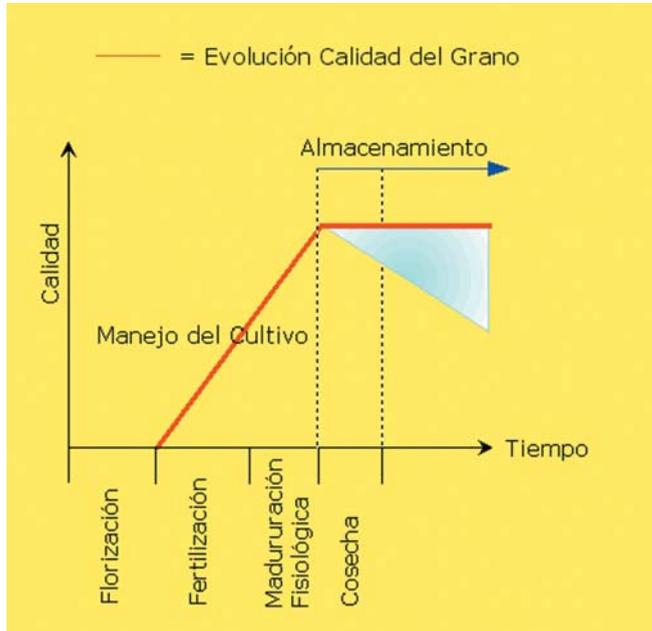
- **Madurez Fisiológica**, cuando termina de acumular materia seca, se alcanza el máximo valor de germinación, mientras que el contenido de humedad desciende hasta el 50% aproximadamente.
- **Madurez de Cosecha**, se manifiesta como un cambio de color, de verde hacia castaño claro, seguido de la pérdida de humedad.

Al alcanzar la Madurez Fisiológica, la semillas se independizan fisiológicamente de la planta madre y comienzan sus vidas como organismos independientes y siguen perdiendo humedad, llegando al 14%, momento en que están en condiciones de ser cosechados, acondicionados y, finalmente, almacenados.

Las funciones en el diagrama adjunto, relacionadas a la Madurez Fisiológica, son en la práctica rangos más o menos amplios, debido a diferencias de desarrollo entre:

- Semillas de una misma vaina
- Vainas de una misma planta
- Plantas de un mismo cultivo
- Cultivos de una misma zona

La Madurez de Cosecha se obtiene entre los 80 y 90 días posteriores a la floración; esto ocurre 15 a 20 días después de la Madurez Fisiológica, con fluctuación en función de las condiciones climáticas que ocurren durante ese período y del ciclo de madurez genética de la variedad de soja.



Deterioro de Granos

A partir de la Madurez Fisiológica tendremos que evitar que la calidad lograda hasta ese punto decaiga. Si el esquema del desarrollo de los granos lo volcamos en un esquema de evolución de la calidad, vemos que la estrategia para lograr los máximos valores radica en tratar desde un principio el cultivo en todas las condiciones óptimas de manejo para evitar el estrés. Éste puede ser causado por falta de humedad, deficiente fertilidad, daños por malezas, insectos y enfermedades. Estos factores influyen sobre los parámetros de calidad de la soja. Los cultivos estresados producen granos de menor calidad y más susceptibles al deterioro. Es necesario llegar a la madurez fisiológica con un grano bien formado y con todos sus atributos en plenitud. El deterioro de los granos es un proceso irreversible e inevitable. Se produce de todos modos, pero sí se puede demorar o confinar.

Bibliografía

1. Larralde Berrio J. Las legumbres en la alimentación. En *Alimentos y salud* (Coord. Sanz, B.). Real Academia Nacional de Farmacia. Madrid. 2000.
2. Hymowitz T. On the domestication of the soybean. *Eco. Botany*, 1970. 24, 408-421.
3. Graham, D M y Whited, S F. Prospects for milk supplies in the United States. En *New protein foods. Animal Protein Suplies. Part A.* (Eds. Altschal y Wilcke). Academic Press. New York. 1978.

Alimentos derivados de la soja



Alimentos derivados de la soja

Bernabé Sanz Pérez

Catedrático Emérito de la Universidad Complutense de Madrid
Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia

La soja en la alimentación

Aunque en otros lugares de este libro se estudian con gran detalle los componentes químicos de la soja, su estructura, metabolismo, efectos nutritivos generales y otros aspectos importantes, como su riqueza en isoflavonas y en otros fitoquímicos, así como sus acciones beneficiosas para la salud, en este apartado únicamente se citarán las propiedades más importantes de esta legumbre, señalando someramente su papel en la alimentación humana (1).

Repitamos, una vez más, que sus características más importantes son:

- Desde el punto de vista agronómico, su papel fijador de nitrógeno, su adaptabilidad a climas y suelos distintos y la disponibilidad para la siembra de variedades tempranas y tardías.
- Poseer la mejor composición químico-nutricional de todas las legumbres conocidas.
- Tener unos empleos muy versátiles (pienso y forraje para el ganado, alimento humano, materia prima para la extracción de un buen aceite culinario y servir incluso para la elaboración de ciertos tipos de plástico).

Consumidores y soja

Es muy curioso que, como ya se ha hecho notar, una planta con tantas aplicaciones como la soja y que tan providencial ha sido para las poblaciones del Extremo Oriente haya recibido tan poca atención en Occidente hasta bien entrado el siglo XX. Igualmente es difícil de entender que frente a ella se haya preferido al arroz, cuya composición químico/nutricional es muy inferior a la de la soja (2). Sin embargo, la situación es otra bien distinta en la actualidad.

En una macroencuesta realizada en el bienio 1998-2000 bajo los auspicios del *United Soybean Board (USB)* se puso de manifiesto la estima que muchos estadounidenses sienten por los alimentos a base de soja, como se recoge en la Tabla I. Aunque la gama de productos de soja que se hallan a la venta en Europa es menor que la de EE.UU., la tendencia del consumo es parecida y también en este continente han crecido mucho los artículos de soja de los lineales de autoservicios. A medida que van pasando los años se incrementan las investigaciones sobre la soja y sobre sus ingredientes y complementos dietéticos. La industria alimentaria se ha implicado mucho en la elaboración de productos de soja y las empresas más importantes del sector han subvencionado investigaciones en universidades y otros centros superiores, tanto a nivel laboratorio como hospitalario, para profundizar en el conocimiento de sus beneficios para la salud. Esto ha hecho que ya se disponga de más y mejores tipos de harina, de aislados y concentrados proteicos y que se hayan incorporado sus componentes funcionales (lecitina, isoflavonas, tocoferoles, fitoesteroles y otros) a muchos productos alimenticios (1).

Tabla I. Resultados de la encuesta del United Soybean Board.*

El 71% de los encuestados consideran que los alimentos de soja son muy saludables.

Un 68% los consumen corrientemente.

El 24% los comen por lo menos una vez a la semana.

El 40% conocen sus efectos en la salud.

El 89% señalan que los más consumidos son el tofu, las hamburguesas y las bebidas a base de soja

* USB 2000. *Soyline newsletter*, Feb. 29, United Board.

En la encuesta del USB correspondiente al bienio 2003-2004 se pedía a los participantes que señalaran los alimentos de soja que consumían corrientemente y en otro caso que indicaran si consumían, al menos, una vez al año algún producto de soja.

Los resultados de la encuesta pusieron de manifiesto que ambos grupos preferían cinco tipos de alimentos. Tanto quienes los consumían corrientemente como quienes lo hacían esporádicamente mostraron una clara predicción por la leche, el tofu y las hamburguesas (Tabla II).

Tabla II. Consumo de productos de soja en EE.UU. (datos de 2003-04)

Consumidos corrientemente

1. Leche (17%)

2. Tofu (12%)

3. Hamburguesas vegetarianas (12%)

4. Galletas de proteína de soja (5%)

5. Almendras de soja (4%)

Consumidos, al menos, una vez al año

1. Tofu (48%)

2. Hamburguesas vegetarianas (44%)

3. Leche (39%)

4. Almendras de soja (26%)

5. Galletas de proteína de soja (22%)

Los consumidores habituales de leche se situaron en el primer lugar (17%), lo que quizá se deba a que sustituyen la leche corriente del desayuno por la de soja; en cambio, quienes sólo la toman una vez al año la colocan en un discreto punto medio. El tofu, que por su aspecto y sabor recuerda al queso fresco y salado de leche, ocupa el segundo puesto entre quienes consumen corrientemente derivados de la soja, lugar que comparte con las hamburguesas vegetarianas, que llevan mucho menos tiempo en el mercado que el tofu. En cambio, lo consumen el 48% de los individuos que sólo ingieren productos de soja muy esporádicamente. Aunque en un orden inverso, ambos grupos de consumidores sitúan a las galletas y a las almendras de soja en los últimos lugares.

Productos alimenticios derivados de la soja

Son muchos los que hay en el mercado, al que con frecuencia llegan otros nuevos que son fruto de la investigación de universidades y centros científicos (3). En la Tabla III se muestran la mayoría de los que están a la venta.

Tabla III. Principales productos alimenticios procedentes de la soja

Productos industriales mayoritarios.

- Aceite de soja (80% de las grasas comestibles de EE.UU.).
- Harina de soja (entera, desgrasada total o parcialmente, tostada, texturizada).

Alimentos tradicionales u orientales.

Sin fermentar.

- Soja verde (con o sin vainas), semillas germinadas y brotes, semillas tostadas (con o sin adición de aromas), bebida de extracto de soja y tofu.

Fermentados.

- Salsa de soja, Tempeh, Miso, Mattu y otros.

Productos de proteína.

- Copos, concentrado proteico, aislado proteico, proteína texturizada, hilado proteico.

Alimentos de nueva generación.

- Helado, yogur, hamburguesas, embutidos.

Productos enriquecidos con harina.

- Pan, cereales de desayuno, pastas, tentempiés y otros.

Suplementos e ingredientes dietéticos.

- Lecitina, isoflavonas, etc.

Productos industriales mayoritarios

Aceite y harina de soja

Mundialmente se producen unos 20 millones de toneladas de aceite de soja que, desde 1945, se obtiene de sus semillas por extracción con solventes. A nivel mundial es el aceite más utilizado culinariamente. Bruto y sin refinar tiene un olor muy desagradable que desaparece con el proceso de refinado; sin embargo, dicho olor puede reaparecer si se prolonga demasiado su almacenamiento o si se realiza en malas condiciones (calor excesivo, accesibilidad del aire, exposición a la luz solar, etc.). Además del olor, también se altera el sabor; cuando esto ocurre, se dice que el aceite ha revertido. Este fenómeno, conocido como reversión del sabor, también pueden padecerlo los aceites de pescado.

La harina de soja se obtiene por molienda de las habas o semillas. Se presenta en el mercado mundial bajo dos formas: bruta (o con sus enzimas activas) y desactivada, cuyas enzimas se han destruido tratando a las semillas térmicamente. Hace ya bastante tiempo, la harina bruta se utilizaba en el Reino Unido en la elaboración de pan comercial corriente a cuya harina se le adicionaba soja (1-2%). Ahora, y debido a la lipooxidasas que contiene, se incorpora, a veces, como blanqueador de la harina de panificación. La harina desactivada se emplea en la formulación de algunos tipos de pasteles, tartas y galletas.

La harina de soja tiene una composición aminoacídica que puede compararse ventajosamente con la proteína de referencia de la FAO (Tabla IV). Nada tiene de extraño, por tanto, que los soldados japoneses en la II Guerra Mundial llevaran como única ración de supervivencia una bolsa de harina de soja.

Tanto la harina de soja como los concentrados poseen excelentes propiedades ligantes y aumentan la retención de agua. Los concentrados, igual que las proteínas purificadas, son buenos emulsificantes y fijadores del sabor, en cambio, para desarrollar las capacidades espumantes se emplean los aislados proteicos y la proteína hidrolizada (4).

Tabla IV. Composición aminoacídica de la harina de soja y de la proteína de referencia de la FAO (en gramos por 16 g de N)

Aminoácido	Harina de soja	Proteína de referencia de la FAO
Arginina	7	2
Histidina	2,4	2,4
Isoleucina	4,2	4,2
Leucina	7,7	4,8
Lisina	6,4	4,2
Metionina	1	2,2
Metionina + cistina	2,2	4,2
Fenilalanina	4,7	2,8
Treonina	3,6	2,6
Triptófano	1,7	1,4
Valina	4,4	4,2

Alimentos orientales sin fermentar

Vainas verdes y habas

Los principales alimentos orientales de soja sin fermentar (véase Tabla III) y los que gozan de mayor demanda, como ingredientes culinarios, son las *vainas verdes* o sin madurar, que se consumen como ensaladas, verdura cocida y guarnición de muchos platos de carne de cerdo y las *habas*, tanto secas como germinadas. En ocasiones, molturadas y como harina, se usan en forma de pastas, sopas, ensaladas y bebidas. Especial mención merecen los *brotos de soja*, esto es, la soja germinada que en 3-4 días da lugar a la plántula. Los brotes de soja que suelen vender las tiendas de productos exóticos no siempre proceden de semillas de soja germinadas, sino de otra especie que se le parece; de aquí que en su etiqueta esté escrito en letras pequeñas *mungo don*, es decir, frijol mungo (*Vigna radiata*) que, aunque pertenece a la misma familia de la soja, dista mucho de tener sus propiedades.

Los brotes se obtienen siempre de habas de soja sanas que se siembran y cultivan en invernaderos dotados de riego por aspersión con agua tibia (40-42°C). En plan artesanal pueden producirse en los hogares particulares colocando las habas en lechos de guata o algodón, situados en bandejas que se ubican en un lugar caliente. Los adeptos a regímenes macrobióticos los tienen en gran estima.

Contrariamente a la creencia general, no es un plato chino, ni japonés, sino vietnamita. En Vietnam se conoce como *goigia*.

Bebida de extracto de soja

Es el extracto acuoso de sus habas o semillas. Tanto en su aspecto, como en composición, se parece a la leche, a la que puede sustituir en la alimentación de aquellos individuos que por ser alérgicos a la proteína de la leche o intolerantes a la lactosa no pueden consumir este alimento. Generalmente se vende envasada asépticamente, como la leche UHT. Por ello no requiere refrigeración hasta que no se abre el envase. En el mercado hay bebida de extracto de soja con sabor natural y leches aromatizadas con sabores distintos (vainilla, fresa, naranja, etc.).

Antes de tratar de las distintas etapas de elaboración de la bebida de extracto de soja, conviene recordar que, de acuerdo con un axioma bien conocido de tecnología de los alimentos, sólo partiendo de una materia prima de excelente calidad (en nuestro caso semillas o habas de soja) y aplicando unas buenas prácticas de fabricación (GMP), podremos obtener el producto final que más desean los consumidores, aquel cuya ingestión produce un auténtico placer por su sabor, aroma, calidad nutricional y atracción sensorial.

Aunque son muchos y variados los procesos seguidos para la elaboración de bebida de extracto de soja, en realidad todos ellos tienen cabida en tres: tradicional, semiautomático y automático. De cada una de estas variantes existen diversos modelos cuya complejidad viene determinada fundamentalmente por el volumen de semillas de soja a transformar. En la Figura 1 se muestran diagramas de flujo de la fabricación de bebida de extracto de soja por dos métodos distintos, el tradicional y el continuo.

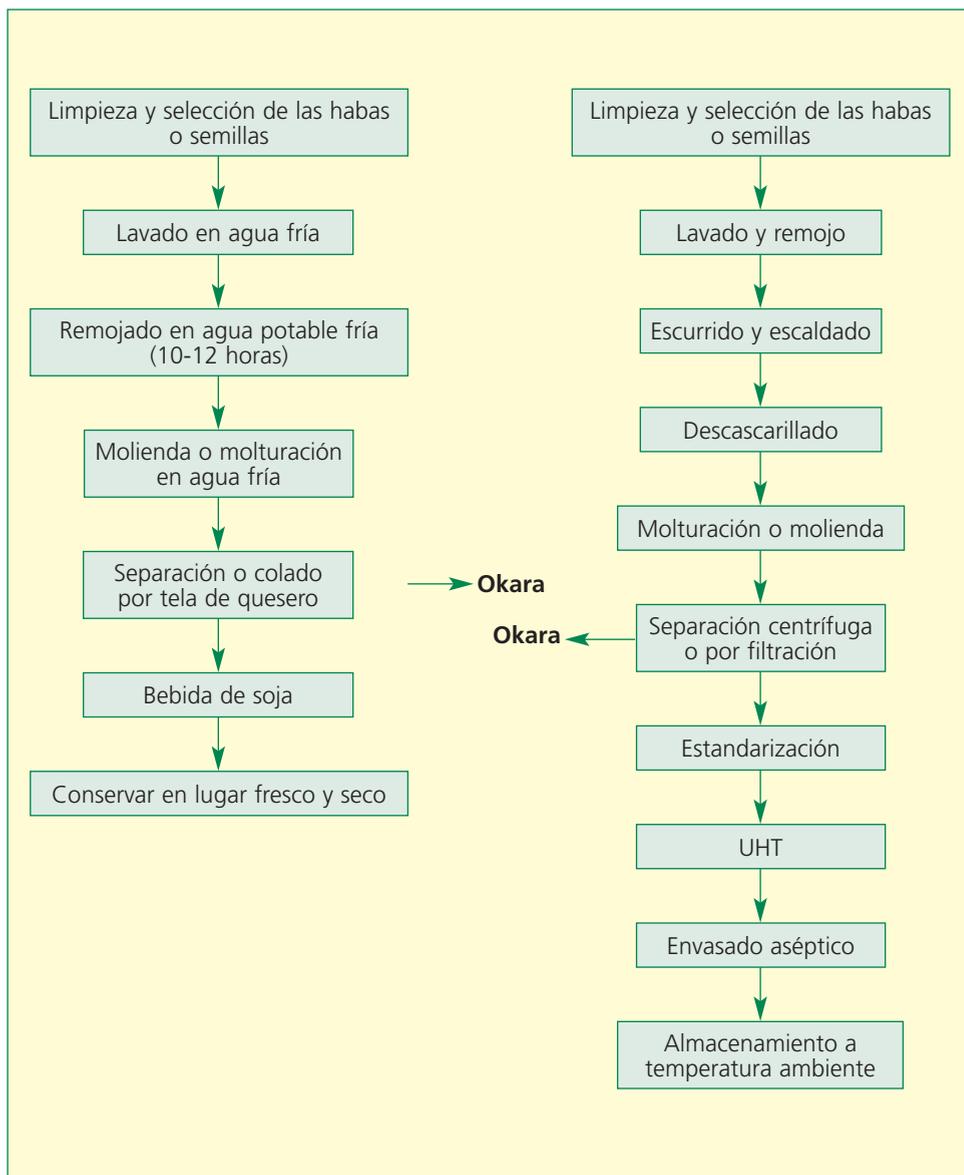


Figura 1. Diagramas de flujo de la fabricación de bebida de extracto de soja por el método tradicional (izquierda) y por un método continuo (derecha). En el texto se hace una breve descripción de estas operaciones.

La limpieza y selección de las semillas o habas de soja se requieren para eliminar de la partida todas las defectuosas por deformes, por presentar colores anormales o manchas extrañas y las que han perdido la piel o algún trozo de los cotiledones a consecuencia de una mala manipulación, ataques de insectos o por cualquier otra causa. Durante la selección se eliminan los restos extraños que las acompañan, como pajas, tierra, restos metálicos de las máquinas cosechadoras, etc.

Seguidamente se procede a un lavado a fondo para liberar las semillas de tierra, polvo, restos de insectos y cualquier otro tipo de suciedad que pudiera contaminarlas. Eliminada el agua de lavado se remojan 8-10 horas en agua potable, procurando renovarla con frecuencia; al principio cada 10-15 minutos y después distanciando más los cambios. Tanto el lavado como el remojo se realizan a temperatura ambiente y con agua potable. En cambio, el escaldado, operación que sufren a continuación, requiere una temperatura de 85°C o más, temperaturas que ayudan a la desaparición del sabor a legumbre cruda (*beany* en inglés).

El descascarillado consiste en eliminar la piel o cáscara que protege a los cotiledones. Hace unas tres décadas, para facilitar esta operación, se escaldaban las habas unos 10-15 minutos; sin embargo, las plantas modernas automáticas apenas invierten más de 1-2 minutos. Para ello se hacen pasar las semillas por dos o tres parejas de rodillos o cilindros dotados de superficies con asperezas; los de cada par giran en sentidos opuestos y la separación existente entre ellos se puede estrechar o ensanchar a voluntad; esto permite ejercer en las semillas una abrasión suficiente para desprender sus pieles o cascarillas de los cotiledones.

La molturación o molienda busca obtener una suspensión acuosa (1 parte de cotiledones de soja y 2-3 partes de agua). Conviene mantener la temperatura a 85°C, porque si desciende se favorece la aparición en la bebida de extracto de soja del "sabor a legumbre cruda", algo que rechazan los consumidores europeos y americanos, pero no los de la Península de Indochina, los de China y los de Taiwán, donde este sabor se considera una característica de calidad. La prolongación indebida del período de precalentamiento durante la molturación también favorece la presencia de este sabor. Terminada la molienda se observa una especie de suspensión, de mayor o menos consistencia, dependiendo del agua que se añadió a los cotiledones al comienzo de este proceso y de sus variantes (tiempo invertido, temperatura, dureza del agua, etc.). Como la bebida de extracto de soja es un producto líquido, los restos que lleve en suspensión y el sedimento sólido deberán separarse por centrifugación o filtración. Con ambos procedimientos se obtienen dos porciones muy distintas: una líquida (bebida de extracto de soja) y otra sólida, denominada okara, que se usa como pienso del ganado.

Las fases más importantes y críticas de la obtención de bebida de extracto de soja son la normalización o estandarización y el tratamiento térmico. La primera consiste en ajustar la composición química (en especial, el nivel proteico) y el color a los deseados en el producto terminado. Además, el tratamiento térmico es el responsable de la destrucción del factor antitripsina, un agente antinutritivo cuya presencia en la bebida de extracto de soja determina la inhibición de la tripsina y, por tanto, la posible aparición de desórdenes digestivos. De otra parte, el tratamiento térmico asegura la desaparición del sabor a legumbre cruda, ya debilitado por la molienda. Por último, el tratamiento UHT (140-150°C durante 2-3 segundos), además de ser un proceso estabilizante efectivo, destruye la lipooxigenasa, impidiendo así sus efectos perjudiciales en los ácidos grasos poliinsaturados; consecuentemente, evita la aparición de olores a rancio. Finalmente, desaparecen algunas sustancias volátiles causantes de alteraciones del sabor y aroma de la bebida de extracto de soja.

El tratamiento UHT estándar que aplican las fábricas más modernas y avanzadas tecnológicamente incluye una temperatura de calentamiento de 132°C con un tiempo de permanencia o residencia de 50 segundos (para la bebida de extracto de soja con pH=6,5).

La bebida de extracto de soja, procesada según se ha expuesto, se envasa en diferentes recipientes, figurando entre los mejores para la conservación de sus características nutritivas y organolépticas los envases multilaminados del tipo “tetra brik”, que no requieren almacenamiento en refrigeración hasta que no se abre el envase. Una vez abierto, debe mantenerse en refrigeración.

Tofu

Se trata del producto obtenido coagulando la bebida de extracto de soja; en su aspecto se parece a un queso fresco, recién hecho, o a un yogur bastante firme. Aunque hay bastantes diferencias en la metodología seguida para elaborar este producto, el fundamento y las etapas básicas son las mismas que se siguen en el método tradicional de fabricación de China: las habas de soja se dejan estar en agua durante la noche. Al día siguiente se lavan y se trituran lo más finamente posible con agua (9 partes/1 de soja). La mezcla obtenida se filtra con gasa, recogiendo el filtrado, que se somete a continuación a ebullición durante unos 10 minutos (el residuo sólido, conocido como pulpa de soja u okara, puede emplearse como pienso después de desecado).

A continuación se añade al filtrado un coagulante (sulfato cálcico, glucono-delta-lactona o cloruro magnésico) y se deja estar media hora, aproximadamente, para que coagule. Terminada la coagulación, se prensa el coágulo obtenido para eliminar el líquido, con lo que se obtiene el tofu firme o prensado; si se prefiere el tofu blando o “sedoso”, se prescinde del prensado.

El tofu es un alimento barato y muy nutritivo que se consume en todos los países del Este asiático. Contiene un 50% de proteína y un 27% de grasa (en peso seco). El resto son carbohidratos y minerales. Por su textura blanda y suave puede mezclarse con muchos otros productos alimenticios (sopas, guisos de carne, hortalizas hervidas y como relleno de empanadillas). Junto con la bebida de extracto de soja es el derivado sin fermentar de esta legumbre más popular en EE.UU., Europa, Canadá y Australia.

Alimentos fermentados de la soja

En lenguaje bioquímico estricto, las fermentaciones son reacciones productoras de energía cuyos componentes orgánicos sirven de aceptores de hidrógeno. En este sentido, fermentación implica anaerobiosis, sin embargo, en su aceptación más genérica, los alimentos fermentados son los que sometidos a la acción de microorganismos y/o enzimas experimentan cambios bioquímicos profundos que los hacen más digestibles, más nutritivos, más sabrosos y mejores –higiénicamente– que aquellos de los que proceden (5).

La fermentación alimentaria es un sistema de conservación de alimentos eficaz y de bajo coste energético que prolonga su vida útil sin necesidad de aplicar costosos sistemas industriales. Hay escritos históricos que indican que la salsa de soja y el miso se elaboraban en China unos 1.000 años a.C. y que alrededor del año 600 a.C. su tecnología de elaboración pasó a Japón (6).

Los principales alimentos humanos producidos por fermentación son los siguientes:

- Bebidas (vino, cerveza, sidra, chicha, sake y otros).
- Pan y productos horneados similares.
- Quesos y leches fermentadas (900 tipos de queso, yogur, kefir, kumis y otras).
- Pastas e hidrolizados de pescado (bagung, rakorret, paak, etc.).
- Embutidos crudos curados (salchichón, salami, chorizo y otros).
- Derivados de mandioca, ñame y otros alimentos feculentos (dawadawa, banku, abolo, poi, etc.).
- Derivados de la soja (shoyu o salsa de soja, sufu, miso y otros).
- Encurtidos y *choucrouste* o *sauerkraut* (col ácida).
- Otros (café, cacao, té, micelio de macromicetos, proteína monocelular, etc.).

Producción mundial

Europa es el continente que más tipos de alimentos fermentados produce, sobre todo lácteos, panarios, bebidas (especialmente vino y cerveza), embutidos y encurtidos. En cambio, la producción de derivados de la soja y de alimentos feculentos fermentados es meramente testimonial. Norteamérica ocupa el segundo lugar, debido al predominio de la población de origen europeo que posee, pero al mismo tiempo nos aventaja en la cantidad de alimentos fermentados a base de soja que produce, lo que se debe a su fuerte inmigración asiática.

África ocupa uno de los últimos lugares entre los continentes productores, además, los alimentos fermentados que elabora son distintos de los europeos y norteamericanos, ya que su producción de quesos, leches fermentadas y embutidos es insignificante, comparada con la de Europa y Norteamérica. En cambio, es la región que más alimentos feculentos fermenta, lo que viene impuesto por su clima tropical.

América Central y especialmente Suramérica elaboran cantidades muy respetables de bebidas fermentadas y de yogures y otras leches fermentadas; también fabrican, en cantidades mucho menores, otras clases de bebidas. En el *ranking* de producción mundial ocupan el cuarto lugar.

En Asia se elaboran muchos productos alimenticios fermentados, así, en Oriente Próximo y en el Medio se producen, en cantidades considerables, leches fermentadas de diversos tipos. En el Subcontinente hindú destacan los alimentos fermentados de legumbres, solas o mezcladas con cereales y unos pocos lácteos, mientras que en el Sureste asiático y en el Extremo Oriente tienen una importancia extraordinaria los alimentos fermentados derivados de la soja, y a veces, de otras legumbres, así como el pescado fermentado. Mención especial merece Japón, que es la nación que fabrica más tipos de productos de soja y de leches fermentadas del mundo.

En las estepas de Mongolia siguen elaborándose distintos tipos de leches fermentadas siguiendo la tecnología tradicional.

En los países del Sureste asiático y en China, Japón y Corea los alimentos fermentados derivados de la soja y del pescado continúan siendo los más importantes. Aunque generalmente los productos fermentados de pescado son de consumo local y prácticamente no se exportan, no ocurre así con los de soja, cuya demanda sigue creciendo en EE.UU. y en la UE. Si bien una parte no despreciable de la producción asiática se realiza siguiendo una metodología tradicional y poco evolucionada, que se ha transmitido de generación en generación, actualmente se está utilizando la más moderna y avanzada tecnología, sobre todo en Japón, que ha sido y sigue siendo el país que más ha contribuido al conocimiento científico de los cambios microbiológicos y bioquímicos que acaecen en estas fermentaciones (7).

Clasificación

Atendiendo a la naturaleza de los sustratos fermentables, las fermentaciones son de dos tipos: 1) las que ocurren en alimentos líquidos (leche, mosto y otros) y 2) las que acaecen en alimentos sólidos (soja, pescado y encurtidos).

Los alimentos fermentados orientales, que han sido muy bien tratados por Yokotsuma y Sasaki (7), atendiendo a su metodología de elaboración se clasifican en:

- a) Fermentados por mohos y salazonados en seco o con salmuera (shoyu o salsa de soja, miso, sufu y otros).
- b) Fermentados por bacterias lácticas y a continuación por hongos (tempeh y similares).
- c) Producidos a partir de sustancias ricas en carbohidratos, fermentadas por levaduras y mohos (tapé, lao-chao y otros).
- d) Masas pastosas originadas por una sola fermentación bacteriana (itohibi-natto, tua-nao, etc.).
- e) Masas ácidas originadas exclusivamente por fermentación láctica (enjera, puto y productos similares).
- f) Pigmentos y aromatizantes producidos por fermentaciones diversas a partir de sustratos sólidos (gari, ang-kak, etc.).

Productos originados por fermentación fúngica simple (hongos y levaduras) o mixta (también con bacterias)

En este apartado sólo nos referimos a los productos elaborados por fermentación exclusivamente fúngica, seguida de salazón, y a los originados por fermentaciones mixtas de mohos y levaduras o de mohos, bacterias y levaduras, que también sufren una fase posterior de salazón. Se trata, por tanto, de los productos de los grupos a y b de la clasificación anterior. En la Tabla V se muestran algunos de los productos alimenticios originados exclusivamente por fermentación fúngica o por fermentaciones mixtas.

Tabla V. Alimentos originados por fermentación fúngica seguida de salazón*

Sustrato	Producto final	Propiedades	Microorganismos	País originario
Soja y trigo	Shoyu (salsa de soja)	Aromatizante líquido	<i>Aspergillus oryzae</i> , bacterias, levaduras	Malasia, China
Soja	Sufu	Tofu fermentado	<i>Actinomucor elegans</i>	China
Soja	Hamma natto	Pasta salada	<i>Aspergillus oryzae</i>	Japón
Soja	Tauco	Pasta salada amarilla	<i>A. oryzae</i> , bacterias, levaduras	Indonesia
Soja	Kochuyang	Pasta picante con pimienta	<i>Bacillus</i> , <i>Aspergillus</i> , <i>Rhizopus</i> , levaduras	Corea
Soja	Tau-si	Aromatizante líquido	<i>Aspergillus oryzae</i>	Filipinas
Soja y arroz	Miso	Pasta aromatizante	<i>A. oryzae</i> , <i>Saccharomyces rouxii</i>	China y Japón
Soja negra	Ketyap	Pasta aromatizante	<i>Aspergillus oryzae</i>	Indonesia

* De varias fuentes.

Shoyu o salsa de soja

Constituye el mejor ejemplo de alimento derivado de la soja, obtenido por fermentación fúngica seguida de salazón. Es un líquido de color marrón oscuro, salado y con sabor a carne que se utiliza como aromatizante de muchos tipos de preparaciones culinarias. Al principio se elaboraba sólo con habas de soja; actualmente se emplea como sustrato una mezcla de semillas de soja y trigo. La fermentación consiste esencialmente en una hidrólisis enzimática de proteínas, carbohidratos y otros componentes de estas semillas que rinden péptidos, aminoácidos, azúcar-alcoholes y algunos otros compuestos de bajo peso molecular. Aunque es originaria de China, donde la llaman *chiang-yu*, su aceptación fue muy grande en otros países orientales (8). En Japón, donde es conocida como *shoyu*, disponen de la tecnología de elaboración más avanzada del mundo y aunque son más de 400 los fabricantes de shoyu, las cinco fábricas más importantes elaboran el 60% o más de la producción total. Una de las grandes empresas niponas de salsa de soja, *Kikkoman Company Ltd.*, cuenta con una fábrica en Walworth (Wisconsin) para atender al mercado de EE.UU.

Fabricación de salsa de soja

La tecnología de elaboración de la salsa de soja, a pesar de los avances conseguidos y de disponer de equipos modélicos, sigue en lo fundamental el procedimiento tradicional (Figura 2, página siguiente). Antes se elaboraba sólo con semillas de soja enteras, pero actualmente se prefieren sus harinas y copos desgrasados, a los que se adicionan un 50% en peso de trigo tostado y triturado. Hoy día en Japón sólo se elabora artesanalmente menos del 10% de la producción total.

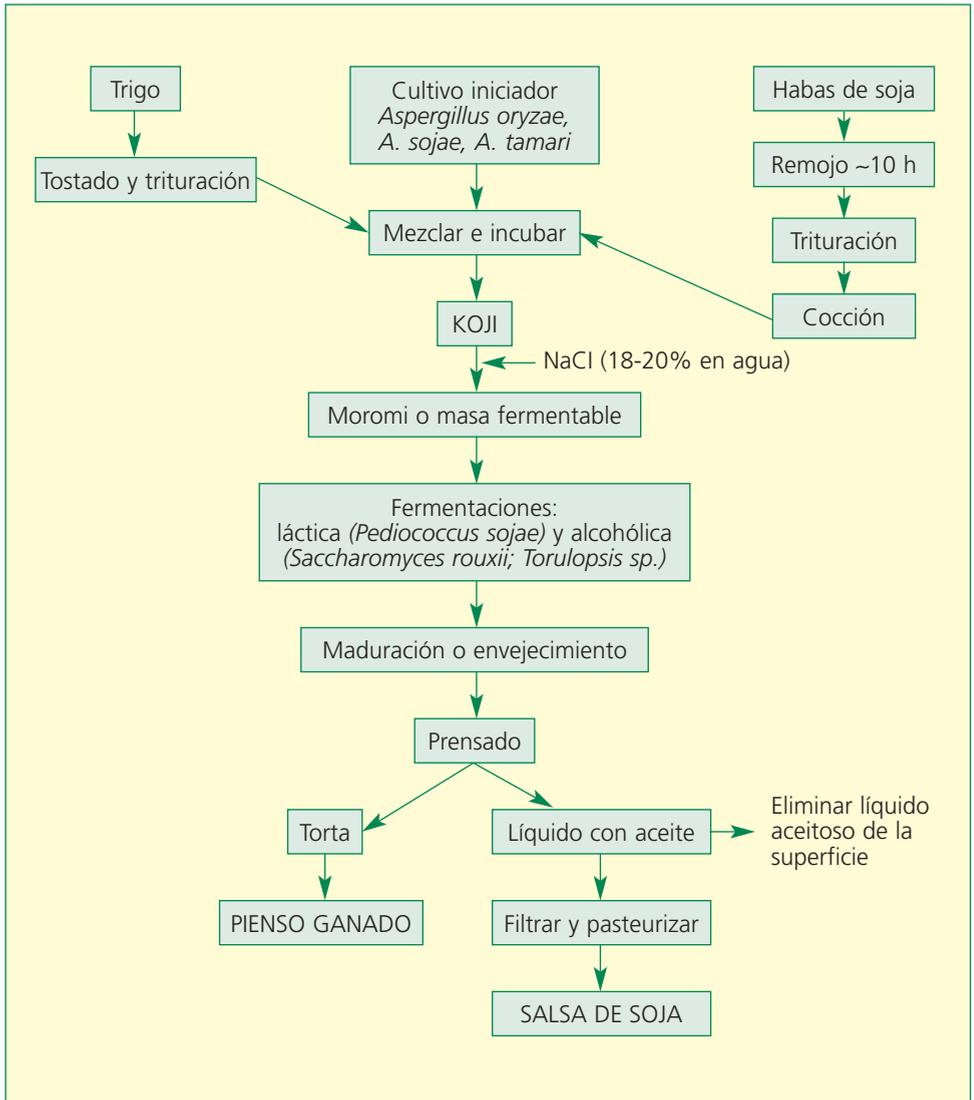


Figura 2. Diagrama de flujo de la fabricación de salsa de soja. Wang, H.L. y Hesseltine, C.W., 1982 (10).

En el método tradicional, las habas de soja se lavan bien en abundante agua y a continuación se dejan a remojo toda la noche, pero cambiando varias veces el agua. Se escurren después y se cuecen varias horas a 110-115°C. Las condiciones de cocción ejercen gran influencia en la hidrólisis enzimática de la proteína de soja y ésta, a su vez, afecta al rendimiento de nitrógeno, que es máximo cuando las semillas se remojan unas 10-12 horas a temperatura ambiente, y a continuación se someten a ebullición a temperaturas de 110-115°C durante una hora. En el método industrial (9) se prefieren temperaturas de cocción altas (120-125°C) y tiempos cortos (15 minutos).

La inmersión en agua y la cocción a presión de las semillas persiguen facilitar la biodisponibilidad de factores de crecimiento, requeridos para el desarrollo de los microorganismos fermentadores, eliminar los que podrían alterar el producto terminado y destruir los factores antinutritivos de la soja. Sin embargo, la sobrecocción es perjudicial, ya que se forman enlaces intra e interpeptídicos que convierten su proteína en más resistente a la hidrólisis enzimática, con lo que disminuye la calidad del producto final (5).

Se ha comprobado que el tueste y trituración del trigo adicionado a las habas de soja mejora el aroma y el color de la salsa resultante y al mismo tiempo destruye los microorganismos superficiales que contaminan los granos, todo lo cual colabora a una mejor hidrólisis enzimática. Además, los componentes del trigo sirven de precursores de monosacáridos, ácidos y compuestos aromáticos. El trigo es rico en ácido glutámico y aporta aminoácidos azufrados de los que son deficientes las semillas de soja que, sin embargo, son ricas en lisina, aminoácido que escasea en los cereales.

Una vez preparadas las semillas de soja y de trigo, como queda dicho, se mezclan íntimamente, procurando que el trigo se reparta uniformemente por toda la masa, lo que favorecerá el desarrollo de los mohos iniciadores y la inhibición de las bacterias, al absorber el exceso de humedad de las habas cocidas, con lo que la a_w pasa de 0,80 a 0,65, actividad de agua a la que sólo crecen los mohos más xerotolerantes.

Koji y tane koji

Como agente iniciador, se ha utilizado, desde tiempo inmemorial, *Aspergillus oryzae* (o también *A. sojae* o *A. tamar*), ninguno de los cuales es micotoxigénico (11). En el método tradicional, la mezcla de trigo-soja se sembraba con *koji*, esto es, con un volumen dado de salsa de soja de una elaboración previa, que contiene los iniciadores fúngicos, cuyas enzimas hidrolizan los componentes de las semillas a sustancias más simples (actúa, por tanto, como la malta en la fabricación de cerveza). Modernamente, en vez de emplear como iniciador el *koji*, se prefiere el *tane-koji*, que se elabora de forma parecida y que también se usa en la fabricación del miso y productos similares. El proceso consiste básicamente en cultivar los mohos en un sustrato sólido (habas de soja, semillas de cereales o mezclas de ambas) para que se originen en ellas enzimas proteolíticas. Por tanto, el *koji* es la fuente de una serie de enzimas que catalizan la degradación de la materia prima cruda (semillas) a productos solubles, proporcionando sustratos fermentables a las levaduras y bacterias de la fase siguiente del proceso fermentativo.

Durante la preparación del *koji* se originan, además de las enzimas clave, diversos compuestos químicos que son esenciales para la segunda fase del proceso fermentativo y otros que imparten los aromas característicos de los productos terminados.

Siembra e incubación

La mezcla de soja-cereales, preparada como queda dicho, se siembra con 0,1-0,2%, en peso, de koji o tane koji, procurando extenderlo lo más homogéneamente posible por toda la mezcla. A continuación se distribuye en bandejas o cajas de madera de poco fondo, que se cubren con una tela humedecida y se llevan a la cámara de incubación, donde se dejan estar a 30°C. Transcurridas unas 24 horas aproximadamente, en la superficie se va formando una capa delgada de micelio fúngico blanco. A medida que aumenta el crecimiento fúngico, lo hace también la temperatura, por lo que de no agitar y ventilar la mezcla de las bandejas, podrían alcanzarse y hasta superarse los 40°C. De ahí que para mantener la temperatura de los contenidos de las bandejas en torno a los 30°C, se agiten y aireen periódicamente. Con el transcurso del tiempo el color del micelio pasa de blanco a amarillo y a verde oscuro. Pasadas 72 horas se considera que la mezcla o koji ya está madura. En Japón y EE.UU. se dispone en la actualidad de equipos que realizan automáticamente estas operaciones de obtención de koji de shoyu (12).

Fermentación postsalazón o preparación del moromi

El koji de shoyu se transfiere a tanques o cubas donde se le adiciona un volumen igual de una salmuera al 25-30%, o bien de agua de mar. Esta mezcla de koji y salmuera constituye el *moromi* o *masa de fermentación*. Hace ya más de cuatro décadas se vio que disminuyendo la concentración de NaCl o, lo que es igual, aumentando el volumen acuoso de la solución añadida, se aprovecha mejor el nitrógeno de la mezcla. Por ello, ahora se añade un volumen de solución salina 1,1 a 1,2 veces mayor que el de koji, mientras que las concentraciones de NaCl que se alcanzan en la masa o moromi son del 17-19%; a concentraciones menores del 16% puede originarse putrefacción.

La fermentación del moromi requiere mucho tiempo (8-12 meses), una agitación y aireación frecuentes –para prevenir el desarrollo de los microorganismos anaerobios–, mantener una temperatura uniforme y facilitar la salida del CO₂ formado. El moromi producido siguiendo la técnica tradicional necesita mucho tiempo, a veces un año o más, ya que tiene lugar a temperaturas bastante más bajas. Fukushima (13) señala que siguiendo el proceder tradicional puede lograrse una salsa de soja de buena calidad en unos 6 meses si se procede como sigue: mantener el moromi un mes a 15°C, subir a continuación la temperatura a 28°C durante cuatro meses y, finalmente, durante otro mes, bajarla a 15°C.

Durante la fermentación del moromi se desarrollan diversos microorganismos, si bien los que predominan son dos géneros de bacterias lácticas (*Lactobacillus* y *Pediococcus*) y una levadura (*Saccharomyces rouxii*). Se ha comprobado que las levaduras del moromi sólo se desarrollan cuando el pH es igual o menor de 5. Cuando es el óptimo, crecen exhuberantemente y producen abundante CO₂, lo que indica que está teniendo lugar la fermentación alcohólica.

Finalizada la fermentación, el moromi es bastante resistente a los ataques microbianos ulteriores, pues aunque posee en abundancia en la porción líquida azúcares reductores y compuestos nitrogenados, su salinidad, pH y contenido alcohólico inhiben la actividad microbiana.

Prensado y pasteurización

Cuando ha terminado por completo la fermentación o maduración, el moromi se prensa, obteniéndose un líquido, que es la salsa de soja, y una torta o resto sólido que se emplea como pienso del ganado.

La salsa de soja se pasteuriza a continuación a 120°C durante 2 segundos, para destruir la flora alterativa presente; se ha comprobado que este tratamiento, además de destruir los microorganismos alterantes, contribuye positivamente al desarrollo de su aroma característico. Finalmente se filtra para clasificarla y se embotella para la venta, etiquetándola debidamente. En algunos lugares le incorporan como conservante ácido benzoico (0,1-0,15%) o bien el éster butílico del ácido p-hidroxibenzoico.

NOTA. Elaboración de tane koji

Las habas de soja, molidas groseramente y desgrasadas, se remojan en agua unas 10 horas y se cuecen con vapor a presión. A continuación se mezclan a partes iguales con trigo tostado (~17°C) triturado. La mezcla se extiende en bandejas de acero inoxidable con el fondo perforado, formando una capa de 30-40 cm de espesor. Se inocula o siembra con el cultivo iniciador (*Aspergillus oryzae* y/o *A. sojae*) y se lleva a la cámara de incubación 2-3 días a 30°C, aireándola con aire de humedad controlada. Se deja que los mohos crezcan en toda la masa y se recolectan las esporas que, debidamente desecadas y envasadas, se conservan a unos 12°C (14).

Composición química

En gran parte viene determinada por la de la materia prima utilizada (soja entera o desgrasada, copos desgrasados, etc.). En la Tabla VI (página siguiente) se muestra la composición química de la salsa de soja elaborada con semillas enteras o con harina de soja desgrasada.

Una salsa de soja de buena calidad debe tener un contenido de sal en torno al 18% y su pH estará comprendido entre 4,6 y 4,8; valores mayores indican una fermentación incompleta y valores menores, una acidez excesiva, debido posiblemente al crecimiento de bacterias perjudiciales.

La calidad comercial y el precio de la salsa de soja dependen del rendimiento nitrogenado (porcentaje de N de la materia prima convertido en N soluble), que es tanto mejor cuanto más eficaz fue la conversión enzimática. A su vez, el N soluble total es una buena medida de la concentración de sustancias nitrogenadas del *shoyu*. Si la relación entre N amínico y N soluble total es mayor de 50, la salsa de soja es de una gran calidad.

La legislación alimentaria nipona admite cinco tipos distintos de salsa de soja (Tabla VII, en página siguiente), correspondiendo el 90%, aproximadamente, de la producción total japonesa a la del tipo koikuchi. La salsa de la clase usukuchi no llega al 8% de la producción total. La tamari se sitúa un poco por debajo del 2% y las saishikomi y shiro tienen una presencia en el comercio meramente testimonial. La salsa de soja se conoce en Japón como *shoyu*, en China como *chiang-yi*, en Indonesia como *kecap*, en Corea como *kanjang*, en Filipinas como *toyo* y en Tailandia como *shi-yu*.

Tabla VI. Composición de la salsa de soja elaborada de semillas enteras y de la obtenida a partir de harina desgrasada

Características	De semillas enteras	De harina desgrasada
Grados baumé	22,7	23,4
Cloruro sódico	18,5%	18,0%
Nitrógeno total	1,6%	1,5%
Nitrógeno amínico	0,7%	0,9%
Azúcares reductores	1,9%	4,4%
Alcohol etílico	2,1%	1,5%
Acidez I (1)	10,0 ml	14,0%
Acidez II (2)	9,8 ml	13,6%
pH	4,8	4,6%
Ácido glutámico	1,3%	1,2%
Rendimiento de N (3)	75,7%	73,7%

Fuente: Wang, H L, y Hesseltine, C W. 1982. (10)

(1) Mililitros de NaOH 0,1N necesarios para llevar el pH de 10 ml de salsa a 7.

(2) Mililitros de NaOH 0,1N necesarios para llevar el pH de 10 ml de salsa de 7,0 a 8,3.

(3) Porcentaje de nitrógeno de la materia prima transformado en N soluble.

Tabla VII. Los cinco tipos de salsa de soja del Japón: características*

Tipo	Color	pH	Be	NaCl (g/100 ml)	N total (g/100 ml)	N ppdo formol (g/100 ml)	Azúcares reductores (g/100 ml)	Alcohol (vol/100 ml)
Koikuchi	Marrón oscuro	4,7	22,5	17,6	1,55	0,88	3,8	2,2
Usukuchi	Marrón pálido	4,8	22,8	19,2	1,17	0,70	5,5	0,6
Tamari	Marrón oscuro	4,8	29,9	9,0	2,55	1,05	5,3	0,1
Saishikomi	Marrón oscuro	4,8	26,9	18,6	2,39	1,11	7,5	Trazas
Shiro	Amarillo cuero	4,6	26,9	19,0	0,50	0,24	20,2	Trazas

* Fuente: Fukushima (1979) (13).

Sufu

Se trata de un producto obtenido a partir del tofu o cuajada de bebida de extracto de soja; en China se consume mucho como merienda y tentempié. Es un producto de sabor suave, delicado, carente de fibra, con un alto contenido proteico (10%), un 4% aproximadamente de lípidos y un 80% de agua.

Se elabora, bien a partir de bebida de extracto de soja recién preparada o bien con tofu. En cualquiera de ambos casos su fabricación es muy parecida y de hecho la elaboración de tofu o cuajada de bebida de extracto de soja constituye la fase inicial de fabricación del sufu por cualquiera de estos procedimientos. En su fabricación se distinguen cuatro etapas distintas: 1) Obtención de la bebida de extracto de soja. 2) Preparación de la cuajada o tofu. 3) Siembras, fermentación y moldeado. 4) Salazonado y maduración. En la Figura 3 se muestra el diagrama de flujo de elaboración de sufu.

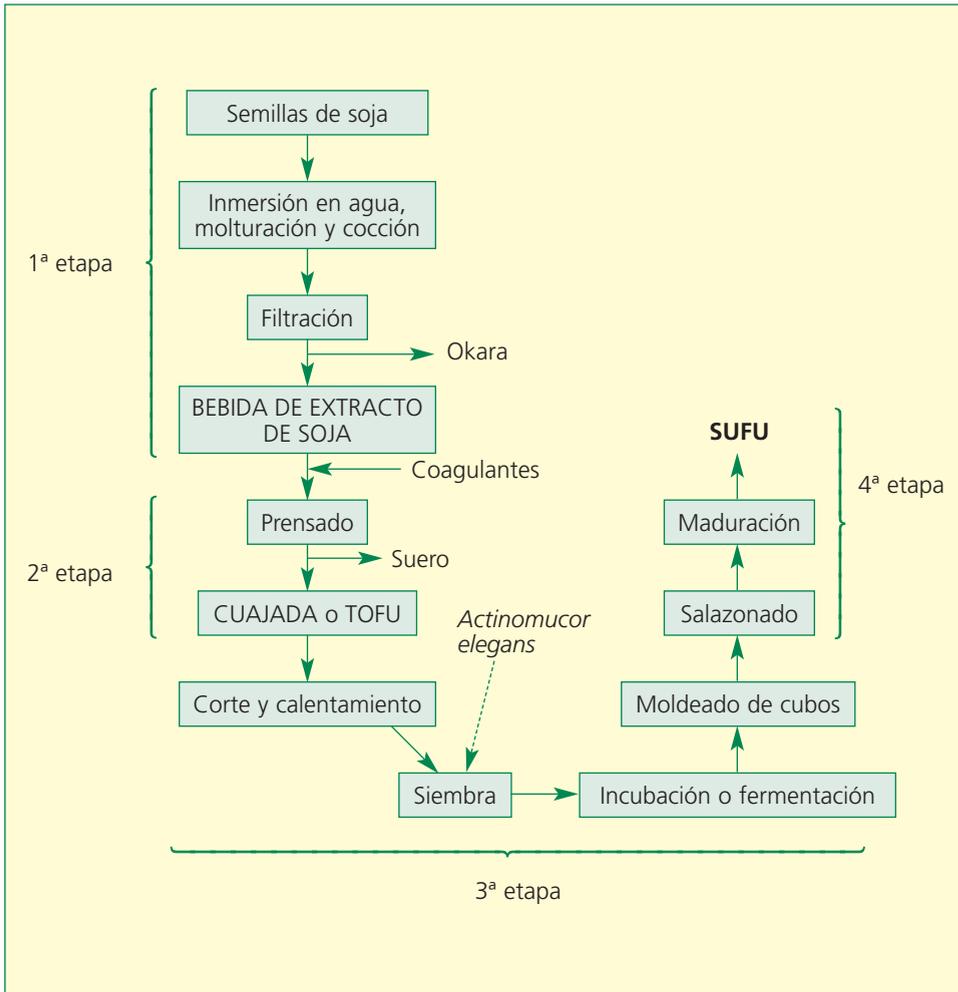


Figura 3. Diagrama de flujo de las cuatro etapas de fabricación del sufu.

Una vez obtenida la cuajada de bebida de extracto de soja o tofu, se corta en cubos pequeños, de unos 9-10 mm de lado. A continuación, los cubos se someten a un tratamiento pasteurizante (70-80°C, 10-15 minutos) para destruir los posibles microorganismos alterantes que pudieran contener y para disminuir su contenido acuoso. Los cubos así tratados, una vez que alcanzan los 25-30°C se inoculan con *Actinomucor elegans* y *Mucor sp.*, dejándolos fermentar 2-3 días a 25°C. Durante la fermentación y al igual que en la salsa de soja, las proteínas se hidrolizan a péptidos, aminoácidos y otros productos que le confieren su sabor típico. Terminada la fermentación, los cubos se salazonan en salmueras (5% NaCl) que contienen algo más que sal, por ejemplo, moromi de arroz, pasta de soja fermentada, etc. Después se dejan madurar 1 a 2 meses, lo que depende de la salmuera utilizada. Durante la maduración, los cubos de sufu también experimentan proteólisis y lipólisis. Alcanzada la maduración deseada, el producto terminado se pone directamente a la venta o bien se enlata y etiqueta debidamente para poder venderlo en lugares alejados de su sitio de producción.

Miso

Posiblemente es el producto fermentado de la soja más popular e importante del Lejano Oriente; también se conoce como *pasta de soja*.

El miso, lo mismo que la salsa de soja o *shoyu*, se elabora a partir de semillas de soja y de cereales (arroz, cebada o trigo), adicionadas de salmuera y sometidas a fermentación por los mismos mohos, levaduras y bacterias que intervienen en la elaboración de salsa de soja. Se distinguen tres tipos de miso, dependiendo de la materia prima empleada como sustrato de fermentación: 1) miso de arroz, elaborado con koji de arroz, semillas de soja cocidas y sal; 2) miso de cebada, hecho de koji de cebada, semillas de soja cocidas y sal; y 3) miso de soja, elaborado con koji de semillas de soja y sal. A su vez, estos tres tipos de miso se subdividen en varios grupos, atendiendo a su contenido de sal (dulce, medio y salado) y a su color (blanco, amarillo y rojo). El 80% del miso consumido en Japón pertenece al elaborado con arroz (15).

El miso tiene una consistencia parecida a la de la crema de chocolate con cacahuets o avellanas que comen muchos niños como merienda, y su color varía del amarillo pálido al marrón rojizo. Tiene un aroma salado agradable que recuerda al de la salsa de soja.

Se emplea como aromatizante en la cocina y en la mesa del comedor y se añade a guisos de carne, de pescado y a ciertas preparaciones culinarias. Se dice que hay tantas variedades de miso como de quesos (16) y sus características típicas se consiguen variando los cereales empleados para mezcla de fermentación, cambiando las proporciones de las semillas de soja/cereales, modificando su contenido de sal, prolongando o acortando la fermentación e incluso incorporándole pimienta, en mayor o menor cantidad, u otras especias a las que tan aficionados son en China y en Corea.

La elaboración del miso varía de unos países a otros y también de unas variedades a otras, pero su fundamento es el mismo en todos los casos. En la Figura 4 se muestra un diagrama de flujo de su fabricación. Como en el caso de la salsa o *shoyu*, las semillas de soja, debidamente acondicionadas, se someten a cocción y el cereal (arroz) se escalfa, se lleva a 25-30°C y se inocula con *Aspergillus oryzae* para obtener *tane-koji*. Después se prepara la masa o mezcla de fermentación con los dos componentes y se le incorpora salmuera (6-12% de sal). Se traslada a un tanque de fermentación y se inocula o siembra con miso de una fabricación anterior o con los correspondientes microorganismos fermentadores del inóculo (*Pediococcus halophilus*, *Saccharomyces rouxii*, *Torulopsis*, sp, *Streptococcus faecalis*). La humedad de la mezcla, que en esta fase es conocida como miso verde, se ajusta al 48-50% y se deja fermentar en el tanque a una temperatura de 25-30°C. Con el fin de facilitar la fermentación, el miso verde debe transferirse de un tanque a otro, al menos dos veces. Después se deja envejecer o madurar y finalmente se pasteuriza y prepara para la venta.

Antiguamente, el miso se vendía en barriles de madera de muy diversos tamaños; ahora se utilizan bolsas y otros recipientes de polietileno o *briks* de material multilaminar. Este tipo de envasado requiere la pasteurización a 70-75° C durante 30 minutos para evitar el abombamiento. Para mejorar la estabilidad del producto algunos fabricantes le adicionan 1 g de sorbato potásico/kg de miso.

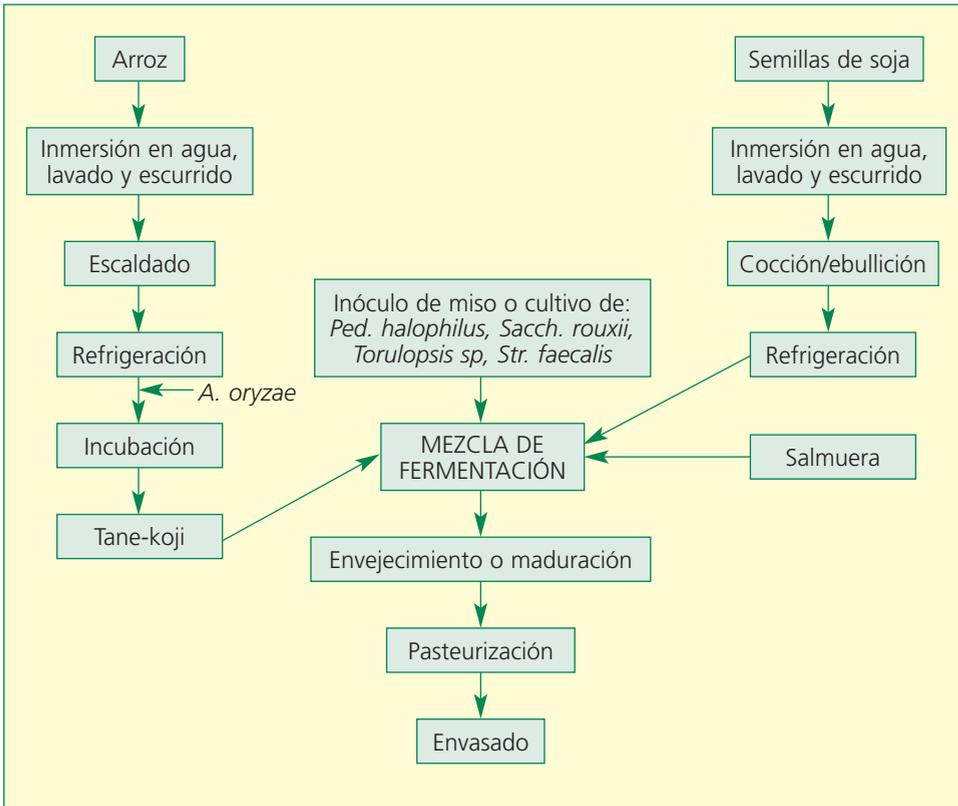


Figura 4. Diagrama de flujo de la fabricación de miso.

La composición química del miso varía mucho porque cambiando las proporciones de sus ingredientes se obtienen tipos con composición distinta, según se aprecia en la Tabla VIII. Como puede observarse, la humedad varía del 44 al 50%; la proteína, del 8 al 19%; y la grasa, del 2 al 10%. Salvo en el miso blanco y los misos “dulces”, la concentración de sal supera el 10%; por ello puede mantenerse mucho tiempo sin refrigeración, pero esto también limita mucho su empleo en la dieta.

Tabla VIII. Composición (en porcentaje) de distintas variedades de miso

Variedad	Humedad	Proteínas	Azúcares	Grasa	NaCl
Miso blanco	44	8	33	2	5
Edo dulce	46	10	20	4	6
Amarillo salado	49	11	13	5	12
Rojo salado	50	12	14	6	13
Cebada salado	48	12	11	5	12
Soja salado	47	19	2	10	10

Fuente: H. Ebine, 1980 (16).

Masas pastosas producidas por una sola fermentación bacteriana

Natto

El natto japonés y su variedad *itobi*, el *thua-nao* tailandés y el *dawadawa* zaireño son representantes típicos de productos obtenidos por la fermentación de habas de soja y/o de granos cereales. Se trata de masas que, salvo el natto japonés, han tenido muy poca difusión fuera de sus países de origen. Desprenden un fuerte olor amoniacal –por el amoníaco originado en su elaboración–, su color varía del gris al marrón cuero y su sabor es intenso.

Para su elaboración se emplean semillas enteras, caso de Japón, o harina mezclada con agua en forma de una masa espesa y densa (Tailandia). Durante la fermentación, las semillas enteras se cubren, lo mismo que la masa, de una capa mucilaginosa, bastante pegajosa y viscosa que, según los expertos, es indicadora de buena calidad. El microorganismo iniciador responsable de la fermentación es *Bacillus natto*, una estirpe de *B. subtilis* fijadora de nitrógeno que contamina de forma natural la paja de arroz.

Para elaborar el natto se envuelven con paja de arroz porciones, aproximadamente iguales, de un amasijo de semillas de soja cocidas o de la masa de la harina citada, que se dejan incubar unas 16 horas a temperatura ambiente. En los métodos japoneses modernos se emplean, como agentes fermentadores, cultivos iniciadores puros, en vez de los bacilos presentes de manera natural en la paja de arroz. Al emplear temperaturas de incubación de 36-40° C, la fermentación acaece en unas 6 horas.

Durante la fermentación de las proteínas de la soja se originan péptidos y aminoácidos y finalmente, de no frenarse aquella, amoníaco; por todo ello se recomienda no prolongar la fermentación para que el producto terminado no resulte incomible y excesivamente rico en amoníaco (16, 17). Se sabe que el material mucilaginoso de la superficie se compone de glicopéptidos ácidos, pero se desconoce su mecanismo íntimo de producción. Por su bajo contenido de sal, su escasa acidez y la falta de alcohol, estos productos tienen una vida útil que no supera la semana.

Productos elaborados por doble fermentación: láctica y fúngica

Tempeh y similares

Son productos en cuya elaboración intervienen dos fermentaciones, una bacteriana por bacterias lácticas y otra fúngica a cargo de diversas especies de *Rhizopus*, *Mucor* y *Actinomyces elegans*; a veces también colabora *Neurospora sitophila*.

Bajo el punto de vista comercial, los productos más importantes producidos por doble fermentación (láctica bacteriana seguida de otra fúngica) son los indicados en la Tabla IX.

El tempeh kedele, que se admite que es el más antiguo, es originario de Indonesia, en donde tradicionalmente se elaboraba con habas de soja lavadas y remojadas convencionalmente y, en ocasiones, hasta cocidas y peladas.

Tabla IX. Productos originados por doble fermentación: fúngica y láctica

Materia prima	Producto	Moho responsable	Origen
Torta de coco	Tempeh bongkrek	<i>Rhizopus, sp</i>	Indonesia
Torta de cacahuete	Oncom	<i>Rhizopus, sp., Neurospora sitophila</i>	Indonesia
Habas de soja	Tempeh kedele	<i>Rhizopus, sp.</i>	Indonesia
Torta de piel de habas de soja	Tempeh matakedele	<i>Rhizopus, sp.</i>	Indonesia
Semillas de soja (residuos de elaboración de tofu)	Tempeh gembus	<i>Rhizopus, sp.</i>	Indonesia
Residuos de elaboración de tofu	Meitan	<i>Mucor meitanza Actimucor elegans</i>	China

El tempeh en estado crudo posee un olor mohoso agradable. Cortado en lonchas y frito presenta un aroma muy apetitoso, que recuerda al de los frutos secos; su textura la aceptan con gusto los consumidores. Además, carece del llamado “sabor a judías crudas”, característico de las semillas de soja y de otras legumbres. Es fácil de preparar y digerir. En Indonesia, contrariamente a la mayoría de los productos de soja fermentados, suele utilizarse como plato fuerte del menú.

Elaboración de tempeh

Hay dos métodos distintos de fabricar tempeh (Figura 5, en página siguiente): el tradicional y el industrial.

En el sistema tradicional las semillas de soja se lavan y a continuación se dejan en remojo unas 12-16 horas (la cocción que algunos les aplican es opcional). Después se dejan estar a temperatura ambiente otras 12-16 horas para que se desarrollen las bacterias lácticas que poseen y que proceden del entorno. A continuación se escurre toda el agua y se pelan las habas, desechando la piel o empleándola para pienso de las aves de granja.

Los cotiledones se inoculan o siembran con pequeñas porciones de tempeh bien desmenuzadas, procedentes de una fabricación anterior; en otras ocasiones se emplean como inóculo las envolturas de una partida de tempeh elaborado previamente o incluso añadiéndoles *ragi* tempeh, cultivo iniciador comercial. Después, los cotiledones, tratados como queda dicho, se envuelven bien apretados en hojas de platanera o en paja de arroz y se dejan fermentar en un lugar templado uno o dos días.

Martinelli y Heseltine (18) idearon un nuevo sistema de elaboración de tempeh que utiliza como sustrato semillas de soja enteras (sin desgrasar) que se trituran groseramente (4-5 trocitos/haba). Ello permite reducir el remojo a sólo 30 minutos; además, el pelado de las semillas se hace mecánicamente, con un gran ahorro de mano de obra.

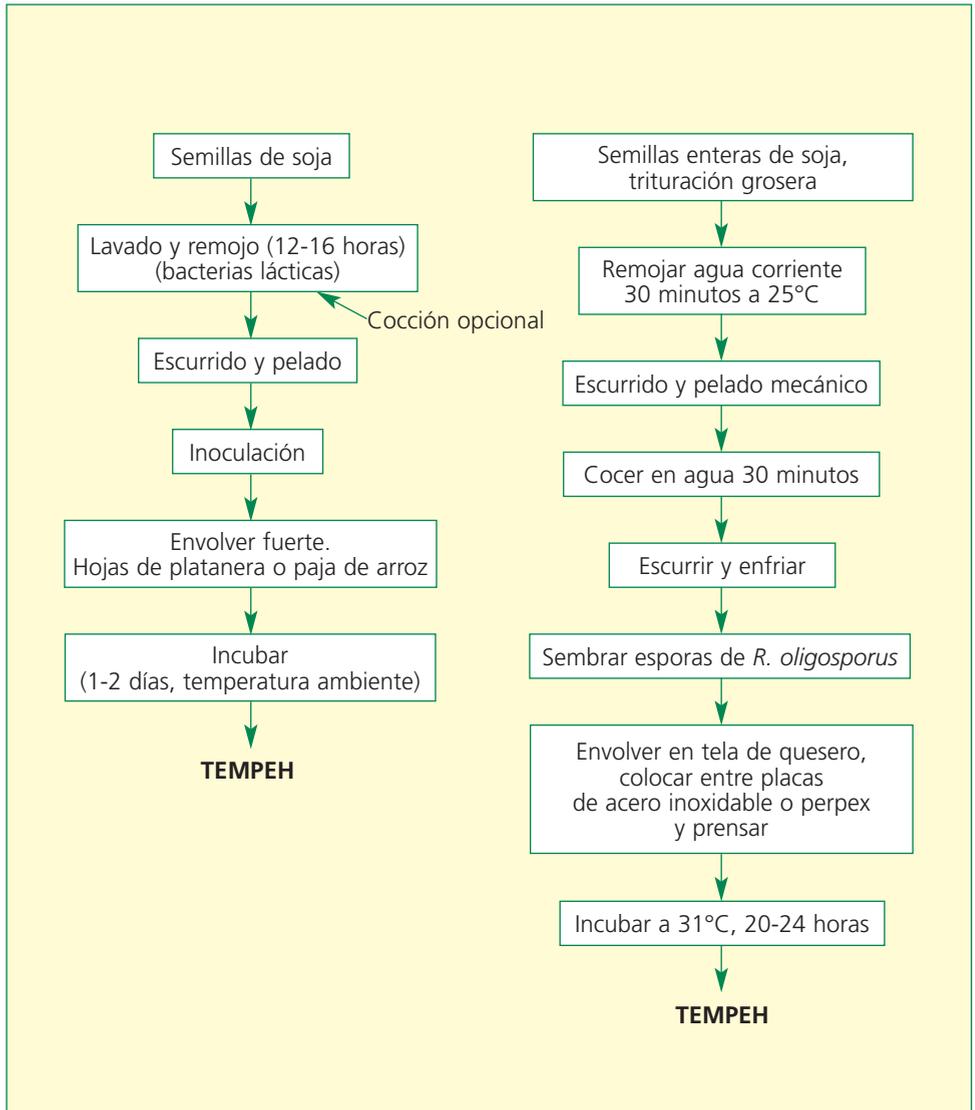


Figura 5. Diagramas de flujo de la fabricación de tempeh por el método tradicional (izquierda de la figura) y por el de Martinelli y Hesseltine (18) (derecha de la figura).

Otros sistemas han introducido otros cambios que, según sus adeptos, mejoran el rendimiento, por ejemplo, utilizar para el remojo una solución de ácido acético al 0,85% o de ácido láctico a la misma concentración. Mientras unos autores (19) indican que durante la fermentación fúngica debe alcanzarse un pH de 4-5 para impedir el desarrollo de microorganismos alterantes, otros señalan que nunca los han encontrado a otros pHs; posiblemente *Rhizopus oligosporus* reúne unas características ideales para esta fermentación: produce una sustancia antibacteriana y crece rápidamente, con lo que las bacterias alterantes tienen pocas oportunidades de desarrollarse antes de que se haya completado la fermentación (20).

Primera alegación sanitaria permitida por la FDA

En otros lugares de esta monografía se tratan más *in extenso* las propiedades preventivas y curativas de la soja en ciertas patologías, como la enfermedad isquémica coronaria, ciertos tipos de cáncer, la osteoporosis y otras enfermedades de tipo degenerativo. Su empleo se ha recomendado también para mitigar los trastornos menopáusicos y para disminuir el colesterol plasmático (21).

En Mayo de 1998 la empresa norteamericana *Protein Technologies International (PTI)* solicitó la autorización de la FDA de EE.UU. para hacer constar en el etiquetado de sus productos a base de soja que *disminuyen el riesgo de enfermedad isquémica coronaria*. Basándose en una ingesta diaria de 25 g de proteína de soja, PTI propuso que la cantidad mínima de esta proteína que debía contener un producto alimenticio para calificarlo de hipocolesterolémico era de 6,25 g, con un contenido de isoflavonas mínimo de 12,5 mg por ración consumida.

El 25 de Octubre de 1999 la FDA autorizó que en los alimentos que contuviesen como mínimo 6,25 g de proteína de soja, por ración servida, figurase la siguiente alegación:

“la proteína de soja, conjuntamente con una dieta pobre en grasa y en colesterol, puede disminuir el riesgo de padecer enfermedad coronaria”.

Además, esta alegación sólo podrá figurar en los alimentos cuyo contenido total de grasa, por ración servida, sea menor de 3 g, tengan menos de 1 g de grasa saturada por ración servida y posean menos de 20 mg de colesterol por ración servida. Se exceptúan los alimentos elaborados con habas de soja enteras a los que no se incorpore ninguna grasa ni aceite.

La autorización de la alegación citada tuvo consecuencias muy importantes en el consumo y desarrollo de nuevos productos, en el comercio, en la investigación y en los efectos de la soja en la salud. Señalaremos como ejemplos los siguientes:

1. Han sido muchas las empresas agroalimentarias que han intentado abrirse camino en el mercado de los productos de soja.
2. El interés de los consumidores por los alimentos a base de soja ha crecido mucho últimamente.
3. Los fabricantes de productos alimenticios han incorporado proteína de soja a muchos productos tradicionales y han producido otros nuevos en cuya formulación o receta interviene la soja.
4. Sólo en EE.UU., tras aprobarse la alegación citada, se incorporaron al comercio detallista unos 1.000 nuevos productos.
5. Las investigaciones sobre los efectos beneficiosos de la soja en la salud se han disparado en los últimos cinco años.

Futuro de los alimentos fermentados

Los mejores medios de comunicación y de transporte hoy disponibles han acortado distancias en el mundo actual, siendo conocidas y cada vez más populares entre nosotros las comidas y costumbres orientales. Sin entrar en las ventajas y perjuicios que ello puede acarrear, hay que reconocer que el consumo de alimentos orientales tiende a crecer por dos razones: 1) la demanda creciente en sus países de origen y 2) porque cada día son mejor conocidos y más demandados en Europa y EE.UU.

A medida que pasa el tiempo, los alimentos son más costosos en términos de energía, debido a los gastos cuantiosos que conlleva la mecanización agraria y la transformación y conservación de sus productos. A este respecto, los alimentos fermentados son energéticamente muy baratos de obtener, dado que la mayoría de las veces el consumo de combustible se reduce al requerido para el tratamiento térmico (calentamiento o pasteurización). De otra parte y por esta causa, su capacidad de contaminación del entorno es mínima.

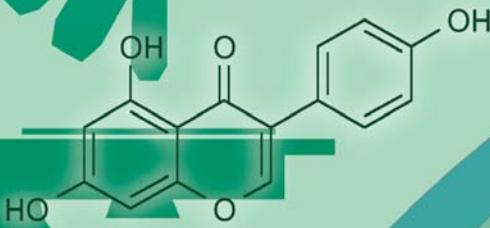
La soja que, como hemos visto, es un excelente alimento proteico vegetal, tiene un sabor característico "a legumbre cruda" (*beany*) que desagrada a bastantes paladares occidentales; afortunadamente, la texturización y otros procesos industriales le hacen perder esta mala cualidad aun a costa de encarecer algo el producto final. Sin embargo, los productos fermentados que hemos descrito apenas requieren procesamiento mecánico y sus sabores son, en general, francamente agradables.

En el mundo occidental, cada vez son más las personas que practican algún tipo de vegetarianismo por razones ecológicas, sanitarias o de oposición al sacrificio de animales. Actualmente son muchos los individuos que elaboran en sus hogares su propio yogur o kefir, por lo que cabe pensar que en el futuro ocurra lo mismo con determinados alimentos fermentados orientales. Súmese a ello el coste mayor de los alimentos de origen animal y comprenderemos su mayor y mejor demanda futura.

Bibliografía

1. Sanz Pérez B. El variado mundo de los alimentos funcionales, nutracéuticos y suplementos dietéticos. En *Bioquímica y fisiología de la nutrición* (eds. Cascales Angosto, Espinónos Perez y García Barreno). Instituto de España, Madrid. 2005.
2. Messina M. Legumes and soybeans: Overview of their nutritional profiles and health effects. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1999, 70 (suppl.), 439S – 450S.
3. Lusas E W. Soy Products: Processing and Use. First International Symposium on the role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. Mesa, A.Z., 1994 .Febr. 20-23.
4. Ohr L M. Powerhouse proteinic soy and whey have bright future. *Food Technol.* 2004, 58, 71- 76.
5. Hesseltine C W. Fermented Foods in the Orient with Emphasis on Soy Sauce. *J. Japan Soy Sauce Res. Inst.*, 1984. 10 (3), 69-81.
6. Yokotsuka T. Soy sauce biochemistry. En *Adv. Food Res.* 1986. 30, 195-329.
7. Yokotsuka T y Sasaki M. Fermented protein foods in the Orient: Shoyu and miso. En *Microbiology of fermented foods*. Vol. 1 (Ed. Wood B.J.B.) Blackie Academic and Professional. New York. 1998. 351-415.
8. Nunomura N y Sasaki M. *Legume-Based Fermented Foods*. CRC Press, Inc. Boca Raton, FL. 1986.
9. Yokotsuka T. Recent advances in shoyu research. En *The quality of foods and beverages*. (Eds. Charalambous, G. e Inglett, G). Academic Press, New York. 1981.
10. Wang H L y Hesseltine C W. Oriental fermented foods. En "Prescott and Dunn's Industrial Microbiology" (Ed. Reed, G.), 4th Ed. AVI Publisher Co. Westport, CT. USA. 1982.
11. Murakami H, Sagawa H. y Takase S. Non-productivity of aflatoxin by Japanese industrial strains of *Aspergillus*. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 1968. 14, 251-262.
12. Lotong N. Koji. En *Microbiology of fermented food*. (Ed. Wood B.J.B.). Blackie Academic and Professional. New York. 1998.
13. Fukushima D. Fermented vegetable (soybean) protein and related foods of Japan and China. *J. Am. Oil Chem. Soc.*, 1979. 56, 357-369.
14. Yokotsuka T. Aroma and flavour of Japanese soy sauce. *Adv. Food Res.*, 1960. 10, 75-118.
15. Yokotsuka T y Sasaki M. Fermented protein foods in the Orient: Shoyu and miso. En *Microbiology of fermented foods*. Vol. 1 (Ed. Wood B.J.B.) Blackie Academic and Professional. New York. 1998. 351-415.
16. Ebine H. Miso. *Science of Foods*, 1980. 56, 59-72.
17. Ebine H. Miso. En *Conversion and Manufacture of Foodstuffs by Micro organisms*. (Eds. Kamawata, Fujimaki y Mitsuda). Saikon Publishing Co., Tokyo. 1971.
18. Martinelli A y Hesseltine C W. Tempeh fermentation : packaging and tray fermentations. *Food Technol.*, 1964. 18, 761-770.
19. Steinkraus, K.H., Cullen, R.R., Pederson, C.S., Nellis, F.L. y Gavitt, B.K. *Handbook of Indigenous Fermented Foods*. Marcel Dekker. New York. 1983. 547-571.
20. Wang, H L y Hesseltine C W. Studies on the extracellular proteolytic enzymes of *Rhizopus oligosporus*. *Can. J. Microbiol.*, 1965. 11, 727-736.
21. Goldberg, A.C. Perspectives on soy protein as a nonpharmacological approach for lowering cholesterol. *J. Nutr.* 1995. 125, 675S-678S.

Componentes de la soja de interés en alimentación, nutrición y salud humana



Componentes de la soja de interés en alimentación, nutrición y salud humana

Emilio Herrera Castellón

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad San Pablo-CEU, Madrid.

Rafael Jiménez Fernández

Catedrático de Fisiología, Universidad de Salamanca

Introducción: Valores nutricionales de la soja

La semilla de soja (del japonés *shoyu*) es una legumbre de alto valor nutritivo que contiene alrededor de un 10% de agua, un 4-5% de minerales, principalmente potasio y fósforo, y una amplia variedad de componentes orgánicos, entre los que destaca su elevado porcentaje de proteínas (del orden del 35%) de buena calidad. Esa cantidad de proteínas es casi el doble de la de la carne (20%), cuatro veces la de los huevos y hasta doce veces la de la leche. Contiene, además, otra serie de compuestos de enorme interés alimenticio: un 20% de grasas, que en su mayor parte son triglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados, alrededor del 2-5% de fosfolípidos, principalmente en forma de lecitina, y pequeñas cantidades de otros lípidos en forma de esteroides, tales como estigmasterol y sitosterol. No tiene colesterol.

En la soja se encuentran también numerosas vitaminas, sobre todo del grupo B (tiamina, niacina y ácido pantoténico), tocoferoles (vitamina E) y carotenoides (vitamina A).

Por último, la semilla de soja tiene también importantes cantidades de derivados fenólicos, principalmente flavonoides y antocianinos. En el grupo de los flavonoides destacan las isoflavonas genistina y daidzina (precursores de la genisteína y daidzeína, respectivamente), así como la glicitina. La genisteína y daidzeína son conocidas también como *fitoestrógenos*, pues ejercen en el organismo efectos similares a los estrógenos de origen animal, habiéndose investigado otros efectos beneficiosos para la salud, tales como su acción antioxidante, antiinflamatoria, antitrombótica, anticancerígena, etc. En la Tabla I (página siguiente) se resume el contenido en nutrientes de la soja en forma de legumbre, y en la Tabla II (página siguiente) se muestra la composición de varios productos derivados de la misma (leche, harina, tempeh, tofu...).

Tabla I. Contenido en nutrientes de la soja en forma de legumbre, expresado en cantidad por 100 g

Energía (Kcal)	416
Proteínas (g)	36
Carbohidratos (g)	30
Fibra (g)	9
Grasas totales (g)	20
Lípidos poliinsaturados (g)	11
Lecitina (g)	1-5
Colesterol (mg)	0
Sodio (mg)	5
Potasio (mg)	1.700
Calcio (mg)	277
Magnesio (mg)	240
Hierro (mg)	16
Zinc (mg)	3
Fósforo (mg)	580
Yodo (µg)	6
Flúor (µg)	130
Cobre (µg)	406
Tiamina (vitamina B1) (mg)	0,85
Riboflavina (vitamina B2) (mg)	0,4
Niacina (mg)	3
Vitamina K (µg)	190
Vitamina A (UI)	94
Vitamina E (mg)	13,3
Isoflavonas (mg)	200-300

Fuentes: Calvo Aldea, D. La soja: Valor dietético y nutricional, 2006.

<http://www.diodora.com>

American Soybean Association, 2006.

<http://www.soygrowers.com>

Tabla II. Composición de varios productos derivados de la soja

	Calorías	Proteínas (g)	Grasas (g)	Hidratos de carbono (g)	Fibra (g)	Calcio (mg)	Hierro (mg)	Zinc (mg)	Tiamina (Vit. B1) (mg)	Riboflavina (Vit. B2) (mg)	Niacina (mg)	Adenina (Vit. B4) (mg)	Folato (mg)
Leche de soja, 1/2 taza	165	3,3	2,3	2,2	0,92	5	0,7	0,1	0,19	0,08	0,18	0,049	1,8
Habas de soja hervidas, 1/2 taza	149	14,3	7,7	8,5	1,8	88	4,4	1	0,1	0,3	0,3	0,2	46,2
Habas de soja tostadas, 1/2 taza	387	34	18,6	28,1	4,6	232	3,4	4,1	0,4	0,7	0,9	0,19	176
Harina de soja con toda su grasa, tostada, 1/2 taza	185	14,6	9,2	14,1	0,9	79	2,4	1,5	0,2	0,4	1,4	0,15	96
Harina de soja sin grasa, 1/2 taza	165	23,5	0,3	19,2	2,1	120	4,6	1,2	0,4	0,1	1,3	0,29	153
Concentrado de proteínas de soja, 28 g	93	16,3	0,13	8,7	1,1	102	3	1,2	0,9	0,04	0,2	0,04	96
Tempeh 114 g	165	15,7	6,4	14,1	2,5	77	1,9	1,5	0,1	0,09	3,8	0,25	43,2
Tofu firme, crudo 120 g	118	12,8	7,1	3,5	0,1	166	8,5	1,3	0,13	0,08	0,31	0,08	23,7
Tofu regular crudo, 114 g	88	9,4	5,6	2,2	0,83	122	6,2	0,93	0,9	0,06	0,23	0,08	0,06

Fuente: ASA. *American Soybean Association, 2006.*

En el presente capítulo se revisan los principales aspectos bioquímicos de los componentes orgánicos e inorgánicos de la soja, destacando su funcionalidad y un resumen de los efectos beneficiosos para la salud que poseen cada uno de los componentes.

Componentes orgánicos

Proteínas y aminoácidos esenciales (1)

Las proteínas son el componente más abundante de la soja, con un contenido que supera al de otras legumbres, como los garbanzos (18%), lentejas (24%), judías (19%) y guisantes secos (22%).

Las proteínas son los compuestos orgánicos más abundantes de nuestro organismo, llegando a representar alrededor de un 50% del peso seco de nuestros tejidos. Desde el punto de vista funcional su papel es esencial, ya que no hay ningún proceso en el organismo que no dependa de la presencia o actividad de las proteínas. De hecho, moléculas fundamentales en muy diversos procesos están formadas por proteínas: enzimas, hormonas, transportadores, anticuerpos, receptores celulares, etc.

Todas las proteínas están formadas por la unión de aminoácidos mediante enlaces peptídicos, y a su vez, mediante la hidrólisis las proteínas son escindidas en aminoácidos. Así pues, los aminoácidos son las unidades estructurales de las proteínas, y están formados básicamente por carbono, hidrógeno y nitrógeno. En el hombre se han identificado 20 aminoácidos diferentes. De ellos, 11 para los niños y 12 para los adultos se consideran no esenciales, ya que los podemos sintetizar o formar, y por lo tanto no es imprescindible su presencia en los alimentos. Sin embargo, los 9-8 restantes se denominan aminoácidos esenciales, ya que nuestro organismo no los puede sintetizar, y por lo tanto deben estar presentes de forma regular en nuestros alimentos. De hecho, la ausencia de uno de estos aminoácidos impide la formación de la proteína que lo contiene, y por lo tanto, el tejido que requiere esa proteína presenta una importante disfuncionalidad. En la Tabla III se relacionan los aminoácidos esenciales y no esenciales para el hombre, y en la Tabla IV se muestra el contenido de aminoácidos esenciales en varios productos derivados de la soja.

Tabla III. Relación de aminoácidos esenciales y no esenciales para el hombre

Aminoácidos esenciales	Aminoácidos no esenciales
Isoleucina	Alanina
Leucina	Arginina
Lisina	Asparagina
Metionina	Ácido aspártico
Fenilalanina	Cistina
Treonina	Ácido glutámico
Triptófano	Glicina
Valina	Prolina
Histidina (en niños)	Serina
	Tirosina
	Histidina (en adultos)

Tabla IV. Contenido de aminoácidos esenciales en varios productos derivados de la soja (mg/100 g de proteína)

Aminoácido	Semilla entera	Harina de soja	Concentrado de soja	Soja aislada	Leche de soja	Tofu
Isoleucina	35	46	48	49	46	48
Leucina	79	78	79	82	79	83
Lisina	62	64	64	64	60	61
Metionina y cistina	21	26	28	26	16	14
Fenilalanina y tirosina	87	88	89	92	80	83
Treonina	41	39	45	38	40	40
Triptófano	n/a	14	16	14	n/a	n/a
Valina	37	46	50	50	48	49

Fuentes: ASA. *American Soybean Association*, 2006.

A las proteínas que contienen todos los aminoácidos esenciales se las denomina “proteínas completas”, y en general se encuentran en alimentos de origen animal, como carnes, huevos o lácteos y derivados. Las proteínas de vegetales, por lo general, no aportan todos los aminoácidos esenciales (“proteínas incompletas”). En el caso de la soja, a diferencia de las otras legumbres, que carecen del aminoácido lisina, contiene los ocho aminoácidos esenciales, aunque es deficitaria en metionina. Sin embargo, este problema se palia fácilmente consumiendo conjuntamente otros alimentos que la aportan, como huevos, leche, arroz o trigo.

La proteína de soja en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Mediante estudios epidemiológicos en humanos y experimentos de intervención en animales de laboratorio, se ha demostrado que la proteína de soja tiene una incidencia positiva sobre el perfil lipídico del plasma y ejerce varios efectos antiaterogénicos, impidiendo la formación de placas aterógenas. La ingestión de proteína de soja reduce los niveles de colesterol total, de LDL-colesterol y triglicéridos, mientras que tiende a incrementar los de HDL-colesterol (2, 3), lo que, unido a su acción antioxidante (4), disminuyen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido que el mecanismo por el que se produce esa reducción de lípidos con el consumo de productos de soja sea un aumento de los receptores de lipoproteínas LDL, lo que produce una rápida salida de estas lipoproteínas de la circulación y, consecuentemente, su disminución en sangre (2).

En animales se ha demostrado también que la proteína de soja reduce la masa de tejido adiposo y los niveles plasmáticos de glucosa, al tiempo que incrementa los niveles de adiponectina, que es una proteína producida por el tejido adiposo, con efectos antiaterogénicos y anti-resistencia insulínica (5).

Otros estudios recientes han llegado a la conclusión de que las isoflavonas de la soja, que se encuentran asociadas a la proteína, adheridas a la fracción proteica, podrían contribuir al efecto hipolipemiante de ésta, como se verá posteriormente.

Lípidos

La mayor proporción de componentes grasos de la soja corresponde a los ácidos grasos insaturados. De hecho, como se muestra en la Tabla V, en el perfil de ácidos grasos del aceite de soja destacan el ácido oleico, principal representante de los ácidos grasos monoinsaturados, y dos ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (18:2, ω -6) y el ácido linolénico (18:3, ω -3). Estos dos ácidos grasos poliinsaturados son esenciales; es decir, nuestro organismo no los puede sintetizar, por lo que deben estar presentes en la dieta.

Tabla V. Perfil de ácidos grasos del aceite de soja

Ácidos grasos saturados	Composición (%)
Ácido láurico (12:0)	Trazas
Ácido mirístico (14:0)	Trazas
Ácido palmítico (16:0)	11.0
Ácido esteárico (18:0)	4.1
Ácidos grasos insaturados	Composición (%)
Ácido araquidónico (20:4 ω-6)	Trazas
Ácido palmitoleico (16:1)	Trazas
Ácido oleico (18:1)	22.0
Ácido linoleico (18:2 ω-6)	54.0
Ácido linolénico (18:3 ω-3)	7.5

El ácido linoleico es el sustrato para la síntesis de los distintos ácidos grasos de la denominada "serie de los ω -6", entre los que se encuentra el ácido araquidónico, del que se forman compuestos de enorme importancia funcional para nuestro organismo, como son las prostaglandinas (6). A su vez, el ácido linolénico es el sustrato para la síntesis de los ácidos grasos de la "serie de los ω -3", en la que se forman los ácidos grasos ω -3, característicos de la grasa del pescado, como los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (6). Tanto el ácido oleico como los ácidos grasos de la serie ω -3 son bien conocidos por sus efectos antiaterogénicos (7, 8), por lo que su abundante presencia en la soja contribuye activamente a prevenir las enfermedades cardiovasculares.

Una parte importante de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la soja se encuentran formando parte de la lecitina. Esta sustancia lipídica es un fosfolípido que además de ácidos grasos contiene glicerol, fosfato y colina. La lecitina se encuentra presente en todas las células de nuestro organismo, y en particular en las del tejido nervioso, corazón, riñones y glándulas endocrinas.

Se han descrito varios beneficios de la ingestión de lecitina (9, 10), entre los que se podrían citar:

En cerebro, la colina de la lecitina se transforma en acetilcolina, que es un neurotransmisor. A ello se ha achacado el efecto protector y de refuerzo del sistema nervioso por la lecitina.

En hígado, la colina de la lecitina favorece la metabolización de las grasas, evitando así su infiltración. De hecho, una deficiencia de colina se asocia al desarrollo de hígado graso, e incluso de cirrosis hepática.

La lecitina facilita la movilización y oxidación de grasas endógenas, contribuyendo a evitar su acúmulo.

La lecitina contribuye a corregir las deficiencias de colina que pueden causar degeneración hemorrágica en los riñones.

Por su acción emulsificante, la lecitina favorece la absorción intestinal de las grasas.

Flavonoides: Isoflavonas

Los flavonoides son un conjunto de más de 5.000 compuestos químicos pertenecientes a la familia de los polifenoles, un amplio y heterogéneo grupo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos bencénicos sustituidos por funciones hidroxílicas.

Los flavonoides son compuestos naturales pigmentados específicos de las plantas, hallándose en el tallo, hojas, frutos, semillas y flores, en los que desempeñan un importante papel, ya que intervienen en el control del crecimiento y diferenciación de la planta. Son muy abundantes en la acerola, brócoli, cereza, endivia, naranja, puerro, rábano, remolacha roja, uva, té verde y negro, en bebidas como el vino tinto y la cerveza, y en todos los alimentos de soja (leche, tofu, haba, porotos, proteína vegetal texturizada, harina, miso...).

Aunque el organismo humano no puede sintetizarlos, se sabe que los flavonoides son importantes para la fisiología humana al ser considerados como nutrientes esenciales y fitoquímicos con propiedades terapéuticas, siendo los responsables de una serie de efectos saludables y acciones protectoras cuando se ingieren regularmente y formando parte de la dieta habitual.

Los flavonoides fueron descubiertos por el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1937, Albert Szent-György, de origen húngaro, quien en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia llamada *citrina*, la cual tenía efectos sobre la permeabilidad (P) capilar; ésta es probablemente la razón por la que en un principio se conocieron con el nombre de *vitamina P*; posteriormente se comprobó que no eran verdaderas vitaminas, abandonándose tal denominación en la década de los 50.

Las más de 5.000 moléculas bioactivas de flavonoides identificados hasta la fecha se han distribuido en 10-12 familias que reciben nombres tales como *chalconas*, *auronas*, *flavonas* (luteolina, apigenina...), *flavonoles* (quercetina, kaemferol, miricetina...), *flavanoles* (catequina, galocatequina, epicatequina, teaflavina...), *flavanonas* (hesperidina, naringenina, eriodictiol...), *antocianidinas* (cianidina, malvidina, pelargonidina, petunidina...), *isoflavonas* o *isoflavonoides* (genisteína, daidzeína, gliciteína...), y otras subclases tales como *flavandioles*, *taninos* o *proantocianidinas*, *rotenoides*... (Figura 1). Los flavonoides tienen similitudes estructurales y funcionales, y en algunos de ellos existen también interconexiones biosintéticas, pues se ha comprobado, por ejemplo, que la naringenina es convertida en genisteína por la acción de una enzima presente en la soja, la *isoflavona sintasa*.

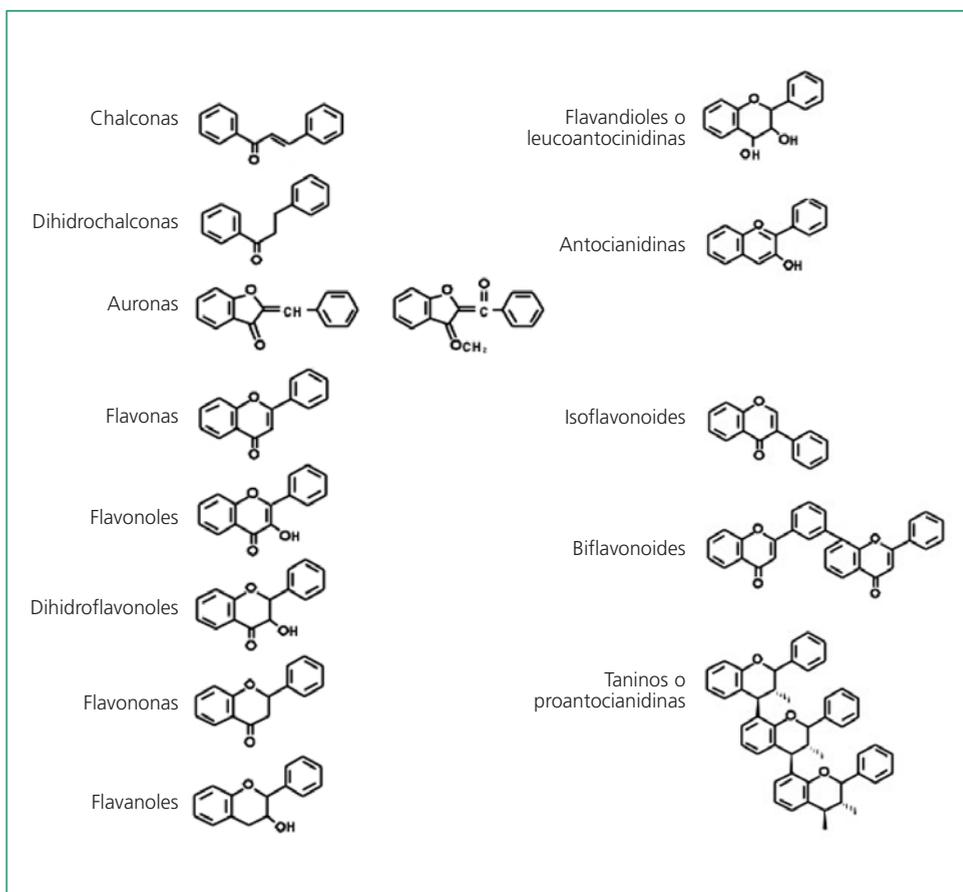


Figura 1. Principales familias de flavonoides y estructura química básica.

La mayor parte de los flavonoides se encuentra en las plantas como precursores *inactivos* de las formas biológicamente activas, siendo precisa su biotransformación para que puedan realizar sus acciones saludables en el organismo. Las reacciones de biotransformación para la activación de los precursores tienen lugar en la luz intestinal, por la acción de enzimas de origen bacteriano (11).

La isoflavonas son los flavonoides más abundantes y de mayor interés terapéutico de la soja, y también la soja es el único alimento que contiene isoflavonas en cantidades fisiológicamente relevantes. Están presentes en todos los productos que se obtienen a partir de la semilla, tales como leche, tofu, tempeh, harina, miso, concentrado, proteína vegetal texturizada..., alcanzando cifras que pueden llegar a 300 mg/100 g en la semilla seca (Tabla I) y en torno a 150-200 mg/100 g en la harina de soja (Tabla VI). En estado natural se encuentran adheridas a las proteínas de la semilla, de forma que tras la extracción alcohólica del concentrado de soja desaparecen prácticamente del mismo (< 20 mg/100 g). En todos estos productos de la soja se encuentran en abundancia tres precursores glicosilados (genistina, daidzina y glicitina) de las tres isoflavonas más abundantes: genisteína, daidzeína y gliciteína, respectivamente (11, 12, 13) (Figura 2).

Tabla VI. Contenido de isoflavonas en varios productos derivados de la soja	
Soja	128
Harina de soja (texturizada)	148
Harina de soja (desgrasada)	131
Harina de soja con grasa	178
Harina de soja con grasa (tostada)	199
Concentrado de soja (extracción alcohólica)	12
Concentrado de soja (extracción acuosa)	102
Proteína de soja aislada	97

Fuente: ASA. American Soybean Association, 2006.

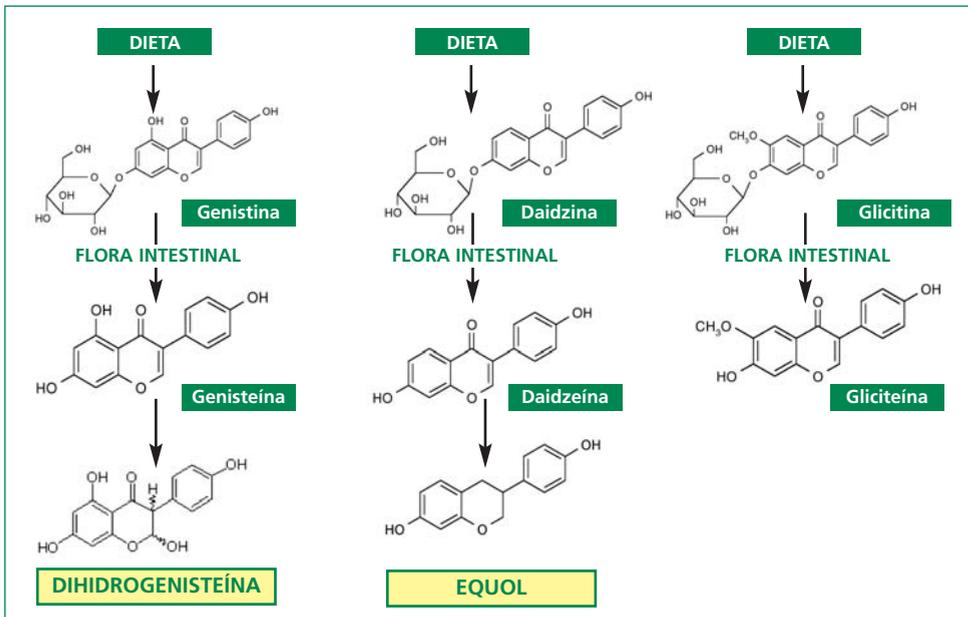


Figura 2. Principales isoflavonas de la soja. Precursores inactivos y metabolismo.

Los precursores inactivos de las isoflavonas son activados en el intestino; es decir, después de su ingestión, mediante una serie de reacciones controladas por enzimas de la microflora intestinal, lo que favorece su absorción intestinal y posterior biotransformación hepática, y potencia su actividad biológica. En el caso de la genisteína, la molécula del precursor es transformada hasta ser convertida en dihidrogenisteína y 6'-hidroxi-O-desmetilangiolsina, las cuales son más fácilmente absorbibles y tienen mayor biodisponibilidad. A su vez, la daidzeína es convertida en equol y O-desmetilangiolsina.

Se sabe que la capacidad de biotransformación de isoflavonas varía de un individuo a otro, y se considera que cuanto mayor es la capacidad de sintetizar dihidrogenisteína a partir de genisteína y, sobre todo, de obtener equol partiendo de daidzeína, mayor será la actividad biológica y terapéutica de las isoflavonas en su organismo (11). Algunos estudios han señalado que hasta el 35-40% de los individuos son incapaces de metabolizar la daidzeína, dependiendo mucho del tiempo de tránsito intestinal y de la eficacia de los procesos de fermentación bacteriana.

En una gran cantidad de estudios llevados a cabo en los últimos años se ha comprobado que las isoflavonas de la soja, cuando se ingieren habitualmente y en cantidades adecuadas, producen una serie de efectos saludables importantes, destacando los siguientes, que describiremos brevemente a continuación, ya que serán tratados con mayor amplitud en otros capítulos:

- Acción estrógenica.
- Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Acción antioxidante.
- Inhibición enzimática y otros efectos saludables.

Isoflavonas de la soja como fitoestrógenos. Acción estrogénica.

Las principales isoflavonas de la soja, genisteína y daidzeína, comparten las propiedades estructurales y funcionales de los flavonoides, y realizan en el organismo las acciones fisiológicas comunes a todos ellos, pero se diferencian del resto en que sólo ellas tienen, además, una acción *estrogénica*, como se indicó anteriormente. Es precisamente por esta acción estrogénica específica de las isoflavonas, aun siendo ésta débil con respecto a la de los estrógenos animales, por la que son conocidas también como *fitoestrógenos* (estrógenos de origen vegetal) (14).

La estructura química de los fitoestrógenos es similar a la del 17 β -estradiol (Figura 3), una hormona de origen animal perteneciente al grupo de los estrógenos u hormonas sexuales femeninas, las cuales se producen en el ovario y regulan no sólo el desarrollo, mantenimiento y funciones de los órganos reproductores femeninos, los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas, sino que intervienen en otros procesos importantes relacionados con el metabolismo de las proteínas, lípidos, minerales..., así como en el crecimiento óseo y en el mantenimiento de la masa ósea tras la menopausia, regulando su formación y resorción.

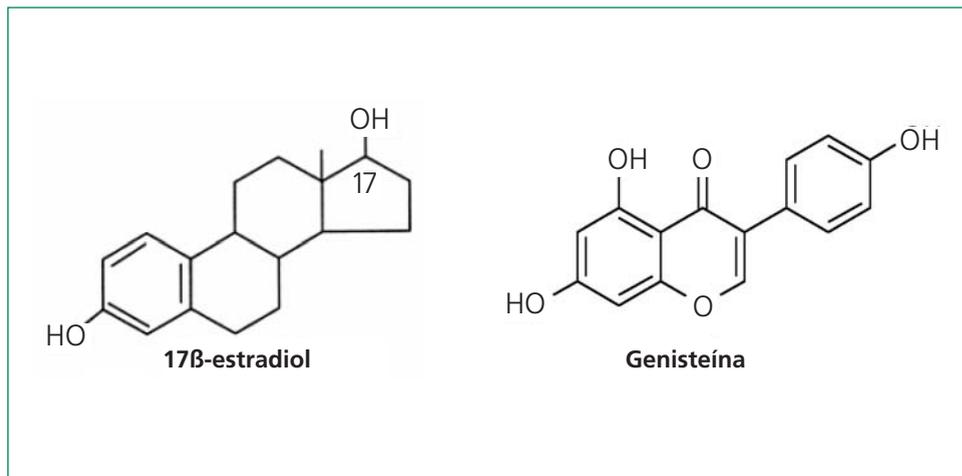


Figura 3. Estructura química del 17β estradiol y de la isoflavona genisteína, presente en la soja. Obsérvense las semejanzas estructurales.

La deficiencia de estrógenos que sobreviene a la mujer con la llegada de la menopausia ocasiona una serie de síntomas y patologías asociadas, principalmente de tipo cardiovascular y óseo, las cuales se previenen o alivian mediante un tratamiento específico conocido como Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), la cual está constituida por hormonas esteroidicas, principalmente estrógenos y progestágenos (15).

El interés por los fitoestrógenos ha crecido de forma importante en los últimos años al comprobarse que la THS, la única medicación que se venía aplicando a las mujeres posmenopáusicas, no es tan segura y eficaz como se había considerado, sino que genera una serie de problemas y reacciones adversas importantes, aumentando el riesgo de padecer cáncer de mama y endometrio, enfermedades cardiovasculares y la probabilidad de otras.

Las evidencias científicas indican que la mayoría de los inconvenientes (y beneficios) asociados a la THS se deben al efecto de los estrógenos; este problema se ha puesto de manifiesto en una serie de estudios clínicos iniciados en 1998, de tipo multicéntrico, aleatorizados, doble-ciego y con control, diseñados para conocer la verdadera importancia del problema. Los resultados del primero de ellos, el estudio HERS I (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, 1998*) (15), de otros realizados posteriormente, y del más reciente, el estudio MWS o “del millón de mujeres” (*The Million Women Study, 2003*) (16), considerado también como uno de los más relevantes, han llevado a los autores a la conclusión de que la THS aumenta el riesgo de cáncer de mama, de cardiopatía isquémica, ictus cerebral, tromboembolismo..., no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares adversos ni protege frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular, ni reduce el riesgo de muerte o de accidente cerebrovascular; en cambio, empeora los signos neurológicos y déficit funcionales de los ictus no fatales, y aumenta la incidencia de cáncer de mama y endometrio (16, 17, 18).

Por todo ello, desde hace unos años se está implantando la utilización de fitoestrógenos para el tratamiento sintomático de la menopausia pues, a diferencia de la THS, estos fitoquímicos poseen una amplia gama de efectos beneficiosos, manteniendo un efecto similar al del estradiol sobre la funcionalidad de la mama, ovarios, endometrio, próstata, tejido vascular y óseo, y células aisladas (12,14). De hecho, aunque la potencia terapéutica de las isoflavonas de la soja sea inferior a la del estradiol, niveles elevados de ellas en sangre pueden generar una amplia variedad de efectos fisiológicos.

Estos efectos se producen por la susceptibilidad que tienen las isoflavonas de unirse a los receptores estrogénicos de los tejidos, α o β , dando lugar a la formación de un complejo isoflavona-receptor que es funcionalmente equivalente al que se forma tras la unión del 17β -estradiol y el receptor; ambos complejos estimulan la transcripción del ADN de la célula, provocando la respuesta específica celular, si bien la intensidad de esta respuesta es menor en el caso de las isoflavonas que en el estradiol, y varía también en función del individuo y del tipo de receptor estrogénico al que se unan, α o β (19). Ello se debe, entre otros factores, a que la afinidad de las isoflavonas por los receptores estrogénicos es mucho menor que la del estradiol, y especialmente baja por los receptores α . Esta diferente afinidad explica el que las acciones de las isoflavonas sean más patentes en los órganos y tejidos en cuyas células predominan los receptores β , tales como el hueso, la pared vascular, el tracto urogenital y el sistema nervioso central, y menores o inapreciables en donde predominan los receptores α , como las mamas o el endometrio.

Existen numerosos estudios clínicos y epidemiológicos examinando los efectos beneficiosos de los fitoestrógenos en la menopausia (12-14, 16, 20, 21, 22, 23) y de ellos vamos a destacar aquí los más relevantes. Se ha comprobado, por ejemplo, que el suplemento dietético con soja o sus derivados mejora la sintomatología de la menopausia y reduce significativamente el número de sofocos en la mayoría de las mujeres tratadas. Mejorías significativas se han descrito también para otros síntomas tales como palpitaciones, cefaleas, insomnio, cansancio, melancolía, irritabilidad, parestesias, vértigos, fatiga, artromialgias... Otros estudios han puesto igualmente de manifiesto que las isoflavonas poseen también efectos sobre la sequedad vaginal, la frecuencia y urgencia urinaria, infecciones vaginales (vaginitis), etc., pero otros investigadores no han observado efectos significativos sobre ninguno de los síntomas climatéricos citados (12, 14, 20, 24).

Por otra parte, los estrógenos representan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea, como se indicó anteriormente, regulando la formación y resorción del hueso (19); la mayoría de los estudios realizados sobre este otro efecto negativo de la menopausia, la osteoporosis, indican que las isoflavonas de soja son efectivas en el mantenimiento de la densidad mineral del hueso en mujeres posmenopáusicas. A esta conclusión se ha llegado mediante estudios realizados en cultivos tisulares y con células aisladas de hueso, comprobando que la genisteína y daidzeína aumentan la proliferación y diferenciación osteoblástica y la síntesis de colágeno, desapareciendo el efecto si se añaden al medio "antiestrógenos". En estudios con animales de laboratorio se han observado también estos efectos, pues las isoflavonas previenen la pérdida de masa ósea e incrementan el número de osteoblastos y la actividad osteogénica, responsables de la formación del hueso.

En humanos, los estudios muestran efectos variables, no siempre coincidentes, pero en general señalan un cierto efecto protector frente a la osteoporosis, ya que la soja o sus isoflavonas reducen los niveles sanguíneos de varios marcadores de resorción ósea e incrementan los de los marcadores de la formación de hueso (osteocalcina, FA ósea e IGF-1). Sin embargo, otros investigadores no han logrado observar tal efecto, y tampoco se dispone de resultados contrastados que demuestren que la soja o sus derivados pueden ayudar a reducir el riesgo de fracturas en la práctica clínica (12, 14, 20).

Isoflavonas de la soja como factores de protección cardiovascular.

Tras la menopausia se produce en la mujer un importante incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. El tratamiento con fitoestrógenos puede reducir ese riesgo, ya que las isoflavonas afectan positivamente al sistema vascular, tanto directamente, a través de su interacción con los receptores estrogénicos presentes en la pared del sistema vascular, como indirectamente, alterando el perfil de lipoproteínas circulantes, o impidiendo mediante su acción antioxidante la oxidación del colesterol de las lipoproteínas LDL (25). Existen, efectivamente, numerosos estudios clínicos que han determinado los efectos de las isoflavonas de la soja sobre el sistema cardiovascular (3, 12, 14, 21, 23), comprobando que éstas disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular, principalmente a través de las siguientes acciones (Figura 4):

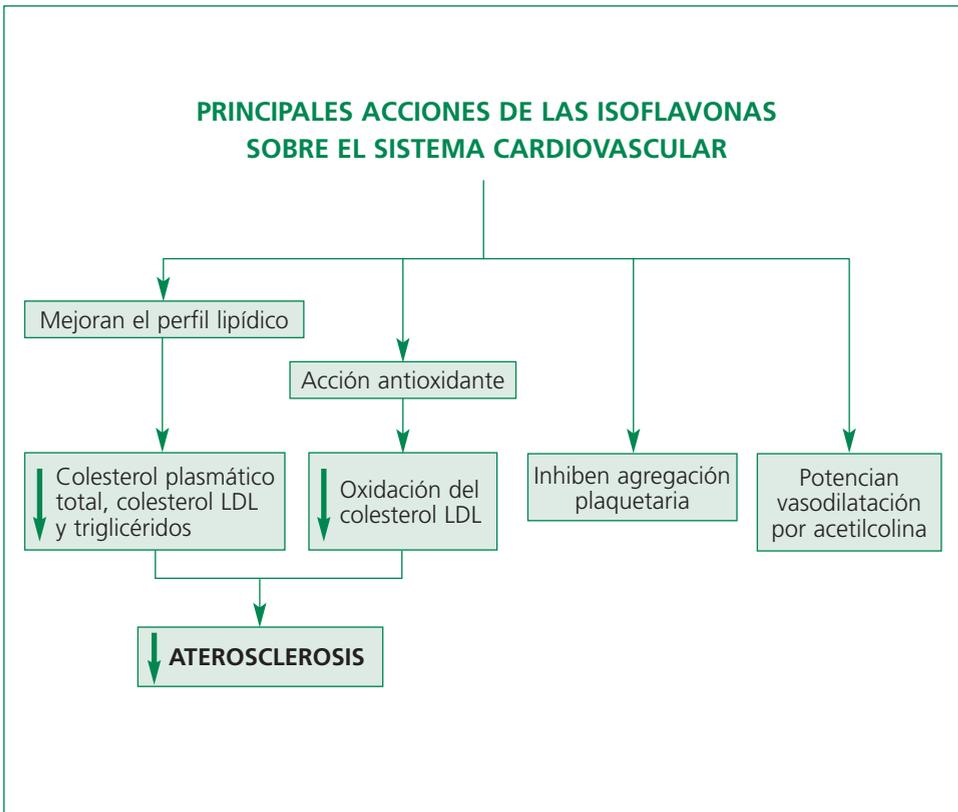


Figura 4. Isoflavonas y sistema cardiovascular.

- Efecto hipolipemiante y mejoría del perfil lipídico, pues, junto con las proteínas de la soja, las isoflavonas contribuyen a reducir el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos del plasma. Este efecto se ha observado en animales y en el hombre; primeramente se observó en monos alimentados con una dieta que contenía proteína de soja intacta o proteína de soja de la que se habían extraído las isoflavonas por medio de alcohol. Se comprobó que los animales alimentados con la proteína intacta, es decir, conteniendo las isoflavonas, tenían menos colesterol LDL y VLDL que los monos alimentados con proteína a la que se le habían extraído previamente las isoflavonas. Algo similar se ha observado en humanos, ya que la dieta suplementada con proteína de soja sin isoflavonas no reduce de manera significativa los niveles plasmáticos de colesterol (3, 14, 21).
- Efecto antiaterogénico indirecto, debido a la acción antioxidante de las isoflavonas –acción que trataremos en el siguiente apartado–. Por este efecto antioxidante, las isoflavonas protegen de la oxidación a las lipoproteínas LDL, cuya oxidación es una de las primeras fases en la formación de placas aterógenas en la pared vascular (4, 12, 21, 23).
- Efecto antitrombótico, inhibiendo la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la unión del tromboxano A₂ a su receptor plaquetario, lo que reduce el riesgo de tromboembolismo (12, 14).
- Acción vasodilatadora, aumentando la respuesta a la acción vasodilatadora de la acetilcolina, pues las isoflavonas reducen la producción de endotelina 1, un péptido vasoconstrictor, y la concentración de calcio libre intracelular, favoreciendo así la relajación del músculo liso de la pared vascular (12, 21).

Isoflavonas de la soja como fitoquímicos antioxidantes.

Los fitoestrógenos de la soja, igual que otros flavonoides, tienen la propiedad de actuar como agentes antioxidantes en los sistemas biológicos. La quercetina, catequina, rutina, genisteína y daidzeína tienen una potente acción antioxidante, que en el caso de la quercetina es 4,7 mM (medida con trolox), lo que viene a ser 5 veces mayor que la de las vitaminas E y C, con una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E (12, 13, 26). La propiedad antioxidante de los flavonoides se debe, sobre todo, a que en la estructura química incluyen un número variable de grupos hidroxilo fenólicos, a que son excelentes quelantes del hierro y otros metales de transición y, sobre todo, a que poseen una extraordinaria capacidad para secuestrar y neutralizar directamente una serie de radicales libres del oxígeno, tales como los radicales superóxido e hidroxilo, hidroperóxidos, peróxidos lipídicos y otros radicales; todos ellos se caracterizan por su gran inestabilidad energética, lo que les convierte en agentes altamente reactivos, con un gran poder oxidante y lesivo para las células (12, 13, 26, 27).

Mediante esta gran actividad antioxidante, las isoflavonas protegen a las células del *ataque oxidativo* de los radicales libres, siendo la genisteína la que presenta mayor actividad *in vitro* (genisteína > daidzeína = equol > genistin = biochanina A = daidzina > formononetina; esta última apenas tiene actividad antioxidante) (13).

La mayoría de los radicales libres se producen como consecuencia del metabolismo del propio organismo durante la *respiración* celular, la cual se lleva a cabo en las mitocondrias. También se generan radicales en el retículo endoplasmático, en las células fagocíticas... Además, numerosos agentes externos como las radiaciones ionizantes, diversas moléculas derivadas de los fenómenos de polución y contaminación ambiental, el humo del tabaco, diferentes compuestos tóxicos como pesticidas, venenos, algunos metales de transición como el hierro y el cobre, y ciertos fármacos, favorecen o inducen la generación de radicales libres y daño oxidativo, siendo ésta una de las causas implicadas en la génesis de más de 100 enfermedades degenerativas, tales como patologías cardiovasculares, Alzheimer y parkinsonismo, hipertensión esencial, diabetes, artrosis, alteraciones inflamatorias, cataratas... o el cáncer.

Los radicales libres, en principio no suponen ningún problema para los seres vivos, ya que el organismo dispone de varios sistemas de defensa antioxidante encargados de su neutralización. Sin embargo, cuando se rompe el equilibrio entre generación y neutralización se produce *estrés oxidativo*, una situación en la que el exceso de radicales produce alteraciones oxidativas en la maquinaria genética y transcripcional de la célula –en los ácidos nucleicos–, en las proteínas y lípidos celulares, así como en las lipoproteínas de la sangre, principalmente las LDL, predisponiendo a la formación de placas ateromatosas. El ADN mitocondrial es también especialmente susceptible al daño oxidativo, y su degradación o mutación oxidativa se encuentra entre las causas del envejecimiento de los seres vivos (22, 23, 26).

Las defensas antioxidantes del organismo son de tipo enzimático y no enzimático (Figura 5, en página siguiente); las primeras están integradas por cuatro enzimas que trabajan en cadena para desactivar radicales libres: la *superóxido dismutasa* (SOD), la *catalasa* (CAT), la *glutatión peroxidasa* (GPx) y la *glutatión reductasa* (GR). A su vez, el sistema antioxidante no enzimático lo forman una serie de sustancias que, estando presentes en las células a bajas concentraciones, se oxidan antes que los compuestos oxidables de la célula (ADN, proteínas y lípidos) y retrasan, inhiben, amortiguan o previenen su oxidación, así como la formación de nuevos radicales libres. El sistema antioxidante no enzimático incluye una larga serie de compuestos de bajo peso molecular, tanto de acción directa como indirecta, de origen alimentario o de síntesis endógena, entre los que se encuentran el glutatión, la vitamina E (α -tocoferol), la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina A (trans-retinol/ β -caroteno), la melatonina..., productos de desecho como la bilirrubina o el ácido úrico..., y los flavonoides de la dieta (12, 13, 26).

Las acciones antioxidantes de los flavonoides se llevan a cabo principalmente por medio de los mecanismos que se muestran en la Figura 6 (en página siguiente). Destaca, por ejemplo, su capacidad para inhibir enzimas generadoras de radicales y para activar a las enzimas antioxidantes, su capacidad para unirse a los polímeros biológicos (enzimas, transportadores de hormonas, ADN...), para quelar iones metálicos como el hierro, cobre y zinc y, sobre todo, son extraordinarios antioxidantes directos (*scavenger*) debido a la capacidad que tienen para secuestrar, desactivar y depurar radicales libres. Todo ello explica que se hayan descrito efectos protectores en muchas patologías en las que están implicados los radicales libres. Además, la actividad antioxidante de los fitoestrógenos de la soja es específica de éstos, pues ninguna otra familia de fitoestrógenos ha mostrado actividad antioxidante (12, 21, 26).

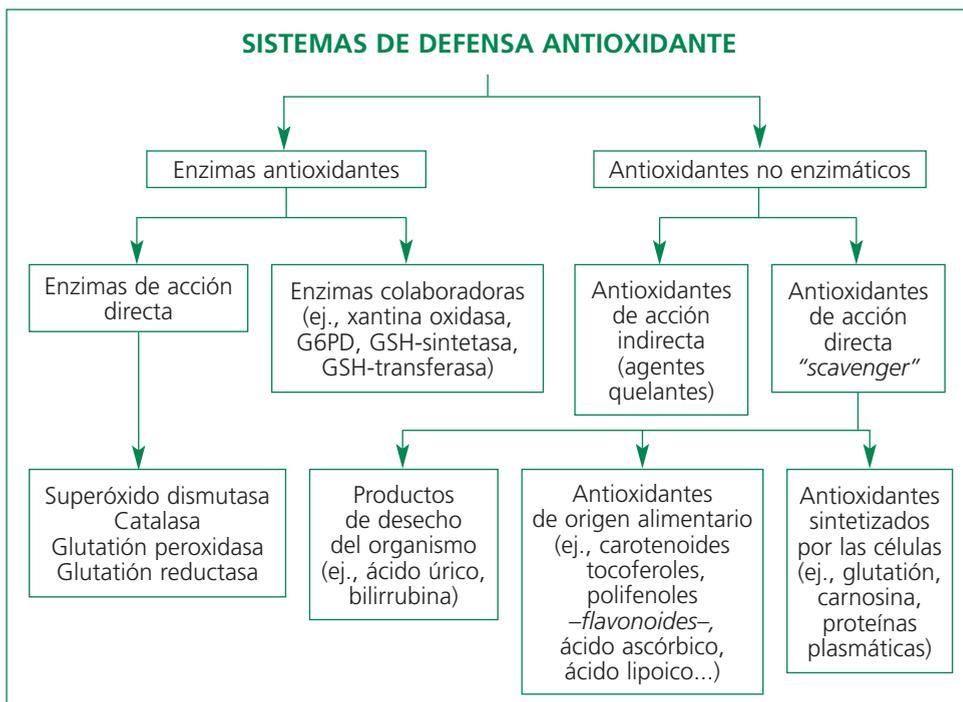


Figura 5. Sistemas de defensa antioxidante del organismo: sistema enzimático y no enzimático.



Figura 6. Actividad antioxidante de las isoflavonas de la soja.

Gran parte de la eficacia antioxidante de los flavonoides de la soja –igual que otros polifenoles– se debe a su carácter *anfifílico*, es decir, a ser liposolubles e hidrosolubles, disolviéndose en los lípidos de las membranas celulares, a los que protegen del ataque oxidativo de los radicales libres. Así, se ha observado que las isoflavonas bloquean la oxidación del ácido linoleico y de los fosfolípidos de las membranas celulares y lipoproteínas LDL, reduciendo también la citotoxicidad de las LDL oxidadas (20, 23). Además, al ser también solubles en medios acuosos, como el plasma sanguíneo y el citoplasma celular, impiden la oxidación de las proteínas plasmáticas y de otros compuestos disueltos. Por esta razón, a diferencia de otros antioxidantes que no son anfifílicos, las isoflavonas de la soja pueden traspasar la barrera hematoencefálica y proteger a las células cerebrales, muy sensibles a las lesiones por radicales libres. Por otra parte, su actividad antioxidante contribuye de manera determinante en la protección del sistema cardiovascular y es posible que también tenga algún papel en la protección frente al desarrollo de determinadas patologías inmunológicas y neoplásicas (12, 13, 16, 21, 23, 27).

Inhibición enzimática, cáncer y otras acciones de las isoflavonas de la soja

Además de la acción estrogénica y antioxidante, diversos estudios clínicos y experimentales, *in vivo* e *in vitro*, han permitido comprobar que las isoflavonas de la soja, principalmente la genisteína, inhiben la actividad de numerosas enzimas celulares de gran importancia funcional, como la tirosina quinasa (17, 28). Esto abre muchas expectativas en cuanto a su posible empleo como agentes quimiopreventivos antitumorales, pues estas enzimas participan en el control de la replicación celular, con repercusiones importantes en el inicio de los procesos cancerígenos; estas enzimas también activan la agregación plaquetaria, por lo que la inhibición es relevante para la protección cardiovascular.

Por otra parte, la isoflavonas reducen el número de receptores celulares para diversos factores de crecimiento implicados en procesos de proliferación y diferenciación celular, tales como EGF (factor de crecimiento epidérmico), IGF (factores del crecimiento relacionados con la insulina o *insulin-like grown factors*), TGF (factor de crecimiento tumoral) y otros. Todos estos factores han sido implicados en el crecimiento de diversos tumores, lo que explica la importancia de la reducción del número de receptores por las isoflavonas, pues ello se traduce en un menor riesgo de la proliferación tumoral (17, 19).

Las isoflavonas también inhiben la actividad de las *topoisomerasas I* y *II* del ADN (28), unas enzimas que catalizan cambios topológicos en el ADN, siendo necesarias para la replicación del mismo. También inhiben la *quinasa ribosómica S6*, activadora del plasminógeno, el cual interviene en la síntesis de factores responsables de la dispersión de las células tumorales. Reducen igualmente la actividad de las aromatasas, implicadas en la biosíntesis de estrógenos como el 17β -estradiol, de la colesterol 7α -hidroxilasa, que regula la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, así como de la actividad HMG-CoA reductasa, que interviene en la síntesis de colesterol y de hormonas esteroideas (17, 18, 28).

Las isoflavonas tienen también propiedades antiinflamatorias, tanto a escala local como sistémica, pues reducen la actividad ciclooxigenasa y lipooxigenasa (22), tienen capacidad de interactuar con receptores nucleares diferentes de los estrogénicos, tienen actividad sobre circuitos colinérgicos cerebrales, son eficaces para disminuir los niveles de estrógenos libres circulantes, inhiben la angiogénesis, actúan sobre receptores hepáticos de la LDL y sobre su síntesis enzimática, inhiben la H^+/K^+ ATPasa gástrica...

Por último, estudios experimentales y epidemiológicos han puesto de manifiesto que las personas que consumen altas cantidades de isoflavonas presentan una menor incidencia de distintos tipos de cáncer, incluyendo el de mama y próstata –aspectos que se abordan con detalle en otro capítulo–. Se ha observado que en estos casos aumentan los niveles plasmáticos de una proteína, una globulina conjugadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin, SHBG*) (16, 18). Este efecto protector de los fitoestrógenos en procesos tumorales podría deberse a una reducción de los niveles circulantes de hormonas sexuales no conjugadas, ya que, en su mayor parte, los estrógenos circulan en sangre de forma inactiva, es decir, conjugados a la SHBG o a la albúmina.

Puesto que la suplementación con isoflavonas incrementa los niveles de la SHBG en las mujeres posmenopáusicas este tratamiento disminuye los niveles de estradiol libre, reduciendo así sus potenciales efectos cancerígenos. Otro mecanismo anticancerígeno propuesto estaría relacionado con su actividad antioxidante, mediante la cual evitan el daño oxidativo al ADN y, por tanto, mutaciones genéticas y la posterior proliferación de células mutadas (12, 18). Sin embargo, recientemente se ha propuesto otro mecanismo que promovería la muerte de las células tumorales mediante apoptosis o suicidio celular, pues se ha observado que la genisteína modula la expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular y la apoptosis, y regula la transcripción de la *tirosina quinasa*, *DNA topoisomerasas* y otras, por lo que es un eficiente inductor de la muerte celular en células tumorales; además, reduce la producción de endotelina-1 y de IGF-1, como se indicó anteriormente, los cuales inhiben la apoptosis celular y actúan como factores de crecimiento en algunos tipos de tumores, lo que podría interpretarse como un efecto protector de las isoflavonas en determinados procesos neoplásicos (17, 18, 28).

También se ha demostrado que una dieta rica en soja incrementa la memoria a corto y largo plazo, así como la flexibilidad mental en los estudiantes (29). Se ha observado incluso una mejora en las funciones cognitivas de mujeres posmenopáusicas tratadas con isoflavonas de soja, aunque no hubieran experimentado cambio en sus síntomas relacionados con la menopausia, carácter o vigilia (30). Ello indica una mejora en las funciones del lóbulo frontal del cerebro.

En resumen, las isoflavonas de la soja poseen un amplio abanico de propiedades saludables, tales como su capacidad antioxidante para proteger a las lipoproteínas LDL de la oxidación por radicales libres (efecto antiaterogénico), para modular la síntesis de eicosanoides (efecto antiinflamatorio), para prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) o de actuar en los tejidos diana igual que los estrógenos animales (acción estrogénica). Además, los flavonoides tienen otras propiedades que incluyen, entre otras, la estimulación de la comunicación intercelular a través de las uniones en hendidura, la regulación del crecimiento celular, la inducción de enzimas de detoxificación tales como monooxigenasas dependientes del citocromo P-450, así como un conjunto de acciones anticancerígenas directas e indirectas que contribuyen a reducir el riesgo de padecer varios tipos de cánceres.

Carbohidratos. Fibra

La fibra es un constituyente de la dieta integrado principalmente por polisacáridos vegetales resistentes a la hidrólisis enzimática intestinal, por la que se viene interesando la comunidad científica; este interés ha propiciado en los últimos años el desarrollo industrial de alimentos y suplementos dietéticos enriquecidos en fibra. El interés se justifica por los efectos saludables que produce su consumo, muchos de los cuales derivan de su utilización como sustrato fermentable por ciertas bacterias beneficiosas de la flora intestinal, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus sp*, cuyas poblaciones se fortifican a expensas de la fermentación de la fibra, lo que se conoce como *efecto prebiótico*. Las bacterias de éstos y otros géneros producen efectos beneficiosos en el hospedador debido a acciones locales y sistémicas que van asociadas a su fortificación.

La soja contiene hidratos de carbono solubles e insolubles. La fracción soluble contiene oligosacáridos que confieren a la mayoría de los productos de soja el sabor característico. No obstante, los oligosacáridos de la soja están empezando a tener importancia como nuevos ingredientes prebióticos de ciertos alimentos, ya que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas que se encuentran en el intestino grueso, principalmente bifidobacterias (31).

Vitaminas (32-34)

Vitaminas hidrosolubles

Tiamina

Fue anteriormente denominada vitamina B1 y pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles. En la Figura 7 se presenta su estructura. Cuando es ingerida, la tiamina se absorbe por el intestino con facilidad y es rápidamente fosforilada, de forma que en su mayor parte (del orden de un 80%) se encuentra en nuestro organismo como pirofosfato de tiamina (TPP), apareciendo así en los distintos tejidos. Una determinada proporción de la TPP en plasma se transporta asociada a una proteína, siendo también transportada en el interior de los eritrocitos. La tiamina no se acumula en ningún tejido específico, por lo que tiene una vida media en nuestro organismo relativamente corta (de 9 a 18 días), teniendo que ser regularmente reemplazada. Su excreción y la de sus metabolitos se realiza por la orina.

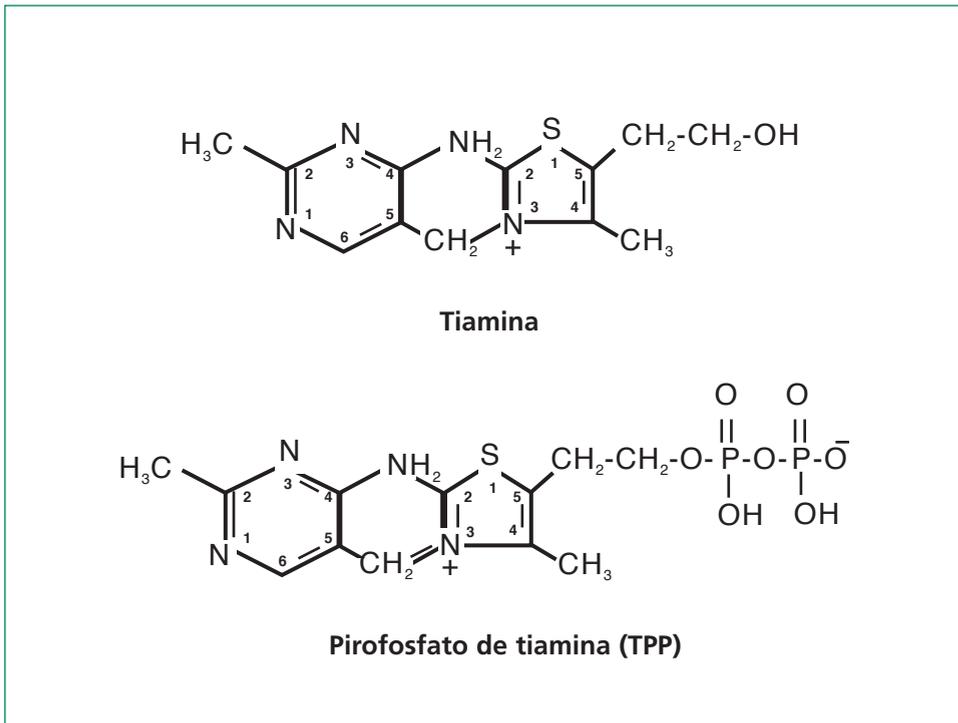


Figura 7. Estructura de la tiamina (vitamina B1) y de su forma activa, el pirofosfato de tiamina.

Las funciones de la tiamina se pueden dividir en dos: su acción bioquímica y sus efectos neurofisiológicos.

Funciones bioquímicas

En lo referente a las acciones bioquímicas de la tiamina, siempre se realizan en forma de TPP, actuando como coenzima de reacciones claves del metabolismo, concretamente en los procesos de descarboxilación oxidativa de los α -cetoácidos. En estos procesos pueden identificarse las siguientes reacciones:

1. Oxidación descarboxilativa del piruvato, catalizada por la *piruvato deshidrogenasa*. Esta reacción ocupa un lugar central en el metabolismo, de forma que su funcionamiento determina el aprovechamiento oxidativo del ácido pirúvico derivado de la glucólisis. De esta forma el ácido pirúvico es transformado en acetyl-CoA que, además de ser el principal sustrato del ciclo del ácido cítrico, puede ser utilizado en la síntesis de determinados aminoácidos y de ácidos grasos.
2. Oxidación descarboxilativa del ácido α -cetoglutarico, catalizada por la *α -cetoglutarato deshidrogenasa*. Esta reacción forma parte del ciclo del ácido cítrico, y en ella se forma el succinil-coenzima A, que es también sustrato para reacciones esenciales del metabolismo.
3. Oxidación descarboxilativa de los α -cetoácidos ramificados, catalizada por las deshidrogenasas correspondientes.

En estas tres reacciones, además de los productos que se forman, tiene lugar la formación de potencial reductor en forma de $\text{NADH}+\text{H}^+$, que es esencial para las reacciones oxidativas del organismo y, más concretamente, para la cadena respiratoria, cuyo acoplamiento con la fosforilación permite la síntesis del ATP a partir de ADP.

Otra reacción en la que la TPP actúa como coenzima es la catalizada por una translocasa, que forma parte de la vía de las pentosas fosfato, donde se genera el $\text{NADPH}+\text{H}^+$ y se sintetizan pentosas tales como la ribosa, esencial para la formación de ácidos nucleicos.

Funciones neurofisiológicas

Se han descrito dos tipos de funciones neurofisiológicas de la tiamina. Por un lado, en el metabolismo de cuatro neurotransmisores [acetilcolina, ácido γ -amino butírico (GABA), glutamato y aspartato], y por otro, en la conducción nerviosa.

En cuanto al papel de la tiamina en el metabolismo de esos neurotransmisores, se considera que tiene lugar en la síntesis de los mismos a través del metabolismo oxidativo de la glucosa. Junto a ello, se han descrito también alteraciones en la síntesis de metabolismo de catecolaminas y serotonina en animales sometidos a una dieta pobre en tiamina.

El conjunto de estas funciones de la tiamina pone de manifiesto su esencialidad en numerosos procesos del organismo, de forma que su deficiencia da lugar a una amplia gama de alteraciones: fallo cardíaco, debilidad muscular, neuropatía periférica y central, y alteraciones gastrointestinales.

Riboflavina (vitamina B2)

Esta vitamina fue reconocida inicialmente como "factor de crecimiento amarillo", habiéndose demostrado su acción preventiva en el desarrollo de la pelagra en animales deficientes en ella. Su estructura se representa en la Figura 8.

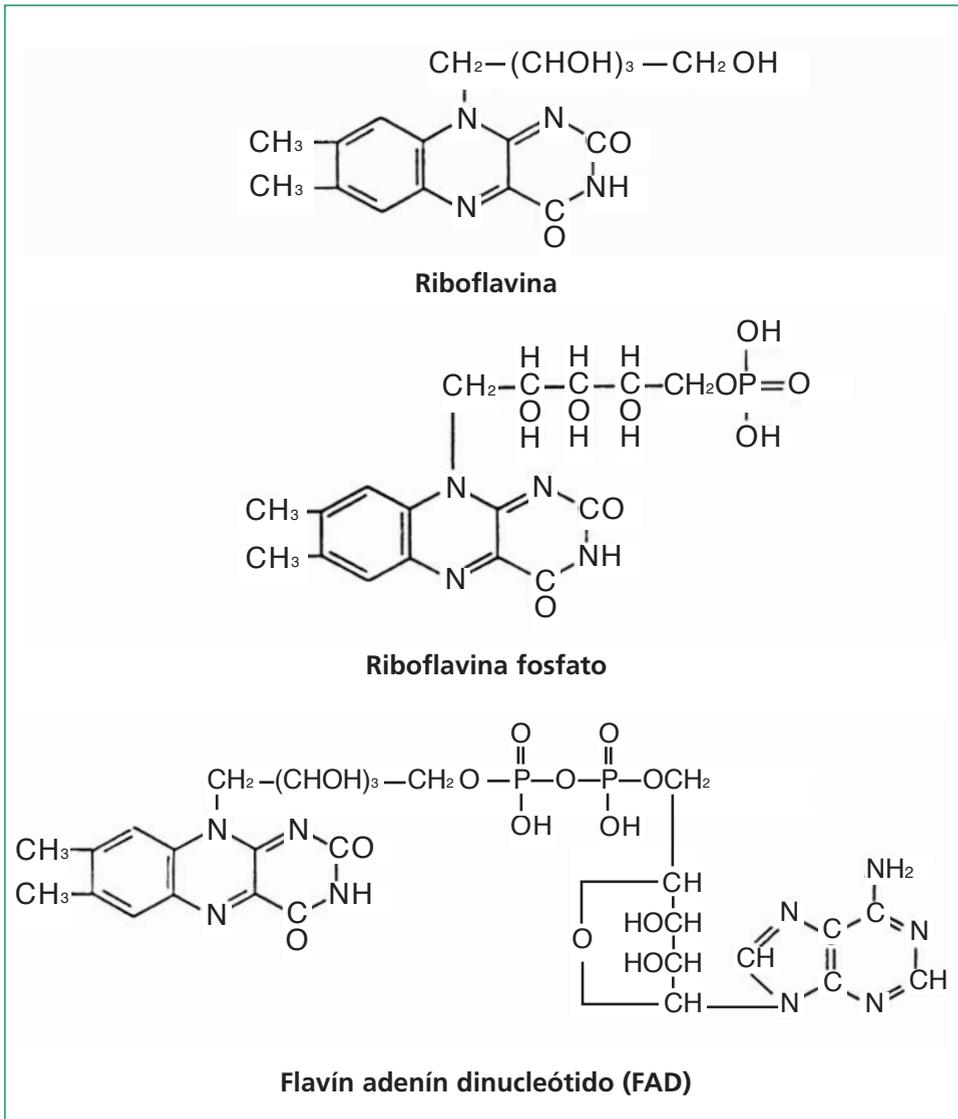


Figura 8. Estructura de la riboflavina (vitamina B2) y sus derivados, la riboflavina fosfato y el flavín adenín dinucleótido (FAD).

La acción bioquímica de esta vitamina se debe a que forma parte de coenzimas tales como la flavín-mononucleótido (FMN), flavín-dinucleótido (FAD) y otras coenzimas de flavina. Estas coenzimas participan en muchas reacciones del metabolismo, y en particular, en reacciones de óxido-reducción. Una función importante del FAD es su participación en la cadena respiratoria, cuyo acoplamiento con la fosforilación es donde tiene lugar el mayor aprovechamiento del potencial reductor de la célula para la formación de ATP.

En forma de FAD, la riboflavina participa en la formación de glutatión reducido, que es un agente esencial en los procesos de reducción intracelular. De esta forma, la riboflavina actúa en los procesos antioxidantes de la célula, por lo que contribuye activamente a la protección frente al estrés oxidativo y su consecuente peroxidación lipídica.

La riboflavina participa también en el metabolismo del ácido fólico y en el proceso de inactivación de la homocisteína, contribuyendo así a la prevención de enfermedades vasculares inducidas por un exceso de dicha homocisteína.

En cuanto a su metabolismo, la riboflavina se absorbe en forma libre en la parte alta del tracto gastrointestinal, a través de un eficaz mecanismo de transporte activo. En sangre se transporta unida débilmente a la albúmina y, de forma más intensa, a las globulinas. Se elimina por vía urinaria en forma de riboflavina o de sus derivados.

Niacina

La niacina o ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, son derivados no tóxicos del alcaloide nicotina, y fue descubierta como factor capaz de prevenir el desarrollo de la pelagra (conocida inicialmente como el "mal de la rosa"), que se presentaba en poblaciones con un elevado consumo de maíz.

El término niacina incluye una serie de compuestos (vitámeros) con actividad biológica asociada a la nicotinamida, incluyendo al ácido nicotínico, la propia nicotinamida y una amplia variedad de nucleótidos de piridina. La nicotinamida se denomina también niacinamida, vitamina PP y vitamina B3. Su estructura se representa en la Figura 9. Las formas biológicamente activas de la niacina son las coenzimas NAD y NADP, que participan en reacciones de óxido-reducción.

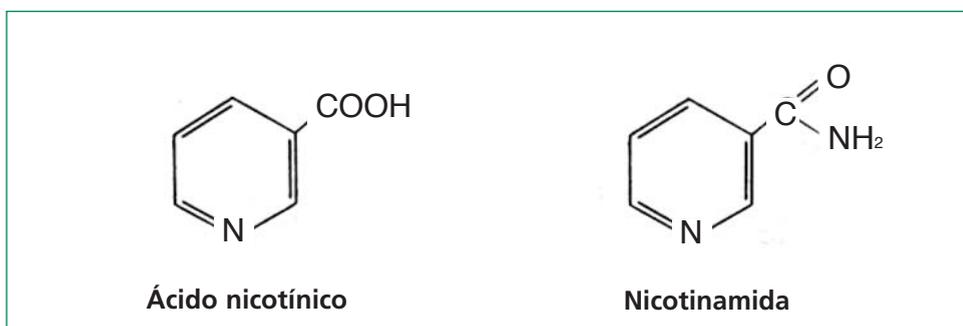


Figura 9. Estructura del ácido nicotínico (niacina) y de la nicotinamida (vitamina B3).

Tanto la nicotinamida como el ácido nicotínico se absorben en el estómago y el intestino delgado a través de un sistema de co-transporte dependiente de sodio o mediante un sistema de difusión pasiva. Aunque una pequeña proporción de ácido nicotínico sale directamente a la sangre, la mayor parte de la niacina es convertida a NAD en las células intestinales, donde posteriormente es transformado en nicotinamida, para ser liberada a la circulación. El hígado constituye un órgano central en el metabolismo de la niacina, donde, además de acumularse preferentemente en forma de NAD, se transforma en distintos metabolitos metilados y/o hidroxilados, que son posteriormente eliminados por la orina.

La niacina participa en numerosos procesos bioquímicos, que son esenciales en el metabolismo, entre los que destaca su acción como cofactores NAD o NADP, que actúan en numerosas reacciones de óxido-reducción. Entre estas reacciones cabe mencionar al NADH+H⁺ como principal sustrato reductor de la cadena respiratoria, donde la oxidación del NADH+H⁺ libera la mayor proporción de energía disponible para la síntesis de ATP.

La deficiencia en niacina da lugar a una alteración de las reacciones implicadas en los procesos de óxido-reducción del organismo, con una amplia gama de trastornos metabólicos. A su vez, dicha deficiencia da lugar a los síntomas de la pelagra, e incluso se ha descrito que produce una mayor susceptibilidad al desarrollo de carcinogénesis.

Aparte de sus efectos como sustrato en la síntesis de niacina, el ácido nicotínico inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y, como consecuencia de ello, es utilizado como agente hipolipemiante en los pacientes hiperlipidémicos. De esta forma, puede ser considerado como un factor que previene de la enfermedad cardiovascular en dichos pacientes hiperlipidémicos.

Vitaminas liposolubles

Vitamina K

Es conocida como la vitamina antihemorrágica, ya que es fundamental en los procesos de coagulación de la sangre. Es raro que se produzcan carencias de esta vitamina en humanos, ya que aunque nuestro organismo no la puede sintetizar, sí que lo hacen las bacterias de la flora intestinal. Por ello, a veces se producen carencias en casos de tratamientos prolongados con antibióticos. El término "vitamina K" se da al compuesto 2-metil-1,4-naftoquinona (Figura 10) y sus derivados.

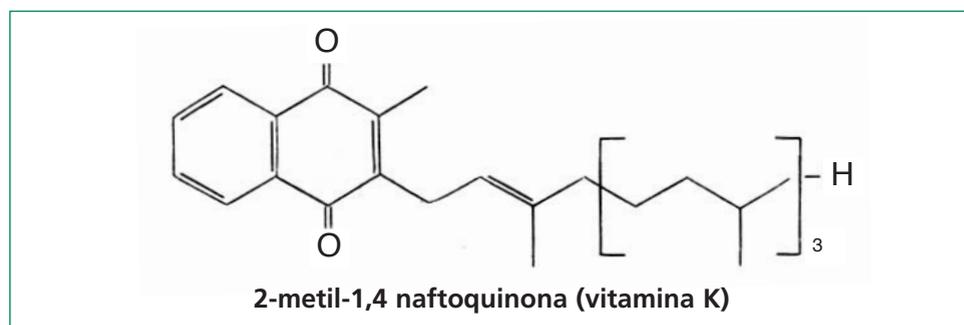


Figura 10. Estructura de la vitamina K.

Por su carácter liposoluble, la absorción intestinal de la vitamina K se realiza de forma simultánea a los lípidos de la dieta, siendo, por tanto, dependiente de la bilis y el jugo pancreático, necesarios para la formación de las micelas, las cuales son esenciales para dicha absorción. En la mucosa intestinal se une a los quilomicrones, y con ellos es secretada a los capilares linfáticos para posteriormente pasar a la circulación sistémica. En plasma, la vitamina K se transporta asociada a los quilomicrones y a otras lipoproteínas de baja densidad, en particular las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto hace que los niveles de vitamina K en sangre dependan de los de esas lipoproteínas, por lo que se encuentran elevados en los pacientes hiperlipidémicos.

Aunque en el organismo la vitamina K se concentra y retiene especialmente en el hígado, sus distintas formas se encuentran distribuidas por todos los tejidos. La principal acción de la vitamina K es facilitar la acción de la γ -glutamil carboxilasa, que cataliza la carboxilación de residuos de ácido glutámico en las proteínas precursoras de protrombina, iniciándose de esta forma la cascada de formación de factores de coagulación.

Como se ha comentado, la deficiencia de vitamina K en humanos es extremadamente rara y cuando se produce da lugar a la aparición en sangre de proteínas dependientes de vitamina K parcialmente carboxiladas. Ello da lugar a una deficiencia en los procesos de coagulación de la sangre, con la consiguiente predisposición a hemorragias.

Vitamina A

La vitamina A se conoce también como retinol, y mientras que se encuentra como tal en los alimentos de origen animal, en los vegetales se encuentra como provitamina, en forma de carotenos. Los carotenos se transforman en nuestro organismo en vitamina A, cuya estructura se presenta en la Figura 11.

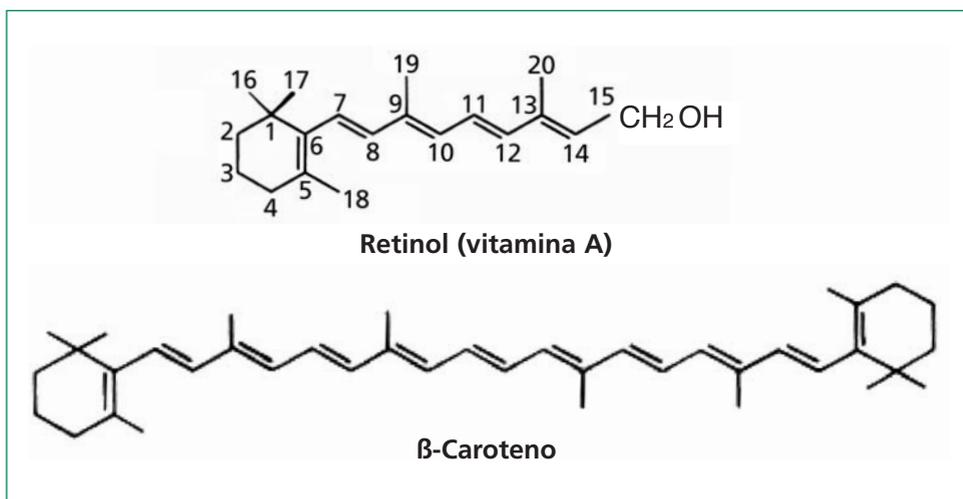


Figura 11. Estructura del retinol (vitamina A) y de su precursor, el β -caroteno.

La absorción intestinal de la vitamina A y de los carotenos se realiza juntamente con la de los lípidos de la dieta, siendo, por tanto, dependiente de las sales biliares y las enzimas digestivas derivadas del páncreas, que permiten la formación de micelas a partir de las partículas de emulsión que se forman en el intestino.

En la mucosa intestinal, los carotenoides son convertidos en retinol, que es esterificado con ácidos grasos en la formación de ésteres de retinol. Estos ésteres de retinol, junto a retinol no esterificado, se unen a triglicéridos, fosfolípidos y apoproteínas, dando lugar a quilomicrones. Los quilomicrones son secretados a los capilares linfáticos y descargados finalmente en la circulación sistémica. Mediante la acción de la lipoproteína lipasa presente en el endotelio vascular de los capilares que irrigan los tejidos extrahepáticos, los quilomicrones son parcialmente degradados y convertidos en remanentes de quilomicrones, los cuales contienen los ésteres de retinol. Dichos remanentes son reconocidos por receptores hepáticos y captados por el hígado, donde los ésteres de retinol son hidrolizados a retinol para su acúmulo. Del hígado, el retinol es secretado a la circulación, donde es transportado asociado a una proteína específica, denominada RBP por su abreviatura del nombre inglés (*retinol binding protein*). El retinol es captado por los tejidos extrahepáticos a través de un proceso dependiente o no de receptores, y en el que el retinol se libera de la RBP.

La función principal de la vitamina A es su participación en el proceso de la visión. También participa en procesos de crecimiento, diferenciación celular, respuesta inmune, protección de la piel y, en el caso de la gestación, en el proceso de la embriogénesis. Se ha descrito también una relación inversa entre la ingestión de β -carotenos y la incidencia de distintos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, degeneración macular asociada con la edad, así como con el riesgo de cataratas seniles.

La deficiencia de vitamina A produce ceguera nocturna, sequedad en los ojos y en la piel, y afecciones diversas de las mucosas.

Vitamina E

La vitamina E ha recibido este nombre porque fue descubierta como factor que prevenía la esterilidad (reabsorción fetal y muerte fetal) en ratas sometidas a dietas deficientes. Posteriormente se han demostrado sus efectos antioxidantes, siendo reconocida como el principal factor liposoluble capaz de evitar los procesos de peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados.

La vitamina E está constituida por una serie de sustancias denominadas tocoferoles, de los que el α -tocoferol es el más abundante en nuestro organismo y con la mayor actividad biológica. Su estructura se representa en la Figura 12 (página siguiente).

Como ocurre con las demás vitaminas liposolubles, la absorción intestinal se produce juntamente con la de los restantes lípidos de la dieta, siendo dependiente de las sales biliares y las enzimas pancreáticas, que facilitan la formación de micelas y la interacción de éstas con la membrana de las células intestinales. Por su carácter hidrofóbico, una vez absorbida, la vitamina E es incorporada a los quilomicrones, que son secretados a los capilares linfáticos y, con posterioridad, a la circulación sistémica.

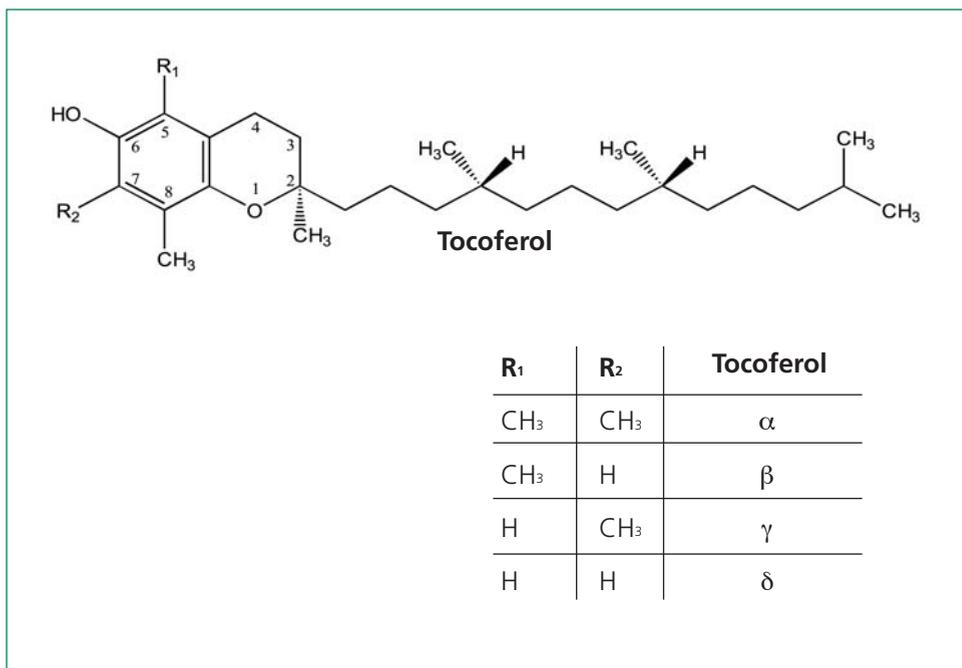


Figura 12. Estructura de las distintas formas de tocoferol (α , β , γ y δ), que constituyen la vitamina E.

La acción de la lipoproteína lipasa sobre los quilomicrones permite que parte de la vitamina E que transportan sea captada por los tejidos extrahepáticos, pero el resto permanece en los remanentes y con ellos es captada por el hígado. En éste se produce una selección de la vitamina E, gracias a una proteína específica denominada α -TTP, por su nombre en inglés (*α -tocopherol transfer protein*). Esta proteína hace que mientras que el α -tocoferol es incorporado a las VLDL que se sintetizan en el hígado, las restantes formas de la vitamina E son eliminadas a través de la bilis. Las VLDL formadas en el hígado son secretadas a la circulación, donde se transforman en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) después de la acción de la lipoproteína lipasa sobre aquéllas. Esto supone que la vitamina E que transportan esas VLDL aparece también en las LDL, las cuales la intercambian a su vez con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Todo ello supone que la vitamina E se transporta en sangre por todas las lipoproteínas plasmáticas, y su captación por los tejidos es dependiente de la de dichas lipoproteínas, a través de sus receptores específicos.

Aunque el papel de la vitamina E en el hombre no está del todo definido, su importante acción antioxidante protege a las células frente a los radicales libres y representa un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de las membranas biológicas. Los síntomas de la deficiencia en vitamina E son muy diversos, aunque en su mayor parte se han observado en animales sometidos a dietas deficitarias, más que en el hombre: degeneración embrionaria, necrosis hepática, anemia, destrucción eritrocitaria, despigmentación, degeneración renal, esteatitis, eosinofilia, distrofia muscular y trastornos neuromusculares.

Componentes inorgánicos (35)

En comparación con el resto de las legumbres, la soja aporta una mayor cantidad de minerales como potasio, calcio, magnesio, fósforo y hierro, así como pequeñas cantidades de otros iones (sodio, zinc, cobre, flúor y yodo), de gran importancia funcional. Su bajo contenido en sodio hace a la soja especialmente interesante para las personas hipertensas.

Potasio

Es un mineral que se encuentra en nuestro organismo en forma iónica, y sus requerimientos diarios en un adulto oscilan entre 1,87 y 5,62 g. El 97% del potasio se encuentra intracelularmente, mientras que el 3% restante se localiza en el líquido extracelular. Actúa como regulador del balance hídrico del organismo y la presión osmótica intracelular. Asimismo es esencial para funciones metabólicas tan importantes como la biosíntesis de proteínas y la activación de determinadas enzimas, como la *piruvato quinasa*. Es también un importante constituyente extracelular, debido a su influencia en la excitabilidad neuromuscular, participando en la contracción del músculo cardíaco, así como a su capacidad para regular la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina.

Aproximadamente el 90% del potasio ingerido es absorbido en el intestino delgado y se elimina por el riñón, donde se filtra en los glomérulos y se reabsorbe en gran parte de los segmentos proximales de la nefrona. La excreción neta del potasio resulta fundamentalmente de la secreción a nivel del túbulo distal y colector. También se elimina a través del sudor y las heces.

La deficiencia en potasio se puede producir como consecuencia de efectuar dietas muy estrictas en calorías, de vómitos, de diarreas, de excesiva transpiración, por el uso indiscriminado de diuréticos o como consecuencia de quemaduras. Se manifiesta con debilidad muscular, náuseas, vómitos e irritabilidad.

Calcio

El calcio es el mineral más abundante de nuestro organismo, representando del 1,5 al 2% del peso corporal. Además, constituye el cuarto componente del organismo, después del agua, las proteínas y las grasas.

Se absorbe principalmente por el duodeno y por la porción alta del yeyuno, a través de distintos mecanismos (difusión simple, difusión facilitada y transporte activo, dependiente de energía). La eficacia de su absorción aumenta en presencia de vitamina D, parathormona, hormona del crecimiento y determinados aminoácidos.

Alrededor de un 99% del calcio corporal se encuentra en los huesos y en los dientes. También se encuentra, aunque en menor proporción, en músculos y nervios. La concentración de calcio en el líquido extracelular es muy superior (del orden de 1.000 a 10.000 veces más alta) a la del interior celular. También hay calcio en el suero y en el líquido cefalorraquídeo.

El calcio de los huesos y de los dientes desempeña una función plástica y de sostén, mientras que el calcio plasmático desempeña una función reguladora, participando en los procesos de coagulación, en la permeabilidad de las membranas, como modulador nervioso y neuromuscular, favoreciendo la secreción de hormonas y participando en la propia acción hormonal, al actuar en los procesos de señalización hormonal.

El metabolismo del calcio está vinculado al del fósforo, ya que la falta o exceso de uno de ellos puede afectar la absorción del otro. El calcio se excreta a través de las heces, la orina y el sudor.

La falta de calcio en la dieta provoca retraso en el crecimiento y deformaciones óseas. También da lugar a osteoporosis, que se manifiesta por debilidad de los huesos y fracturas frecuentes. La cantidad diaria recomendada de calcio es de unos 800 mg para el adulto y de 1.500 mg para embarazadas, madres lactantes y en la vejez.

Magnesio

Después del sodio, potasio y calcio, el magnesio es el catión más abundante del organismo. El cuerpo humano contiene unos 21 g de magnesio, distribuidos entre el hueso, tejidos blandos y líquidos biológicos. El 70% se encuentra en los huesos combinado con el calcio y el fósforo, formando sales complejas. El contenido de magnesio del músculo es de unos 21 mg/100 g de peso seco. Está también presente en la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

El magnesio desempeña un importante papel estructural pues forma parte del componente mineral del hueso. Es activador de diversas enzimas y actúa como cofactor en las reacciones de transfosforilación, y por ello se encuentra implicado en el metabolismo energético y en la síntesis de macromoléculas, como las proteínas. Interviene también en la excitabilidad del músculo y del nervio, y es necesario para la liberación y acción de la parathormona.

El magnesio es imprescindible para la correcta asimilación del calcio y de la vitamina C. Facilita la secreción de la bilis.

La carencia de magnesio es común, sobre todo en los ancianos y en las mujeres en período menstrual. La cantidad diaria recomendada es de 0,3-0,4 g.

Fósforo

Es un elemento químico que interviene en la mineralización de los huesos y los dientes y en otras diversas funciones, que se comentarán más adelante. En el adulto hay una cantidad aproximada de fósforo de 700 a 800 mg, de los que un 80-85 % está en el esqueleto y un 10% en el músculo. La distribución del fósforo en el organismo es semejante a la del calcio, siendo la cantidad diaria recomendada también similar a la del calcio, del orden de 800 mg para el adulto y unos 1.500 mg en el embarazo, lactancia y la vejez.

El fosfato es absorbido eficazmente en el intestino, realizándose por un sistema de transporte activo (dependiente de energía), que se intensifica en presencia de vitamina D. La relación calcio-fósforo en la dieta afecta tanto la absorción como la excreción de estos dos elementos; cuando el aporte de vitamina D es el adecuado, la proporción de absorción de ambos es 1:1.

El fosfato es el anión más abundante del fluido intracelular (alrededor de 100 mM) y se encuentra principalmente en las fosfoproteínas, los fosfolípidos y los azúcares fosforilados, más que como fosfato libre. En el fluido extracelular, la concentración del fósforo es del orden de 1-1.5 mM, de la que la mayor parte está en forma libre, mientras que sólo un 10% lo está asociado a proteínas.

Además de ser un constituyente importante de los huesos y los dientes, donde forma parte de los cristales de hidroxiapatita, el fósforo ejerce las siguientes funciones:

Forma parte de las moléculas de fosfolípidos y, de esta manera, de todas las membranas celulares. Interviene en la estructura de los ácidos nucleicos y en la de numerosas moléculas que desempeñan un papel esencial en el metabolismo (ATP, AMPc, GTP, etc.). Participa en la transferencia de energía metabólica. Es integrante esencial de uno de los sistemas amortiguadores del pH sanguíneo. Contribuye a la conversión de la 25-hidroxi-vitamina D3 en la 1,25-dihidroxi-vitamina D3.

El fosfato se excreta principalmente por la orina, donde su cantidad depende de la que ha sido absorbida en el tracto intestinal. En las heces se excreta una mínima cantidad de fosfato, que representa más el que no se ha absorbido que el secretado al tracto gastrointestinal.

Hierro

El hierro desempeña un papel importante en el organismo, como lo muestra el que su déficit provoca anemia ferropénica, deficiencia inmunitaria y alteraciones de la conducta. Sus requerimientos diarios son de 10 a 15 mg, aunque estas cantidades varían en las distintas etapas de la vida, siendo necesario un mayor aporte durante la lactancia, en la que los requerimientos llegan hasta los 40 mg/día.

El hierro se absorbe en una proporción pequeña, que llega a representar un 10% del presente en la dieta, aunque en los lactantes y niños pequeños esta proporción es mayor. Esta absorción se realiza a través de un sistema en el que interviene una proteína, la apoferritina, que al asociarse al hierro se convierte en ferritina. A su vez, es transportado en sangre asociado a otra proteína denominada transferrina.

El hierro corporal se distribuye principalmente en dos compartimientos: uno esencial y funcional, formado por la hemoglobina, la mioglobina, las enzimas que lo contienen (hemoproteínas y flavoproteínas), cofactores y su sistema de transporte plasmático (transferrina), y otro no esencial, de almacenamiento, formado principalmente por la ferritina y la hemosiderina.

El organismo tiene una capacidad limitada para excretar hierro, excepto por medio de una hemorragia. Se excreta en la orina y en las heces a partir de las células mucosas descamadas, la bilis y pequeñas pérdidas sanguíneas. El resto se pierde a través de la piel en las células descamadas y el sudor.

Sodio

Se encuentra en el organismo en forma iónica, principalmente en el líquido extracelular. También hay una pequeña proporción en el interior celular y unido a los componentes inorgánicos del hueso. Junto al potasio y el cloruro, el ión sodio es uno de los electrolitos más abundantes del organismo. Interviene en la regulación del balance hídrico así como en la transmisión del impulso nervioso.

El consumo excesivo de sal (cloruro sódico) se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión, por lo que el bajo contenido de sodio en la soja es altamente beneficioso.

Zinc

En el organismo, el zinc forma parte del hueso y de diversas enzimas, por lo que participa en importantes procesos metabólicos tales como la producción de linfocitos, síntesis de proteínas y almacenaje y liberación de la insulina. El déficit de zinc produce retraso en el crecimiento y en el desarrollo de los órganos genitales, retraso en la cicatrización de las heridas y pérdida de apetito. La cantidad diaria recomendada de zinc es de 12-15 mg, siendo superior en embarazadas y lactantes.

Cobre

Se encuentra presente en el plasma, en su mayor parte unido a la globulina denominada ceruloplasmina. El cobre es un nutriente esencial, al ser constituyente de varias enzimas. A su vez, la ceruloplasmina, que contiene cobre, posee actividad ferroxidasa (I) y cataliza la oxidación del hierro plasmático (pasándolo de ferroso a férrico), lo cual permite su captación por la transferrina, que lo transporta a los tejidos. Así pues, el cobre es esencial para el metabolismo del hierro. A su vez, es fundamental para el desarrollo de los huesos, tendones, tejido conectivo y sistema vascular.

Los requerimientos diarios de cobre para una persona adulta son de 2 a 3 mg.

El cobre de la dieta se absorbe en el intestino con la participación de una proteína, la metalotioneína, que es rica en residuos de cisteína y le proveen de sitios de unión para los metales. De hecho, el antagonismo existente en la absorción intestinal entre el cobre, el cadmio y el zinc parece ser consecuencia de la competición de estos metales por los sitios de unión a esta proteína.

El cobre se excreta principalmente por la bilis al intestino y se elimina a través de las heces.

Flúor

Es un elemento que forma parte de la estructura de los huesos y de los dientes, siendo fundamental para estabilizar el esmalte de los dientes. El flúor se encuentra en el suero en una concentración baja, de 0.5 a 10 μM . No es frecuente padecer un déficit de flúor, ya que se suele añadir a las aguas de uso público y a las pastas dentífricas.

Yodo

La principal función del yodo es formar parte de la estructura de las hormonas tiroideas y, a través de ellas, es necesario para el crecimiento físico y mental, el funcionamiento del sistema nervioso y muscular, y el metabolismo de otros nutrientes. La cantidad diaria recomendada de yodo es de 120 a 150 mg.

Bibliografía

1. Prieto J C. Estructura y propiedades de los aminoácidos, in Herrera E (ed): Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 33-48.
2. Anderson J W et al. Meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N Engl J Med.* 1995. 333:276-282.
3. Dewell A et al. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006. 91:772-80.
4. Kanazawa T et al. Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebral vascular diseases. *J Nutr.* 1995. 125:639S-646S.
5. Nagasawa A et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res.* 2002. 34:635-639.
6. Herrera E. Formación de las grasas: biosíntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos, in Herrera E (ed): Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas. vol3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 591-614.
7. Lada A T, Rudel L L. Dietary monounsaturated versus polyunsaturated fatty acids: which is really better for protection from coronary heart disease? *Curr Opin Lipidol.* 2003. 14:41-46.
8. De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol.* 2005. 206:103-116.
9. Wilson T A et al. Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis.* 1998. 140:147-153.
10. Sachan D S et al. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *J Am Coll Nutr.* 2005. 24:172-176.
11. Das S, Rosazza J P. Microbial and enzymatic transformations of flavonoids. *J Nat Prod.* 2006. 69:499-508.
12. Omoni A O, Aluko R E. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. *Nutr Rev.* 2005. 63:272-83.

13. Ruiz-Larrea M B et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res.* 1997. 26:63-70.
14. Cornwell T et al. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004. 65:995-1016,
15. Simon J A et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*, 2001. 103:638-42,
16. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003. 362:419-27.
17. Yang E B et al. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, reduces EGF-induced EGF receptor internalization and degradation in human hepatoma HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996. 224:309-17.
18. Sarkar F H et al. The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy. *Mini Rev Med Chem.* 2006. 6:401-7.
19. Nilsson S y Gustafsson J A. Biological role of estrogen and estrogen receptors. *Crit Rev Biochem Mol Biol.* 2002. 37:1-28.
20. Pansini F et al. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2005. 11:2063-73.
21. Cassidy A, Hooper L. Phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Br Menopause Soc*, 2006. 12:49-56.
22. Ryan-Borchers T A et al. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83:1118-25.
23. Turner R et al. Effect of circulating forms of soy isoflavones on the oxidation of low density lipoprotein. *Free Radic Res*, 2004. 38:209-16.
24. Verhoeven MO et al. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*, 2005. 12:412-20.
25. Rubanyi G M et al. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vasc Pharmacol*, 2002. 38:89-98.
26. Opara E C, Rockway SW. Antioxidants and micronutrients. *Dis Mon*, 2006. 52:141-63.
27. Chen C Y et al. Isoflavones improve plasma homocysteine status and antioxidant defense system in healthy young men at rest but do not ameliorate oxidative stress induced by 80% VO₂max exercise. *Ann Nutr Metab*, 2005. 49:33-41.
28. Markovits J et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res*, 1989. 49:5111-7.
29. File S E et al: Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2001. 157:430-436.
30. Duffy R et al. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003. 75:721-729.
31. Slavin J. Nutritional benefits of soy protein and soy fiber. *J Am Diet Assoc*, 1991. 91:816-29.
32. Rucker R B et al. *Handbook of vitamins* (3^a ed.). New York, M, 2001.
33. Herrera E, Barbas C: Vitamin E: action, metabolism and perspectives. *J Physiol Biochem*, 2001. 57:43-56.
34. Castillo F, Cárdenas J: Vitaminas hidrosolubles y coenzimas, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. vol3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill. 1991, pp 167-225.
35. Arilla E: Metabolismo del calcio y del fósforo y su control hormonal. *Metabolismo mineral*, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. Vol 3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 1227-125.

La soja en la alimentación infantil



La soja en la alimentación infantil

Manuel Hernández Rodríguez

Catedrático Emérito de la Universidad Autónoma de Madrid

Introducción

Del cultivo de la soja en China existen referencias ya en el año 2838 antes de Cristo y evidencias claras entre los siglos XI y VII a. de C. Como consecuencia del conocimiento desde épocas tan remotas y de la amplia extensión de su cultivo y explotación, en la mayor parte de los hogares de China existían diversos derivados: aceite, harina, salsas, bebidas, distintos tipos de cuajadas y quesos (tofu) y entre el 10 y el 19% de los niños menores de 10 años no consumían leche de vaca ni otros productos lácteos y tomaban la denominada “leche de soja”.

En 1997, Quak y Tan (1) llevaron a cabo un estudio epidemiológico amplio en niños sanos y comprobaron que el 90% habían consumido productos de soja y de éstos, el 95% a una edad inferior a los 18 meses. De hecho es habitual, al menos en las zonas urbanas, que la soja y el arroz sean los dos primeros alimentos no lácteos que se introduzcan en la dieta del lactante a partir de los 4 ó 5 meses. Es muy frecuente que se elija el tofu, debido a su disponibilidad y bajo coste, así como a su plasticidad, que permite administrarlo en forma de pasta más o menos consistente y mezclarlo con harina de arroz. Otros usos de la soja en esta región son la intolerancia primaria y secundaria a la lactosa, así como la intolerancia o aversión a la leche de vaca.

En los países occidentales, la introducción de la soja en la alimentación infantil es mucho más reciente y no forma parte de la dieta del niño sano, utilizándose casi exclusivamente en situaciones de intolerancia a los componentes de otros alimentos, fundamentalmente la alergia a la leche de vaca y para corregir deficiencias en regímenes no convencionales, en alteraciones de la nutrición o como coadyuvante en algunos trastornos metabólicos (Tabla I, en página siguiente).

Tabla I. Indicaciones de la soja en la alimentación infantil

Alergia a la leche de vaca

Intolerancia a la lactosa

Regímenes vegetarianos estrictos

Otras dietas no convencionales

Rehabilitación nutricional en la anorexia nerviosa

Otras indicaciones

Indicaciones de la soja en la alimentación infantil

Alergia a la leche de vaca

La utilización de la soja en la intolerancia y alergia a las proteínas de la leche de vaca ha sido la más difundida y una de las más controvertidas por la falta de precisión en el diagnóstico y comprensión de esta patología, derivada de la utilización errónea de algunos conceptos. Por este motivo y en un intento de ordenar la confusión terminológica y evitar errores conceptuales, la Academia Europea de Alergología e Inmunología Clínica (EAACI) propuso en 2001 una "Nomenclatura para la Alergia"(2) y en 2003 el Comité de Revisión de Nomenclatura de la Organización Mundial de Alergia actualizó esta revisión para presentar una nomenclatura aceptable para las enfermedades alérgicas y facilitar la comunicación en el campo de la alergia a alimentos (3).

De acuerdo con la normativa propuesta por estos Organismos Internacionales, los efectos adversos que provocan determinados alimentos se pueden dividir en dos grandes grupos: cuadros de hipersensibilidad no alérgica y cuadros de hipersensibilidad alérgica o alergia a alimentos.

La primera denominación se utiliza para describir síntomas o signos objetivamente reproducibles que se inician tras la ingesta de un alimento sin que exista evidencia de un mecanismo inmunológico. Estas reacciones, denominadas habitualmente intolerancia a los alimentos, pueden deberse a defectos enzimáticos, como en la intolerancia a la lactosa; a efectos farmacológicos de sustancias añadidas a los alimentos o presentes en ellos de forma natural, como las aminas vasoactivas, histamina o tiramina, a las cuales son sensibles algunos individuos; o a efectos tóxicos de algún contaminante (intoxicación nutricional).

En cambio, de alergia a alimentos se debe hablar exclusivamente cuando sea posible demostrar un mecanismo inmunológico responsable del cuadro clínico. Si está desencadenada por anticuerpos IgE se denomina alergia a alimentos mediada por IgE, mientras que la alergia a alimentos no mediada por IgE engloba a todas las reacciones causadas por otros mecanismos inmunológicos como la inmunidad mediada por células, inmunocomplejos u otras inmunoglobulinas distintas de la IgE.

Dentro de este conjunto de efectos adversos, la intolerancia a la leche de vaca es una alergia a las proteínas lácteas, habitualmente a la lactoglobulina B, mediada por IgE.

Se trata de un proceso que afecta al 2-5% de los lactantes, más frecuente en los que tienen historia familiar de atopia, que tiene un carácter transitorio y suele desaparecer alrededor de los 3-4 años. Precisamente por este carácter transitorio se ha intentado corregir sustituyendo la leche vaca por preparados en los que estén ausentes los alérgenos de ésta, que sean bien aceptados por el lactante y permitan una buena nutrición. Las fórmulas basadas en la soja han sido de las primeras que se han utilizado, ya que el seguimiento a corto y medio plazo de estos niños ha demostrado que el patrón de crecimiento, el ritmo madurativo y la composición corporal son similares a los alimentados con fórmulas basadas en la leche de vaca (4).

Sin embargo, a medida que se han realizado más estudios y han aparecido derivados de la leche de vaca desprovistos de proteínas y fragmentos proteicos con escasa o nula capacidad alérgica, como los hidrolizados extensos del suero lácteo y de la caseína y las soluciones de aminoácidos, que evitan la aparición de manifestaciones clínicas en estos niños, se ha cuestionado la utilización de las fórmulas de soja. Los argumentos más importantes han sido que entre un 10 y un 15% de los niños con alergia a la leche de vaca se sensibilizan a productos de la soja, ya que ésta, aunque menos alergizante, es bastante antigénica y, sobre todo, una proteína de 30 kDa constituida por dos polipéptidos (A5 y B3) unidos por un puente de disulfuro, la glicinina A5-B3, contiene un epítipo capaz de unirse a la IgE y desencadenar en ellos manifestaciones clínicas, aunque no se han observado formas graves, del tipo de las reacciones anafilácticas.

La valoración, más o menos subjetiva y en ocasiones sesgada, de los resultados de estudios experimentales y de los ensayos clínicos, ha llevado a los distintos autores a defender dos posiciones encontradas (5). Algunos aconsejan el empleo de las fórmulas de soja; en cambio, otro grupo muy numeroso las excluye y es partidario de los hidrolizados y si se trata de una forma grave, de las soluciones de aminoácidos o dieta elemental.

Las ventajas de las fórmulas de soja son la mejor aceptación por los lactantes y su menor coste, y el principal inconveniente, el hecho de que un porcentaje variable de casos sean o se hagan alérgicos a la soja (6). Frente a ésta, los hidrolizados extensos, es decir, aquellos que no contienen péptidos de peso molecular superior a los 1.500 .kDa, y los preparados de aminoácidos tienen un peor sabor, con frecuencia los lactantes los rechazan y el precio es muy superior.

Para tratar de unificar los criterios de los distintos grupos y establecer unas normas básicas de aplicación clínica, la Sociedad Europea y la Asociación Americana de Alergia han elaborado dos informes que coinciden en casi todos sus puntos (7, 8). Ambos Comités recomiendan la lactancia materna exclusiva hasta los 5 ó 6 meses, si es posible, y que se excluya el alimento responsable de la dieta, tanto del lactante como de la madre si lo está lactando, pero muestran una clara discrepancia en la utilización de la fórmula de soja. La Asociación Americana la recomienda como tratamiento inicial en niños mayores de 6 meses, siempre que se trate de una alergia mediada por IgE y no de cuadros no mediados por IgE que cursen con enterocolitis, proctocolitis, síndrome de malabsorción o esofagitis, mientras que la Sociedad Europea la rechaza y recomienda utilizar únicamente hidrolizados extensos y, en las formas graves, preparados de aminoácidos.

En un intento de síntesis se podría concluir que, teniendo en cuenta la mejor aceptación por parte del lactante, la más fácil elaboración, el menor precio y que el porcentaje de niños que se sensibilizan a la soja no es tan elevado como señalan algunos autores y no se han observado en ellos manifestaciones graves (9), sería aconsejable probar la tolerancia a los preparados de soja siempre que se cumplan los siguientes requisitos:

1. No utilizarlos en menores de 6 meses.
2. No utilizarlos en casos de reacciones inflamatorias del tracto digestivo.
3. Usar exclusivamente fórmulas adaptadas para lactantes, basadas en proteínas de soja enriquecidas con aminoácidos azufrados (metionina en la proporción de 30 mg/kcal), L-carnitina, ácidos grasos poliinsaturados e hidratos de carbono en forma de polímeros de glucosa o dextrinomaltsa.
4. Reducir la cantidad de fitatos para evitar su acción quelante sobre algunos micronutrientes como el calcio, el hierro y el zinc, y como es imposible extraerlos completamente, enriquecer la fórmula con 60-90 mg/100 kcal de calcio, 30-60 mg/100 kcal de fósforo, 1-2 mg/100 kcal de hierro y 0,75 mg/100 kcal de zinc.

Intolerancia a la lactosa

Se debe a un déficit primario o secundario de lactasa. El déficit primario, en su variedad precoz o congénita, es un error innato del metabolismo, de transmisión autosómica recesiva, muy poco frecuente, que perdura durante toda la vida y obliga a excluir definitivamente la lactosa de la dieta. Las manifestaciones clínicas comienzan en el período neonatal, coincidiendo con las primeras tomas de leche; la conducta a seguir en estos casos es dar como alimento exclusivo una fórmula de inicio sin lactosa hasta los seis meses y a partir de ese momento intentar introducir una fórmula de soja y progresivamente ir pasando a una alimentación variada adaptada a la edad del niño, en la cual en lugar de la leche de vaca se administren productos de soja.

La variedad tardía o genéticamente inducida es una disminución variable de la concentración de lactasa en el enterocito, que se inicia a partir del destete. Tiene una distribución geográfica y étnica variable y constituye un ejemplo de interacción entre dieta y genoma. En los países anglosajones y en los nórdicos la incidencia es muy baja (5%), mientras que en los países mediterráneos su frecuencia se sitúa entre el 15 y el 35 por ciento, diferencia que se debe a la selección de determinados polimorfismos en el genoma de las poblaciones que tradicionalmente seguían ingiriendo leche después de la fase de amamantamiento. La repercusión sobre la nutrición y las funciones digestivas es variable; en algunos casos, la deficiencia es pequeña y no hay manifestaciones clínicas ni repercusión sobre el estado nutricional a pesar de que se ingiera una cantidad de leche de vaca normal. En otros casos, por el contrario, se producen signos clínicos de intolerancia: flatulencia, dolor abdominal, diarrea, vómitos y anorexia, debido a que la cantidad de lactosa sin desdoblar que llega al colon sobrepasa la cantidad que la flora puede transformar y la producción excesiva de ácidos grasos de cadena corta y ácido láctico contribuye a desencadenar la sintomatología.

En estos pacientes, la conducta es excluir la leche de vaca y dar únicamente pequeñas cantidades de yogur, que, además de tener muy pequeña cantidad de lactosa, contribuye a mejorar la eficiencia de la flora intestinal por su acción prebiótica. Junto a esto, las bebidas de soja enriquecidas en calcio y vitamina D, constituyen una aportación muy importante para contribuir al equilibrio nutricional y a la adquisición de una masa ósea normal. En la actualidad se recomienda una aportación pequeña y lentamente progresiva de lactosa para mejorar la tolerancia, de acuerdo con la teoría de que los niveles de lactasa intestinal en estos pacientes pueden incrementarse con el aporte de pequeñas cantidades de sustrato (lactosa), a través de un estímulo para la síntesis del mRNA de dicha enzima.

Los déficits secundarios son los más frecuentes y se originan como consecuencia de alteraciones de la mucosa intestinal en el curso evolutivo de gastroenteritis de diversa etiología. La exclusión transitoria durante unas semanas de la lactosa contribuye a acortar la duración de la diarrea y disminuye la repercusión de ésta sobre el estado de nutrición y es una indicación ampliamente aceptada para las fórmulas de soja.

Regímenes vegetarianos estrictos

En los hijos de padres vegetarianos estrictos (veganos) que no aceptan la inclusión en la dieta de ningún producto de origen animal, incluida la leche y los huevos, es frecuente que ya durante los primeros meses de vida la alimentación exclusiva al pecho no aporte los requerimientos mínimos de algunos nutrientes: vitaminas B12, B6, D, debido a la carencia crónica de la madre. Por esta razón es aconsejable recomendar la lactancia natural, pero administrando un complemento vitamínico que evite cuadros carenciales, algunos de los cuales, como el déficit de vitamina B12, puede dejar lesiones irreversibles en el sistema nervioso central (10).

A partir del 5º o 6º mes, al introducir la alimentación complementaria, la incorporación de una fórmula a base de soja contribuye decisivamente a garantizar un aporte de proteínas de buena calidad. En edades posteriores es aconsejable iniciar la aportación de legumbres y cereales para garantizar un aporte suficiente de algunos aminoácidos como la metionina, en los cuales, si la fórmula de soja no está enriquecida, puede resultar ligeramente deficitaria, e incorporar a la dieta otros productos como el tempeh o las proteínas de soja texturizadas que, reconstituidas con agua, pueden utilizarse en forma de hamburguesas, estofados o salchichas.

Otras dietas no convencionales

Entre éstas se encuentra la dieta macrobiótica, que forma parte de un modo de vida orientado por una concepción filosófica diseñada por Ohsawa, basada en el cumplimiento de una dieta que se va estableciendo a través de 10 etapas progresivamente restrictivas. Aunque inicialmente puede haber una cierta proporción de alimentos animales, posteriormente la dieta está constituida por cereales, no puede contener azúcar y se debe consumir una cantidad limitada de agua.

Esta dieta en el niño es incompatible con una buena salud y provoca cuadros de raquitismo nutricional, anemia, hipoproteinemia, hipocalcemia, escorbuto y hasta alteraciones de la función renal como consecuencia de la restricción de líquidos.

Igual que en los vegetarianos estrictos, en los macrobióticos se debe tratar de convencer a los padres para que acepten para los niños suplementos que les permitan mantenerse en los primeros estadios de la dieta. Además, tan pronto abandonen la lactancia materna se deben introducir preparados de soja suplementados con Ca, vitamina D y Fe, y a los niños mayores darles bebidas de soja suplementadas, complementos de vitaminas B12, C, hierro y alimentos de alta densidad calórica, para evitar la malnutrición energético-proteica y las carencias en vitaminas y otros nutrientes esenciales.

Rehabilitación en la anorexia nerviosa

La anorexia nerviosa es una situación de malnutrición por defecto debida a la restricción voluntaria de la ingesta de alimentos, que da lugar a graves carencias y desequilibrios del estado de nutrición. Dentro de una aproximación multidisciplinaria al tratamiento integral de la enfermedad y formando parte de ella, ocupa un lugar destacado la rehabilitación nutricional, que, en función del estadio evolutivo y de la situación más o menos aguda, debe pasar por varias etapas.

En el primer momento, el objetivo prioritario es corregir las alteraciones hidroelectrolíticas, que pueden poner en peligro la vida del paciente, mediante la reposición prudente y precisa de líquidos y electrolitos, para evitar alteraciones del ritmo cardiaco o lesiones irreversibles del sistema nervioso central como consecuencia de los desequilibrios en la concentración plasmática del potasio, fósforo, calcio iónico y proteínas.

La fase siguiente debe iniciarse de forma progresiva para evitar las consecuencias del denominado síndrome del *refeeding* o de la realimentación brusca. Es una etapa larga, dirigida a la recuperación del peso y de la composición corporal, que tiene que basarse en una dieta variada que sirva para ganar lentamente masa corporal y normalizar las estructuras orgánicas más dañadas. Entre ellas se encuentra el sistema óseo, que en estos enfermos tiene una doble alteración, una cuantitativa, traducida por osteopenia o franca osteoporosis, como consecuencia del deficiente aporte de proteínas, calcio, fósforo y vitamina D, y una alteración cualitativa de la estructura del hueso, secundaria a la alteración o desequilibrio endocrino.

Sobre el equilibrio nutricional y específicamente sobre la síntesis y maduración óseas, puede jugar un papel muy importante la inclusión en la dieta de bebidas de soja, ya que, además de contribuir al aporte energético y proteico, su contenido en fitoestrógenos, al contrario de lo que sucede en otros períodos de la infancia, contribuye a la restauración del equilibrio endocrino y puede complementar o sustituir el aporte de estrógenos y progestágenos de síntesis, que en muchas ocasiones se administran para intentar reducir la duración de la amenorrea y corregir el desequilibrio entre la síntesis y remodelación óseas y el déficit de masa ósea.

Otras indicaciones

Obesidad

Aunque todavía existen lagunas en el conocimiento del mecanismo o mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales los alimentos de soja actúan sobre la obesidad, existen ya numerosas observaciones y datos experimentales, que demuestran su influencia beneficiosa sobre la obesidad y algunas de las alteraciones que suelen estar presentes en estas situaciones: la resistencia a la insulina y la hipercolesterolemia (11).

Faltan datos en niños, pero extrapolando los resultados del adulto cabe deducir que en los escolares y adolescentes puede ser un factor más dentro del esquema de tratamiento multifactorial de estos pacientes.

Alteraciones congénitas del metabolismo

Además de la intolerancia congénita de la lactosa, otras alteraciones congénitas del metabolismo como la galactosemia o la malabsorción congénita de la absorción de glucosa o galactosa hacen necesario excluir de la dieta todos los productos que contengan estos monosacáridos o los disacáridos de los que formen parte, como la lactosa, y constituyen otra indicación de los preparados de soja.

Limitaciones para el uso de la soja en el lactante

El empleo de productos de soja en el lactante tiene unas limitaciones que hacen necesario modificarlos para que se adapten a los requerimientos nutricionales y la capacidad digestivo-metabólica del niño de esta edad. Concretamente, la presencia de algunos azúcares como la rafinosa y la estaquiosa, así como otros hidratos de carbono no digeribles, pueden provocar trastornos gastrointestinales. La proteína es de muy buena calidad, su equivalencia biológica es del 65-85% de la caseína y el contenido de aminoácidos, del 95%, pero la cantidad de aminoácidos sulfurados es menor y se precisará un enriquecimiento en metionina, con lo cual la equivalencia alcanza el 98%. Otro inconveniente es el elevado contenido en fitatos, que dificulta la absorción de algunos minerales como el hierro y el zinc, lo que, unido a la inadecuada relación calcio/fósforo con un bajo contenido de calcio y elevado de fósforo, puede dar lugar a signos carenciales en estos micronutrientes.

Se ha discutido también la influencia que puede tener el alto contenido en fitoestrógenos, que si bien en algunas situaciones concretas, como en el proceso de rehabilitación nutricional de las anoréxicas puede constituir una ventaja, en el lactante y en el niño pequeño podrían tener efectos biológicos negativos por el bloqueo o por la activación de los receptores estrogénicos. Esto ha hecho que la Comisión Federal de la Alimentación de Suiza e instituciones sanitarias de otros países (13) hayan publicado informes que desaconsejan la alimentación exclusiva o con predominio de productos de soja de forma rutinaria en la alimentación de estos niños y recomiendan utilizarlos solamente en algunas indicaciones médicas, tal como hemos expuesto anteriormente.

Bibliografía

1. Quak S H, Tan S P. Use of soy-protein formulas and soyfood for feeding infants and children in Asia. *Am J Clin Nutr*; 1998. 68 (suppl): 1444S-1446S.
2. Johansson S G, Hourihane J O, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtel T. et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI (European Academy of Allergology and Clinical Immunology) position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001;56:813-824. Review. Erratum in: *Allergy*;56:1229, 2001.
3. Johansson S G, Bieber T, Dahl R, Friedmann P S, Lanier B Q, Lockey R F, Mo et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin Immunol*; 113: 832-36, 2004.
4. Seppo L, Korpela R, Lonnerdal B, Metsaniitty L, Juntunen-Backman K. et al. A follow-up study of nutrient intake, nutritional status, and growth in infants with cow milk allergy fed either a soy formula or an extensively hydrolysed whey formula. *Am J Clin Nutr*; . 2005 82: 140-145.
5. Businco L. Soy protein for the prevention and treatment of children with cow-milk allergy. *Am J Clin Nutr*. 1998. 68 (suppl) 1447-1452.
6. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition Soy Protein-based Formulas: Recommendations for Use in Infant Feeding. *Pediatrics*, 1998. 101: 148-153.
7. Host A, Koletzko B, Dreborg S et al. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatrics Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Committee on Nutrition. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. *Arch Dis Child*, 1999; 81: 80-84.
8. American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics*. 2000; 106: 346-349.
9. Zeiger R S. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. *Pediatrics*; 2003. 111: 1662-1671.
10. Ballabriga A, Carrascosa A. Vegetarianismo en la infancia y adolescencia. En Ballabriga A y Carrascosa A.(eds.) *Nutrición en la infancia y adolescencia*. 2ª edición. Madrid: Ediciones Ergon S.A. 2001: 603-624.
11. Bhathena S, Velásquez M T. Beneficial role of phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76: 1191-1201.
12. Siegel-Itzkovitch J. Health committee warns of potential dangers of soya. *Brit Med J*. 2005; 331: 254.
13. The British Dietetic Association. Paediatric group position statement on the use of soya protein for infants. *J Fam Health Care*. 2003. 13: 93.

Soja y obesidad



Soja y obesidad

Manuel Hernández Rodríguez

Catedrático Emérito de Pediatría de la UAM

Delimitación conceptual: sobrepeso y obesidad

La obesidad se define habitualmente como el exceso de grasa corporal y es el resultado de un balance positivo de energía, es decir, del consumo de una dieta de valor calórico superior a las necesidades del sujeto, que desborda la capacidad del complejo sistema de regulación de la homeostasis energética y se traduce en un aumento de la adipogénesis. Sin embargo, es importante señalar que junto a la masa grasa se produce un crecimiento excesivo y desequilibrado de otras estructuras orgánicas y que esta alteración global de la composición corporal es responsable de los cambios fisiológicos y de las numerosas comorbilidades que se observan en estos pacientes.

Para valorar de una forma aproximada el grado de obesidad se puede utilizar la estimación del peso en relación con la talla o *peso relativo*. Se obtiene dividiendo el peso del sujeto por el peso ideal para su talla y multiplicando el resultado por 100. De acuerdo con este índice se habla de exceso de peso cuando éste es superior en un 10-20 por 100 al peso ideal para la talla, y de obesidad, cuando es superior al 20 por 100 (aproximadamente +2 DS por encima de la media). Se considera ligera cuando es superior o igual al 20 por 100, moderada si es superior o igual al 30 por 100 y grave cuando excede en más del 40 por 100 al peso ideal para la talla.

Sin embargo, el índice que se utiliza cada vez más y que recomiendan los organismos internacionales es el *índice de masa corporal (IMC)* o *índice de Quetelet* (peso en kg/talla² en m) y los criterios expuestos por la OMS en 1998 (1) para definir el normopeso, el sobrepeso y la obesidad utilizando este índice han sido aceptados por la mayoría de los países (Tabla I, en página siguiente).

Tabla I. Criterios para definir la obesidad en grados según el índice de masa corporal (IMC) de acuerdo con la OMS (1)

	Valores límite del IMC
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso	25,0-29,9
Obesidad grado I	30,0-34,9
Obesidad grado II	35,0-39,9
Obesidad grado III	> 40

En España, la Sociedad para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) publicó en el año 2000 un documento de consenso en el que establece algunas modificaciones con relación al documento de la OMS para precisar determinadas situaciones dentro de los grupos de sobrepeso y obesidad, en un intento de facilitar la estrategia global para el tratamiento y prevenir algunos de los factores de riesgo asociados (2). Dentro del sobrepeso establece dos categorías: sobrepeso grado I (25-26,9 de IMC) y sobrepeso grado II (27-29,9 de IMC). Asimismo, dentro de la obesidad de grado III u obesidad mórbida introduce un nuevo grado de obesidad extrema para aquellos pacientes con un IMC superior a 50, que son tributarios de técnicas especiales de cirugía bariátrica para su tratamiento (Tabla II).

Tabla II. Clasificación del sobrepeso y la obesidad según el IMC (2)

	Valores límite del IMC
Peso insuficiente	< 18,5
Normopeso	18,5-24,9
Sobrepeso grado I	25,0-26,9
Sobrepeso grado II	27,0-29,9
Obesidad de tipo I	30,0-34,9
Obesidad de tipo II	35,0-39,9
Obesidad de tipo III (mórbida)	40,0-49,9
Obesidad de tipo IV (extrema)	> 50

En Pediatría, este índice varía de acuerdo con la dinámica del depósito de grasa y no puede darse una cifra fija para definir la obesidad, como en el adulto; hay que recurrir a las curvas longitudinales, debiendo considerar como límites de la normalidad los percentiles 15 y 85, sobrepeso entre los percentiles 85 y 95 y a partir de esa cifra, obesidad (3) (Figura 1a y 1b).

NIÑOS: 0 A 18 AÑOS

ÍNDICE DE MASA CORPORAL (KG/M²)

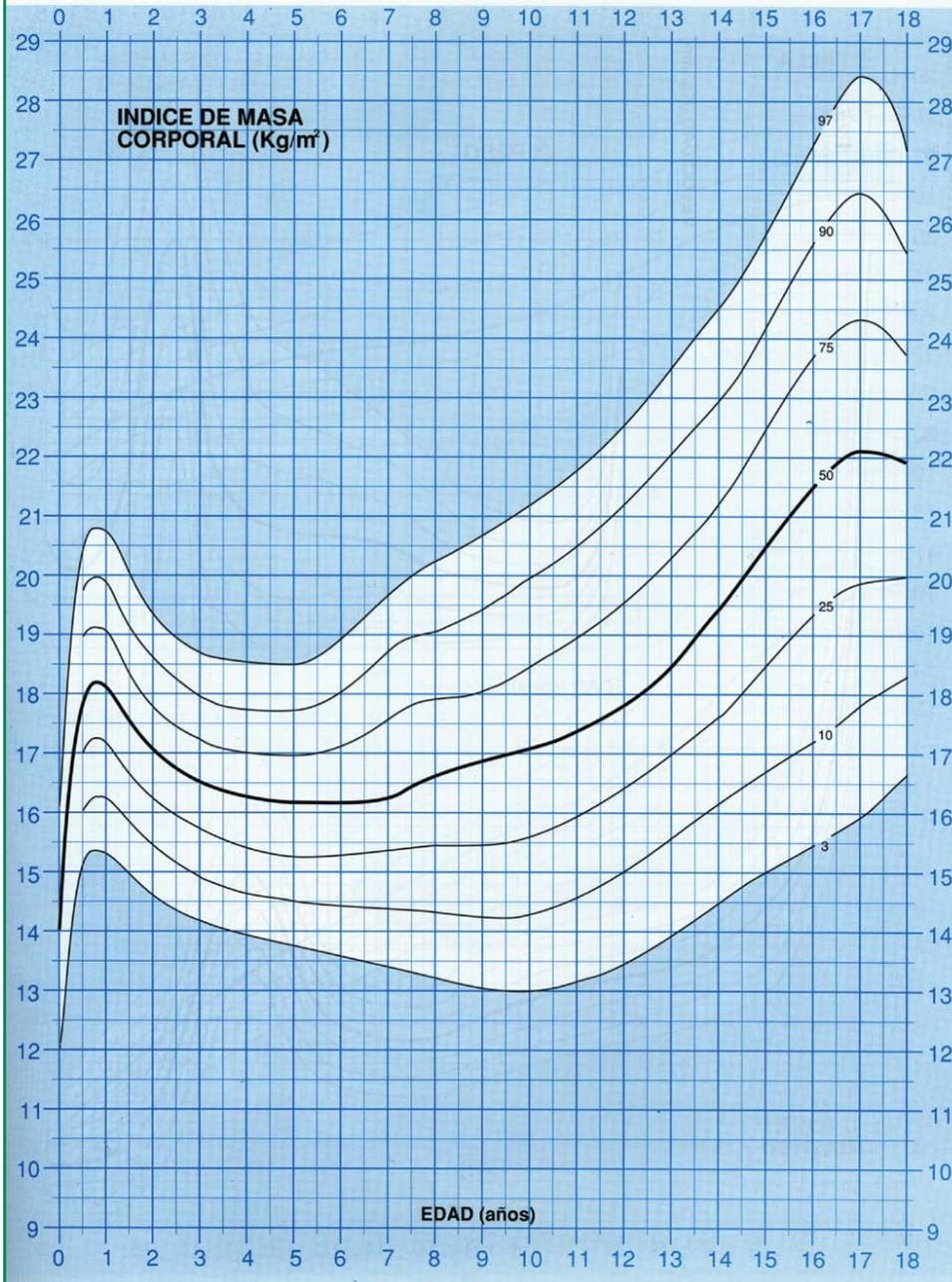


Figura 1a. Evolución del índice de masa corporal a lo largo de la infancia y adolescencia (3).

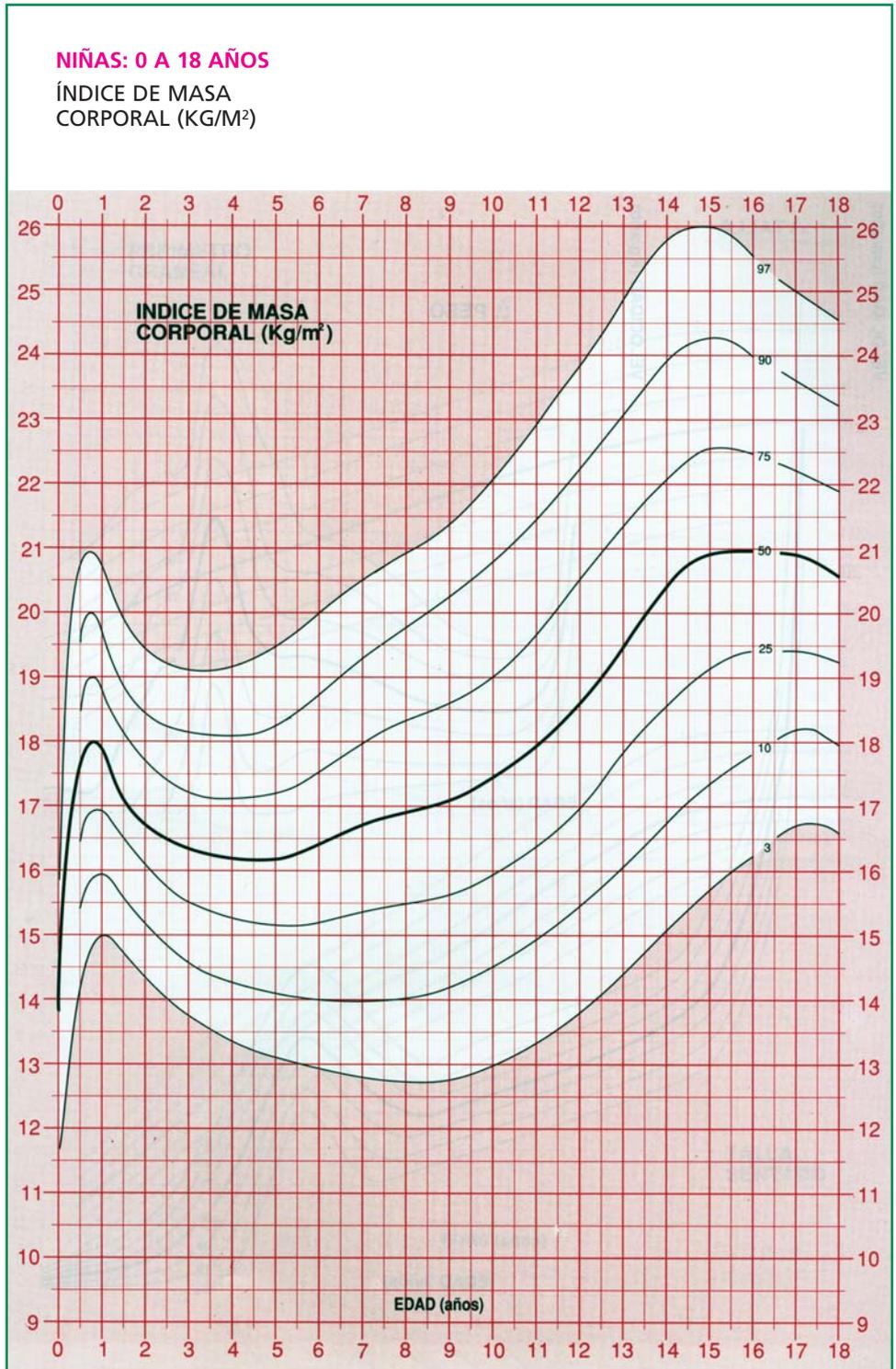


Figura 1b. Evolución del índice de masa corporal a lo largo de la infancia y adolescencia (3).

Etiología

La obesidad es el arquetipo de enfermedad multifactorial. Solamente en un número muy reducido de casos (inferior al 5 por 100) es debida a enfermedades genéticas o endocrinas, el resto corresponden a la denominada obesidad exógena o nutricional, ligada etiopatogénicamente a la ingesta de dietas hipercalóricas y/o a la escasa actividad física, asociadas a una predisposición genética para conservar y almacenar la energía. Según esta hipótesis, que es la más ampliamente aceptada, la obesidad dependería de factores ambientales, actuando sobre individuos predispuestos genéticamente al acúmulo excesivo de grasa.

El papel de los factores genéticos ha sido puesto de manifiesto mediante estudios en gemelos que han mostrado una mayor concordancia en la respuesta a la sobrecarga calórica de los gemelos monocigóticos, y la transmisión familiar de la cantidad de grasa total y del índice de masa corporal fue demostrada en el estudio realizado por Stunkard en los niños adoptados daneses, en los que observó que existía una correlación más elevada con los padres biológicos que con los padres adoptivos (4). A su vez, la agregación familiar de obesidad fue demostrada por Bogardus et al (5) en los estudios sobre el metabolismo en reposo de los indios Pima y por Bouchard, que ha hecho una rigurosa valoración mediante técnicas de path-análisis de la correlación en familiares de distinto grado de las variables que definen la cantidad y distribución de la grasa (6).

Los recientes avances de la genética molecular y de la nutrigenómica han permitido conocer hasta 430 *loci* en los cromosomas y relacionar la variabilidad cuantitativa y cualitativa de la información que contienen con el grado de susceptibilidad individual al acúmulo excesivo de tejido adiposo (7). Sin embargo, solamente algunos de ellos son responsables de enfermedades monogénicas que cursan con obesidad: leptina, receptor de leptina, receptor de melanocortina número 4, POMC, proteínas desacopladoras de la fosforilización (UCP₁, UCP₂, UCP₃), prohormona de la convertasa (8). El resto se comportan de acuerdo con el modelo poligénico y determinan en su conjunto el grado de susceptibilidad individual a la acumulación excesiva de tejido adiposo, que los factores ambientales configuran en un determinado fenotipo.

El mecanismo a través del cual los genes actúan e interaccionan con los factores exógenos no se conoce con precisión; se han encontrado modificaciones en los sistemas de regulación de la ingesta, del depósito de grasa y de su eliminación y cambios en la regulación u homeostasis de estos sistemas, pero, a pesar de los numerosos estudios realizados, no ha podido determinarse con precisión la importancia relativa de los factores genéticos y ambientales, que probablemente varían en los distintos casos. Además, en ocasiones es muy difícil separar el papel de la herencia biológica de la denominada "transmisión cultural precoz", ya que algunas variables como la cantidad total de grasa, la proporción de grasa subcutánea y el índice de masa corporal dependen más estrechamente de factores extragenéticos que actúan precozmente en el seno de la familia (estimulación, hábitos dietéticos, actividad física), mientras que las variaciones en la distribución central o periférica de la grasa se correlacionan más estrechamente con el genotipo (6) (Figura 2, en página siguiente).

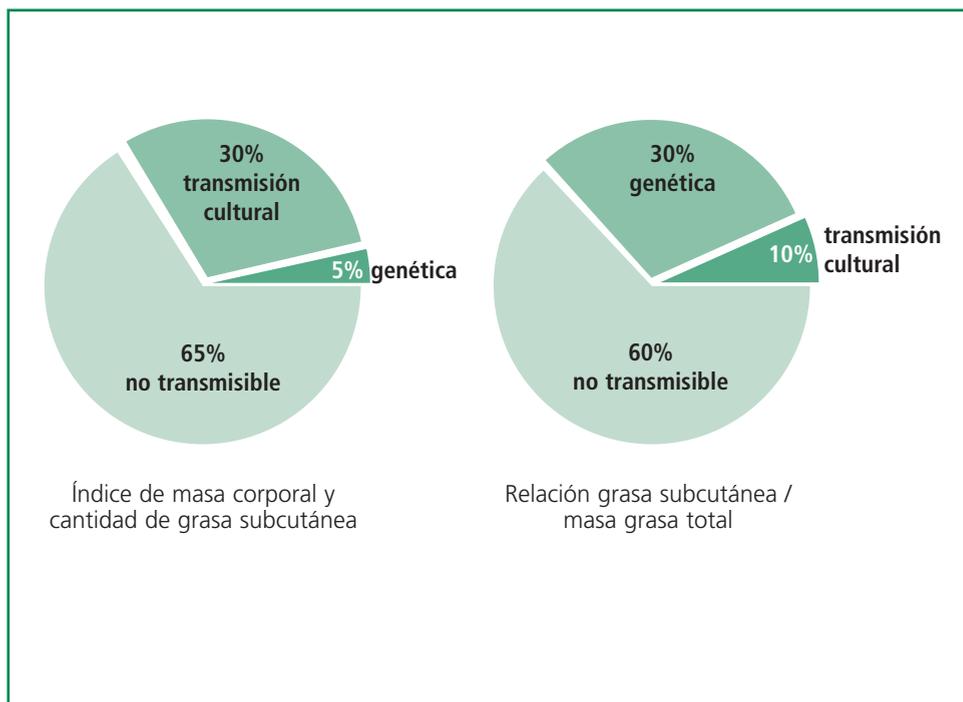


Figura 2. Transmisión de algunas variables relacionadas con el depósito total de grasa y su distribución en el organismo (6).

De todas formas, en la práctica, dada la escasa o nula capacidad para actuar sobre el componente genético, los esfuerzos terapéuticos deben centrarse en la modificación de las condiciones ambientales que favorecen la presentación y mantenimiento de la obesidad.

Efectos desfavorables de la obesidad: riesgos y comorbilidades

Ya durante la infancia, el exceso de peso que acompaña a ésta constituye una sobrecarga para el aparato locomotor, siendo anormalmente elevados entre los obesos algunos trastornos ortopédicos como el *genu valgum* y la epifisiólisis de la cabeza femoral. Las repercusiones sobre el aparato respiratorio son también importantes y van desde la disnea de esfuerzo ante el ejercicio físico moderado hasta la insuficiencia respiratoria con intoxicación por CO₂ característica del síndrome de Pickwick, que se observa en los casos extremos de obesidad.

No obstante, las consecuencias más graves son las derivadas de su repercusión endocrino-metabólica, especialmente las alteraciones del lipidograma y la disminución de sensibilidad a la insulina, responsables de las comorbilidades más frecuentes y graves: diabetes tipo 2, síndrome plurimetabólico, aterosclerosis y esteatosis hepática.

Diagnóstico y evaluación de la obesidad

El diagnóstico debe precisar la etiología, el grado o intensidad y la distribución regional o patrón morfológico del acúmulo de grasa, ya que éste se correlaciona más estrechamente con la alteración del metabolismo de los hidratos de carbono, de los lípidos plasmáticos y el riesgo de enfermedad cardiovascular que el grado de obesidad (Figura 3).

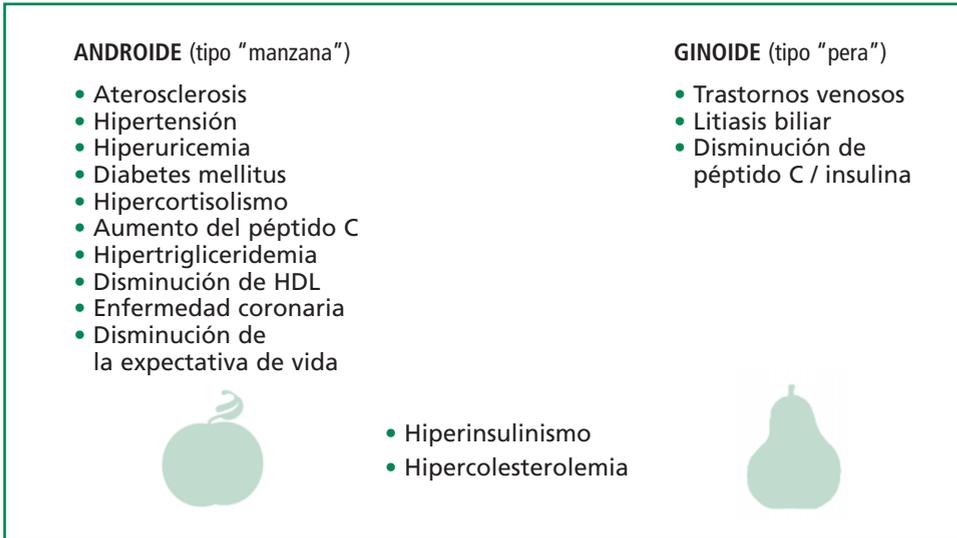


Figura 3. Posibles complicaciones según el tipo de obesidad.

Para establecer un diagnóstico preciso hay métodos directos como la densitometría y otras técnicas introducidas más recientemente para valorar la cantidad y distribución de la grasa [tomografía computerizada, resonancia nuclear magnética, impedanciometría, conductividad eléctrica total (TOBEC), etc.], pero en la práctica clínica un número reducido de medidas e índices antropométricos, concretamente el IMC, utilizando los criterios expuestos anteriormente en la Tabla II (2), siguen siendo las técnicas de mayor utilidad.

Si embargo, aunque el índice de masa corporal permite tener una idea aproximada de la cantidad global de grasa corporal, para valorar de una manera más específica la grasa subcutánea y su distribución hay que recurrir a la *medida de los pliegues cutáneos*. En realidad no hay una localización que aisladamente sea representativa de la situación del tejido adiposo subcutáneo en su conjunto y para ambos sexos. El pliegue del tríceps es el más útil para valorar el porcentaje global de grasa y la obesidad periférica, mientras que el pliegue subescapular valora preferentemente la grasa del tronco. El cociente entre ambos: pliegue subescapular/pliegue del tríceps, es un buen indicador del predominio de la obesidad de una u otra localización; un cociente elevado indica la existencia de una obesidad central que se correlaciona más estrechamente con las alteraciones de los lípidos plasmáticos, aterosclerosis, patología cardiovascular e hipertensión.

Otro método para valorar la distribución de la grasa es la relación *perímetro de la cintura/perímetro de la cadera* o la relación *perímetro de la cintura/perímetro del muslo*. El principal inconveniente para el uso de estas medidas es su deficiente estandarización, por eso se utiliza con mayor frecuencia la simple medida del perímetro, que es más fácil de obtener y tiene menos riesgo de error que con el cociente cintura/cadera, habiéndose observado que el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas a la obesidad aumenta en los varones a partir de una circunferencia de la cintura de 95 cm y en la mujer de 82 y este riesgo está ya muy aumentado cuando sobrepasa en el hombre los 102 cm y en la mujer los 90 cm (2).

Prevención

Los resultados del tratamiento de la obesidad una vez establecida son poco alentadores. Por esta razón, los esfuerzos deben dirigirse hacia la prevención, que en el momento actual es el método más eficaz para evitar este desequilibrio nutritivo, y debe comenzar desde la infancia.

Se basa en la vigilancia periódica de la ganancia de peso, especialmente en aquellos sujetos en los que existen factores de riesgo, como son los hijos de padres obesos o afectos de dislipemia o enfermedad cardiovascular, los hijos de madre diabética, los recién nacidos de bajo peso y aquellos afectos de una enfermedad incapacitante crónica que limite la actividad física.

Los principios en que ha de basarse cualquier programa de prevención de la obesidad son los siguientes:

1. Control del peso y dieta de la embarazada en el tercer trimestre.
2. Orientación, educación dietética y vigilancia para que no se produzca un aumento excesivo de peso desde los primeros meses. Para ello es importante estimular la lactancia materna y, en caso de lactancia artificial, usar una fórmula adaptada, a una concentración correcta, introducir tardíamente los alimentos sólidos y evitar el uso de azúcar.
3. Educación nutricional del niño, facilitándole guías acerca de la composición, valor nutritivo, cantidad aproximada de cada tipo de alimento para confeccionar la dieta y lograr que ésta sea equilibrada y no se sobrepasen los requerimientos calóricos adecuados para cada edad, sexo y estilo de vida.
4. Fomentar la actividad y desaconsejar el abuso de la televisión, que es una de las causas de la disminución de la actividad en la actualidad.
5. Desarrollar programas de educación en materia de nutrición en las escuelas y a través de los medios de comunicación, dirigidos a evitar los errores más frecuentes: consumo de alimentos con escaso valor nutricional y gran riqueza calórica (calorías vacías), tomas entre horas e ingesta de dulces, refrescos azucarados, frutos secos, etc.
6. Control periódico del peso y la talla para descubrir precozmente la obesidad e iniciar inmediatamente su corrección.

Tratamiento

Un planteamiento terapéutico completo comprende: restricción calórica relativa, motivación y ejercicio físico, todo ello apoyado en una educación nutricional correcta del paciente y de la familia, junto con la aplicación de técnicas sencillas de modificación de la conducta y la asociación de tratamiento farmacológico o quirúrgico en las formas graves.

Restricción calórica

En las *formas leves* (sobrepeso de grado I y II), la finalidad esencial del tratamiento debe ser el control del peso o una reducción aproximada del 10% hasta lograr que la relación peso/talla sea normal (IMC: 18,5-24,9). Se evitarán, en consecuencia, las dietas excesivamente restrictivas, dando una dieta isocalórica, calculada sobre el peso ideal, y estimulando la actividad física

Los pacientes con *obesidad moderada o de grado I* (IMC:30-34,9) deben ser sometidos a una restricción del 25 al 30% de su ingesta calórica habitual.

Esta dieta tiene que ser equilibrada y contener todos los nutrientes esenciales en la cantidad adecuada para permitir el mantenimiento de los tejidos no grasos.

Es fundamental que sea aceptada por el paciente, por eso es aconsejable comenzar haciendo modificaciones en el menú habitual, de manera que se logren los objetivos de reducción calórica con los menores cambios posibles, lo que facilitará su cumplimiento (2).

Las principales recomendaciones para lograr estos objetivos son las siguientes:

- a. Utilizar leche desnatada, incorporar una o dos raciones de bebidas de soja y reducir la ingesta de grasa contenida en la carne y el pescado, suprimiendo la piel en el pollo y el pescado blanco, y recortando la grasa visible en la carne de vaca.
- b. Aumentar el consumo de fibra para aumentar la sensación de saciedad (pan y pastas integrales, frutas con cáscara, legumbres).
- c. Evitar las comidas fuera de hora.
- d. Suprimir el consumo de dulces, refrescos azucarados y alcohol.

Simplemente con estas medidas se puede reducir la ingesta calórica en la proporción indicada, lo que permitirá una pérdida de peso aproximadamente de 400-500 g a la semana.

En la obesidad de *grado II* (IMC: 35-39,9) se hará un control más estricto de la ingesta, recomendando dietas de 1.200 a 1.500 calorías, según la edad, el patrón de distribución de la grasa y la intensidad, y se remitirá al paciente a una unidad hospitalaria multidisciplinaria.

En los pacientes con *obesidad grave de grados III y IV* (IMC > 40) hay que recurrir a una dieta más restrictiva, que ha de hacerse en el hospital durante las primeras semanas y con controles muy estrictos.

Antes de iniciar el tratamiento hay que realizar una exploración clínica completa y una serie de determinaciones analíticas (electrolitos, calcio, fósforo, ácido úrico, colesterol, triglicéridos, glucemia, urea, transaminasas en suero y urianálisis de rutina), para descartar la existencia de insuficiencia renal, afectación cardiovascular o hepática.

La dieta más ampliamente aceptada para el tratamiento de estos enfermos es la dieta de ayuno modificado con suplemento de proteínas.

Para evitar las consecuencias negativas sobre el crecimiento, la composición corporal y las alteraciones metabólicas que se han producido con las dietas muy hipocalóricas (400-500 Kcal) con exclusión completa de hidratos de carbono en el niño y adolescente, se aconseja una dieta que reúna las siguientes características:

1. Aporte calórico suficiente para cubrir las necesidades de un sujeto con peso relativo del 120 por 100 del peso ideal para la talla.
2. Aporte proteico de 1,5-2,5 g/Kg, a base de proteínas de elevado valor biológico.
3. Adición de un preparado de minerales y vitaminas que contenga al menos 25 mEq de ClK y 800 mg de calcio.
4. Un suplemento de carbohidratos de 1g/Kg del peso ideal para la talla.

Esta última medida es fundamental para mantener un balance nitrogenado que evite la pérdida de proteínas corporales. Además, se disminuye el riesgo de cetosis, la pérdida excesiva de líquidos y se potencia la lipólisis a través del estímulo de la secreción de insulina.

Sólo de manera excepcional, en adolescentes que ya han finalizado el estirón puberal y en adultos se puede iniciar el régimen con una dieta que excluya completamente los hidratos de carbono. Su finalidad es provocar un estado de cetosis que facilite la adhesión al tratamiento por su repercusión sobre el apetito. Además, el control de los cuerpos cetónicos en orina sirve para comprobar el cumplimiento del régimen.

Con estas dietas se han descrito complicaciones (náuseas, vómitos, cefaleas, hipertensión, arritmias) y nunca deben prolongarse más de tres o cuatro semanas.

Tratamiento conductual

La restricción calórica es indispensable, pero no tendrá éxito a largo plazo si el paciente no sigue las instrucciones indicadas o comete frecuentes transgresiones. Para que esto no suceda, es fundamental su colaboración o plena adhesión al tratamiento.

Las técnicas de modificación de la conducta son muy útiles para ayudar a cumplir el régimen dietético establecido. Se basan en el principio de que el acto de comer y la elección de los alimentos responden a estímulos y circunstancias externas que pueden ser modificadas una vez que se han identificado.

El programa debe comenzar por comprometer a la familia entera, ya que es prácticamente imposible obtener resultados a largo plazo si uno o varios miembros de ésta son obesos y no están motivados para perder peso.

El primer paso será instruir al paciente y a la familia sobre las consecuencias de la obesidad y los principios de una alimentación saludable. Simultáneamente se tratará de facilitar la restricción calórica mediante la preparación de menús adecuados, ricos en fibra, con disminución de las grasas y sustitución de las bebidas ricas en azúcar por otras bajas en calorías. Se evitará que durante las comidas se preste atención a otras actividades, como la lectura o la televisión, y se creará el hábito de comer lentamente.

Todos estos cambios de los hábitos alimenticios serán reforzados en las visitas al médico, que serán muy frecuentes al principio (cada 8 días) y se irán espaciando posteriormente.

En ocasiones será útil participar en sesiones terapéuticas dirigidas por un psicoterapeuta con experiencia en este campo.

Ejercicio físico

Constituye el tercer elemento básico de la terapéutica. El ejercicio incrementa el gasto energético y completa la acción de la restricción del aporte calórico sobre el balance energético, pero además tiene una serie de efectos beneficiosos, entre los que se pueden destacar los siguientes:

1. Preserva la composición corporal, disminuyendo la pérdida de masa muscular y facilitando la disminución del compartimento graso (9).
2. Ayuda a mantener el gasto metabólico en reposo y evita el fenómeno o síndrome del yo-yo en caso de que se produzcan ganancias y pérdidas sucesivas de peso por abandono de la dieta.
3. Favorece la utilización de ácidos grasos por el músculo.
4. Reduce el riesgo de algunas complicaciones como la hipertensión, la diabetes y la enfermedad coronaria.

Para que el ejercicio físico pueda mantenerse a largo plazo, es imprescindible que sea aceptado bien por el paciente y para ello hay que adaptarlo a sus gustos y no imponer la práctica de un deporte u otra actividad para la que no esté dotado o que sea considerada como un castigo. Debe discutirse con él un programa realista, fácil de realizar y que pueda mantenerse a lo largo del tiempo, comenzando por aumentar la actividad física cotidiana, reduciendo el uso del ascensor y de los autobuses para los trayectos cortos.

Tratamiento farmacológico

Solamente está indicado en las formas moderadas o graves como tratamiento complementario a las medidas dietéticas y las normas sobre actividad física y de conducta (10). Aunque existen muchos fármacos en fase de desarrollo o de investigación, solamente dos han sido aceptados en distintos países para su empleo en el tratamiento de la obesidad: orlistat y sibutramina.

Orlistat (tetrahidrolipostatina). Es un inhibidor de la lipasa pancreática que bloquea parcialmente la absorción de lípidos hasta un máximo del 30%.

Sibutramina: es una betafeniletilamina que inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina y serotonina e induce una menor ingesta energética por aumento de la saciedad y disminución del apetito, así como un efecto termogénico que se ha valorado en un 3-5 % del gasto energético.

Tratamiento quirúrgico

La cirugía bariátrica es una opción para el tratamiento de algunos pacientes con obesidad mórbida o extrema en los que han fracasado todas las demás medidas terapéuticas y sufren complicaciones importantes.

La soja en la obesidad

La inclusión de bebidas u otros preparados de soja en la dieta del obeso es de gran utilidad, ya que cubre dos objetivos importantes.

En primer lugar, por tratarse de un alimento con un valor energético limitado, casi carente en grasas y en hidratos de carbono solubles, facilita la restricción calórica manteniendo el aporte proteico, con una proteína de alta calidad.

La otra aportación importante es la capacidad para corregir las alteraciones metabólicas que son responsables de las principales comorbilidades de la obesidad: hiperlipemia, hiperinsulinemia, resistencia a la insulina, diabetes tipo 2 y/o síndrome metabólico y hepatoesteatosis, que ha sido probada en trabajos experimentales, estudios epidemiológicos y ensayos clínicos (11).

Sobre el metabolismo lipídico, los efectos más importantes son el descenso del colesterol total y del transportado por lipoproteínas de baja densidad (LDL-colesterol), y el descenso de los triglicéridos séricos y hepáticos, lo que reduce el riesgo de aterosclerosis y de esteatosis hepática (12, 13).

Además, el bajo contenido en metionina de la proteína de la soja reduce la síntesis de homocisteína, que es otro factor de riesgo independiente de enfermedad cardiovascular (14).

Otro efecto importante es la reducción de la relación insulina/glucagón, que a su vez regula la expresión de factor hepático de transcripción SREBP-1, lo que disminuye la expresión de varias enzimas lipogénicas y contribuye al descenso de la concentración sérica e intrahepática de triglicéridos, LDL y VLDL- colesterol (15).

El mecanismo fundamental para estos efectos biológicos está mediado por cambios en la expresión génica en los hepatocitos y adipocitos, y la modulación de algunas hormonas esteroideas. Los cambios más importantes afectan a cinco genes: el receptor activado de la proliferación de peroxisomas alfa (PPAR α), la lipasa hormono-sensible (HSL), la proteína desacoplante número 3 (UCP3), la propio-melanocortina (POMC) y el Ob-Ra (16).

Los componentes responsables de estas acciones biológicas no se conocen con precisión, sin embargo, hay algunos trabajos que apoyan la hipótesis de que algunas de ellas son debidas a las proteínas y no a la presencia de isoflavonas, como la reducción del SREBP-1, responsable de la disminución de la lipogénesis aun en presencia de hiperinsulinemia, y del mantenimiento del tamaño de los adipocitos, evitando su hipertrofia y contribuyendo de esta forma a disminuir la lipotoxicidad hepática (15).

En cambio, el descenso de los niveles séricos de LDL-colesterol se correlaciona directamente con la concentración de isoflavonas y es independiente del contenido de proteínas (16). El mecanismo a través del cual las isoflavonas ejercen estos efectos es doble: por su parecido estructural con los estrógenos endógenos se ligan a los receptores de éstos, especialmente a los beta, y actúan como moduladores de la acción estrogénica; pero, además, pueden ejercer su acción biológica inhibiendo la actividad de varias enzimas, como las protein-quinasas, DNA topoisomeras I y II y la ribosoma S6-quinasa, que intervienen en los procesos de señalamiento, proliferación y diferenciación celular. Finalmente, los fitoestrógenos tienen una gran actividad antioxidante, que contribuye a evitar que se oxiden las lipoproteínas y, en consecuencia, a evitar sus efectos aterogénicos.

Como resumen se podría afirmar que la composición de los productos de soja en los obesos contribuye a la pérdida de peso, a expensas preferentemente de la disminución del tejido adiposo, preservando la masa muscular y mejorando la composición corporal. Los componentes responsables de estos beneficiosos efectos son la particular composición de sus proteínas, la escasa proporción de grasa con ausencia de ácidos grasos saturados y presencia de insaturados de la serie omega-3, el contenido de fibra y el elevado contenido de isoflavonas. Las acciones específicas de cada uno de estos componentes y la sinergia entre ellos reducen las alteraciones metabólicas, disminuyendo la adipogénesis e incrementando la lipólisis en el hígado y en los adipocitos, disminuyendo la secreción de insulina y ejerciendo una acción antioxidante.

Bibliografía

1. WHO. Programme of nutrition, family and reproductive health. Obesity. Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Ginebra WHO, 1998.
2. Consenso SEEDO 2000 para la evaluación del sobrepeso y obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica.
3. Hernández M. Prevención y tratamiento de la obesidad. En: M.Hernández (ed.) Alimentación Infantil, 3ª edición. Madrid: Diaz de Santos, 2001, 209- 219.
4. Stunkard A J, Thorkild I A, Hanis G, Teassdale T W, Chakraborty R, Schull W J, Schulsinger E: "An adoption study of human obesity". N Engl Med; 1986. 314:193-198.
5. Bogardus C, Lillioja S, Ravussin E, et al.: Familial dependence of resting metabolic rate. N Engl J Med; 1986, 315:96-100.
6. Bouchard C, Després JP, Mauriege P. Genetic and nongenetic determinants of Regional fat distribution. Endocrine Rev. 1993; 14:72-93.
7. Perusse L, Rakinen T, Zuberi A, Chagnon Y C, Weisnagel S J, Argyropoulos G, Walts B, Snyder E E, Bouchard C. The human obesity gene map: the 2004 update. Obes Res, 2005; 13: 381-490.
8. Martos G A, Argente J. Bases neuroendocrinológicas y moleculares de la obesidad. Rev Esp Pediatr. 2005; 61:99-105.
9. Shephard R J, Parizkova L. Human growth, physical fitness and nutrition. Basilea Karger, 1991.
10. Bray G A, Tartaglia L A. Medicinal strategies in the treatment of obesity. Nature; 2000. 404: 672-677.
11. Bhatthena S J, Velasquez M T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. Am J Clin Nutr, 2002; 76: 1191-1201.
12. Zhan S, Ho S C. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr; 2005. 81: 397-408.
13. Torres N, Torre-Villalvazo I, Tovar A R. Regulation of lipid metabolism by soy protein and its implication in diseases mediated by lipid disorders. J Nutr Biochem, 2006; 17: 365-73.
14. Gudbrandsen O A, Wergedahl H, Liaset B, ESPE M, Berge RK. Dietary proteins with high isoflavone content or low methionine-glycine and lysine-arginine ratios are hypocholesterolaemic and lower plasma homocysteine level in male Zucker fa/fa rats; Brit J Nutr, 2005; 94: 321-330.
15. Tovar A R, Torre-Villalvazo I, Ochoa M, Elias A L, Ortiz V, Aguilart-Salinas C A, Torres N. Soy proteins reduces hepatic lipotoxicity in hyperinsulinemic obese Zucker fa/fa rats. J Lipid Res, 2005; 46:1823-1832.
16. Banz W J, Davis J, Peterson R, Iqbal J. Gene expresión and adiposity are modified by soy proteins in male Zucker diabetic fatty rats. Obesity Research, 2004; 12: 1907-1913.

Papel de la soja en la hipercolesterolemia y en otros factores de riesgo cardiovascular



Papel de la soja en la hipercolesterolemia y en otros factores de riesgo cardiovascular

Emilio Herrera Castellón

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular,
Universidad San Pablo-CEU, Madrid

El colesterol

El colesterol es uno de los lípidos que forman parte de nuestro organismo. Es sintetizado en el hígado, intestino y otros tejidos, y es transportado en sangre asociado a otros lípidos y a proteínas, en forma de lipoproteínas. El colesterol forma parte fundamental de las membranas celulares y es esencial para la síntesis de los ácidos biliares, que participan en la digestión intestinal de las grasas, en la de la vitamina D y en la de otros esteroides y hormonas, como la progesterona, los estrógenos y la testosterona (1).

El hígado sintetiza la mayor parte del colesterol que necesitamos. Sin embargo, numerosos componentes de la dieta contienen colesterol y las sustancias necesarias para que nuestro organismo lo sintetice. Aunque un exceso de esos componentes de la dieta pueden dar lugar a un incremento de los niveles de colesterol en sangre, estos niveles dependen principalmente de la cantidad de colesterol que sintetiza nuestro organismo y de la que captan los distintos tejidos y, en particular, el propio hígado (2, 3).

En aras a la simplicidad, se puede considerar que en sangre hay dos tipos de colesterol: el "bueno", representado por el de las lipoproteínas de alta densidad, denominadas HDL por las abreviaturas de su nombre en inglés (*high density lipoproteins*) y el colesterol "malo", representado por el de las lipoproteínas de baja densidad, denominadas LDL también por su nombre en inglés (*low density lipoproteins*). Las HDL transportan el colesterol de los tejidos periféricos hacia el hígado, donde se elimina por vía biliar, mientras que las LDL lo depositan en los distintos tejidos a través de unos receptores específicos, denominados receptores de LDL (4).

Precisamente debido a esa distinta función en el metabolismo del colesterol, mientras que las HDL reducen el colesterol de los tejidos y evitan su depósito en los vasos sanguíneos, protegiendo así del desarrollo de la aterosclerosis, las LDL contribuyen al depósito de colesterol en las arterias, facilitando el desarrollo de la placa ateromatosa.

Niveles plasmáticos de colesterol

Los niveles plasmáticos de colesterol aumentan ligeramente con la edad, y de una forma general, las mujeres en edad fértil tienen valores de HDL-colesterol superiores a los del hombre, por lo que están más protegidas para el desarrollo de aterosclerosis (5-9).

La prevalencia de hipercolesterolemia en la población española es alta. En personas de 35 a 64 años de edad, el 18% tiene un nivel de colesterol en sangre igual o superior a 250 mg/dL, y el 58%, igual o superior a 200 mg/dL. De hecho, se considera hipercolesterolemia límite unas concentraciones de colesterol sérico entre 200 y 249 mg/dL, e hipercolesterolemia definida, a partir de cifras iguales o superiores a 250 mg/dL (10).

De todas formas, la importancia de los niveles de colesterol en relación al riesgo de padecer enfermedad cardiovascular no puede considerarse de forma absoluta, sino que debe tenerse en cuenta su distribución. De hecho, se aconseja que los valores de LDL-colesterol sean inferiores a 100 mg/dL y los de HDL-colesterol, superiores a 45 mg/dL en las mujeres y a 40 mg/dL en varones. A su vez, para establecer el riesgo coronario se utiliza el cociente entre colesterol total/HDL-colesterol, el cociente LDL-colesterol/HDL-colesterol y la presencia de otros factores de riesgo: niveles de triglicéridos, edad, antecedentes familiares, tabaquismo, obesidad, hipertensión y/o diabetes.

De hecho, puede ocurrir que alguien tenga niveles altos de colesterol y, sin embargo, un bajo riesgo cardiovascular, gracias a un bajo cociente LDL-colesterol/HDL-colesterol, a la ausencia de otros factores de riesgo o a la ausencia de historia familiar libre de enfermedad cardiovascular.

Causas de niveles altos de colesterol

Unos niveles altos de colesterol pueden tener una causa hereditaria. De hecho, hay familias que presentan niveles de colesterol muy altos, denominándose la enfermedad "hipercolesterolemia familiar". En algunos casos este componente familiar de hipercolesterolemia se asocia a una elevación de los niveles circulantes de triglicéridos, en cuyo caso se denomina "hiperlipidemia combinada"(11-13).

Existe una relación entre la dieta y los niveles de colesterol, lo que, unido a una indudable influencia genética, hace que dichos niveles varíen de unas poblaciones a otras, como por ejemplo ocurre en los países del norte de Europa, que lo tienen más alto que los del sur y mucho más altos que los de Asia.

Unos niveles altos de colesterol se asocian también a otras enfermedades, como por ejemplo el hipotiroidismo, enfermedades renales, diabetes y alcoholismo.

Placa de ateroma

Las enfermedades del aparato circulatorio son la primera causa de muerte en España, originando casi un 40% de todas las defunciones. A su vez, la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular representan cerca del 60% de la mortalidad cardiovascular total. De hecho, aunque comparativamente España presenta una mortalidad coronaria más baja que la mayoría de los países occidentales y una mortalidad media-baja entre dichos países, la tendencia de las tasas de morbilidad de las enfermedades del aparato circulatorio en los últimos años ha sido de un constante aumento en varones y en mujeres (14,15).

La formación de las placas ateromatosas y el bloqueo de las arterias no ocurren rápidamente, sino que tiene lugar a lo largo de muchos años de forma escalonada, mediante varios pasos, en los que el colesterol y otros compuestos grasos se van depositando en las paredes arteriales. En primer lugar, cuando el endotelio que reviste a la arteria sufre algún daño, las partículas que contienen colesterol se depositan, iniciándose la formación de la placa. Una vez iniciado, el proceso no se detiene, sino que progresivamente más colesterol y otras sustancias se van depositando en la placa, lo que, unido a la proliferación de tejido fibroso y el depósito de calcio, facilita su crecimiento y la reducción de la luz de la arteria. Ese crecimiento de la placa puede llegar a impedir el paso de la sangre por la arteria. Cuando este bloqueo del paso sanguíneo tiene lugar en las arterias coronarias, se produce dolor en el pecho (angina); si ocurre en arterias de una pierna, se produce también dolor en ella, y cuando ocurre en arterias que irrigan al cerebro (carótidas), se puede desencadenar un daño cerebral. Si la placa ateromatosa se rompe, se puede depositar un coágulo sobre ella (trombo), impidiendo completamente el paso de la sangre, lo que en el caso de las arterias coronarias da lugar al infarto de miocardio y en el de las arterias que irrigan al cerebro, a un accidente cerebrovascular (ataque de apoplejía).

La aterosclerosis puede desembocar en la ruptura de la placa y obliteración de las arterias, con el riesgo de producir un infarto de miocardio o un bloqueo de la circulación que llega al cerebro.

Prevención de la enfermedad cardiovascular

Como ya se ha comentado, unos niveles altos de colesterol en plasma, y en particular de las LDL, constituye sólo uno de los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular. Algunos de ellos son intrínsecos del individuo, como es el caso de los factores genéticos o el padecimiento de alguna enfermedad, como la diabetes o el hipotiroidismo, que debe ser tratada clínicamente de forma primaria antes de establecer alguna estrategia terapéutica para reducir los niveles de colesterol. Pero hay otros factores modificables, que fácilmente pueden ser evitados:

- El tabaco: mediante estudios epidemiológicos y de intervención, se ha demostrado que tanto hombres como mujeres fumadores tienen un mayor riesgo de sufrir enfermedad cardiovascular que los no fumadores. Este riesgo disminuye a los años de haber cesado de fumar.

- La dieta: hay dietas que facilitan el desarrollo de la hipercolesterolemia y constituyen un factor de riesgo modificable. Se aconseja eliminar dietas con alto contenido en colesterol, y de forma particular, con un alto contenido de grasas saturadas, que elevan los niveles de colesterol más que ningún otro componente dietético. Alimentos con un alto contenido de grasa saturada son las carnes (en particular la grasa de las carnes rojas y la piel de la carne de pollo), la leche entera y los productos derivados de la leche. En este sentido, se aconseja la denominada "dieta mediterránea", compuesta de pan y pasta, frutas, vegetales (como cereales y legumbres) y pequeñas proporciones de carne, pescado y aceite de oliva, acompañada de leche descremada o semidescremada y un máximo de dos huevos a la semana.
- Cantidades moderadas de bebidas alcohólicas, en particular de vino tinto, se ha demostrado que reducen los niveles de LDL-colesterol y aumentan los de HDL-colesterol. Sin embargo, cantidades altas de alcohol pueden producir hipertensión, daño hepático y otros efectos negativos.
- El ejercicio, incluso de forma moderada, puede reducir el desarrollo de enfermedad coronaria.
- El peso corporal es importante, en el sentido de evitar la obesidad y, en particular, la grasa que se deposita alrededor del estómago (abdominal).

Tratamiento farmacológico para reducir el colesterol

El tratamiento con fármacos capaces de reducir los niveles circulantes de colesterol debe establecerse siempre bajo asesoramiento médico. La primera estrategia a aplicar debe ser un cambio en el estilo de vida (dieta, ejercicio, reducción de peso, etc.), antes de iniciar cualquier tratamiento hipocolesterolemizante. Este criterio no es válido cuando se ha establecido ya una enfermedad cardiovascular y los niveles de colesterol permanecen elevados, en que está justificado el cambio de estilo de vida conjuntamente con el tratamiento farmacológico, ya que existen evidencias de que éste puede llegar a revertir la presencia de placa ateromatosa y, lógicamente, prevenir su posterior desarrollo.

Debe tenerse en cuenta que, a pesar de la existencia de fármacos muy eficaces para reducir los niveles circulantes de colesterol, no hay ninguno que esté exento en mayor o menor grado de efectos secundarios indeseables. Además, con frecuencia los efectos de estos tratamientos se producen cuando el fármaco está presente en el organismo, de forma que sus efectos desaparecen, y a veces hasta revierten, cuando se dejan de aplicar. Ello, unido a la lentitud del desarrollo de la placa ateromatosa y, consecuentemente, su regresión, obliga a que una vez establecidos, los tratamientos farmacológicos tengan que ser muy prolongados, y a veces de por vida.

Efectos beneficiosos de las proteínas, isoflavonas y los fitosteroles de la soja en la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo de enfermedad cardiovascular

Estudios epidemiológicos han demostrado que la incidencia de enfermedad cardiovascular es más baja en Asia que en países occidentales, lo que, además de a factores genéticos, se ha achacado a factores dietéticos, y en particular, al elevado consumo de productos derivados de la soja. Un total de 38 estudios clínicos (16) han llevado a la conclusión de que dichos productos, y en particular la proteína de la soja, producen una reducción significativa del colesterol total del orden de un 9,3%, del LDL-colesterol, del orden del 12,9% y de los niveles plasmáticos de triglicéridos, del orden del 10,5%.

El mecanismo por el que se produce esa reducción de los lípidos con el consumo de productos de soja, se ha sugerido que sea consecuencia de un aumento de los receptores de LDL, lo que produce una más rápida salida de las LDL de la circulación y, consecuentemente, su disminución en sangre.

La soja, además de proteína, contiene isoflavonas, que son compuestos bifénólicos que se asemejan estructuralmente a los estrógenos. No se ha demostrado que las isoflavonas tengan directamente un efecto reductor del colesterol en sangre, pero precisamente su asociación con la proteína de soja puede incrementar los efectos de ésta reduciendo los niveles de colesterol total y de LDL-colesterol (17-19).

Los efectos estrogénicos de las isoflavonas de la soja podrían incrementar sus efectos vasodilatadores. De hecho, se ha demostrado en mujeres perimenopáusicas que el consumo regular de isoflavonas de soja reduce la presión arterial sistémica. Por otro lado, las isoflavonas tienen efecto antioxidante sobre las LDL (20,21). Puesto que la oxidación de las LDL es uno de los mecanismos de iniciación del depósito de colesterol en el proceso aterosclerótico, dicho efecto de las isoflavonas puede disminuir o retrasar este proceso.

La soja también contiene pequeñas cantidades de un ácido graso omega-3, el ácido α -linolénico (LNA), que puede transformarse dentro de nuestro organismo en los ácidos grasos omega-3 de cadena larga, de conocidos efectos reductores de la presión sanguínea en sujetos hipertensos, el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el docosahexaenoico (DHA). Esa transformación de LNA en EPA y DHA es limitada y no se puede deducir que éste sea un mecanismo por el que la soja tenga un efecto directo sobre la presión arterial. Sin embargo, se ha demostrado que cantidades altas de LNA pueden incrementar el efecto hipotensor del suplemento con EPA y DHA procedentes de pescado (22). Por ello, se sugiere que el LNA presente en el extracto de soja podría incrementar cualquier efecto de la proteína de soja sobre la presión arterial.

De todas formas, estudios directos encaminados a determinar el mecanismo ateroprotector de la soja han llevado a la conclusión de que este efecto se ejerce al reducir el depósito arterial de las LDL y facilitando su eliminación, más que por una acción mediada por su contenido en isoflavonas (19).

Fitosteroles y su acción hipocolesteremiante

Los fitosteroles son esteroides de origen vegetal, con una estructura semejante a la del colesterol. Numerosos trabajos han llevado a la conclusión de que el suplemento con fitosteroles en una cantidad de 2 g por día reduce los niveles de LDL-colesterol hasta en un 10% (23). Aunque, lógicamente, el efecto de la presencia de fitosteroles en la dieta sobre los niveles de LDL puede ser dependiente de la dosis, cantidades relativamente bajas en alimentos naturales, como es el caso de la soja, son efectivas en cuanto a producir un efecto significativo (24).

Mecanismo de acción de los fitosteroles

El mecanismo de acción de los fitosteroles es más complejo de lo que se pensaba en un principio, en que se consideraba que era un efecto simple de desplazamiento del colesterol de las micelas que se forman en el intestino durante el proceso de la digestión de las grasas, reduciendo la cantidad de colesterol disponible para su absorción. Este mecanismo sigue considerándose válido, pero se ha ampliado considerablemente con procesos que se han descubierto recientemente, tanto a nivel de las células del intestino (enterocitos), como en el hígado (24). El proceso se puede dividir en tres apartados diferentes y a la vez complementarios: 1) efectos fisicoquímicos en el propio lumen del intestino, 2) efectos de competitividad en los sitios de absorción del colesterol, y 3) efectos en el tráfico intracelular del colesterol.

Efectos fisicoquímicos en el lumen del intestino

La mayor parte de los fitosteroles del colesterol de la dieta se encuentran en forma esterificada con ácidos grasos, lo que, junto a los triacilgliceroles presentes también en la dieta, les hace relativamente solubles. Sin embargo, en el proceso de la digestión en el estómago y parte alta del duodeno, los fitosteroles quedan en forma libre por acción de las esterasas en el intestino, los triacilgliceroles son degradados a monoacilgliceroles y ácidos grasos libres, y los fosfolípidos, a lisofosfolípidos. Todo ello hace que se reduzca considerablemente esa solubilidad de los fitosteroles y el colesterol, facilitándose su co-cristalización, lo que reduce su accesibilidad para ser absorbidos.

Competitividad entre los fitosteroles y el colesterol en el proceso de absorción

Tanto los fitosteroles como el colesterol y otros componentes lipídicos derivados de la dieta son insolubles en agua. Por ello, un paso fundamental para su absorción intestinal es su incorporación a estructuras que puedan ser transportadas en un medio acuoso como el que circunda la membrana de las células intestinales. Esas estructuras están constituidas por el sistema de micelas, que contienen moléculas anfipáticas (con parte tanto hidrosoluble como liposoluble), tales como las sales de los ácidos biliares, fosfolípidos y el propio colesterol libre, derivados de la bilis, así como los productos de la hidrólisis enzimática de los componentes grasos de la dieta (monoacilgliceroles, ácidos grasos libres y lisofosfolípidos). El colesterol se incorpora a estas micelas, que constituyen el vehículo para el transporte de estos compuestos lipofílicos y anfipáticos a la pared intestinal.

Las micelas constituyen la principal vía de transporte del colesterol al interior de los enterocitos, y es precisamente donde los fitosteroles ejercen su acción, reduciendo la absorción intestinal del colesterol. Ello se produce porque las micelas formadas por los productos de la acción de las enzimas digestivas sobre los lípidos de la dieta y los productos biliares tienen una capacidad limitada para solubilizar moléculas lipofílicas, insolubles en medio acuoso. Por ello, la incorporación de fitosteroles en la dieta conlleva a una relación competitiva con el colesterol en cuanto a su solubilización micelar, y consecuentemente, a su disponibilidad para poder ser absorbido.

Se ha demostrado que en los enterocitos hay dos sistemas que controlan el tráfico de colesterol. Uno está constituido por la denominada "vía de la proteína que une al elemento respuesta de esteroides" (*sterol response-element binding protein pathway*), que controla la expresión (y síntesis) del receptor clásico de LDL y de la enzima que controla la síntesis del propio colesterol, la 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa. El otro sistema está formado por el receptor nuclear X-retinoico, que controla la salida de esteroides a través del conjunto de proteínas que unen al adenosín-trifosfato (ATP) (*ATP-binding cassette proteins, ABC*). La vuelta a la luz del intestino de los fitosteroles que han sido captados por los enterocitos también se realiza a través de las proteínas ABC. Precisamente se ha demostrado que los fitosteroles interactúan con este sistema, incrementando la expresión de ese conjunto de proteínas que unen ATP (ABC), facilitando la vuelta al lumen del intestino del colesterol y de los propios fitosteroles (24, 25).

El mecanismo intrínseco por el que los fitosteroles inhiben la absorción intestinal de colesterol necesita de nuevas investigaciones, a fin de lograr completar el proceso. De cualquier forma, se ha demostrado en el hombre que el efecto de los fitosteroles reduciendo la absorción intestinal del colesterol incrementa la expresión del receptor LDL y de la 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa en células mononucleadas de sangre periférica (12,19, 26, 27). Este resultado objetiva la eficacia del efecto de los fitosteroles en la absorción del colesterol, ya que esos dos efectos (expresión del receptor de LDL y de la enzima 3-hidroximetil-glutaril coenzima A reductasa) son inhibidos específicamente por el propio colesterol, y dicho incremento en su expresión es un reflejo de la reducción en la llegada de colesterol a esas células.

Conclusión

Aunque aún quedan aspectos por dilucidarse, recientemente se ha logrado un considerable avance en el conocimiento del papel beneficioso de los fitosteroles en el metabolismo del colesterol, habiéndose llegado a algunas conclusiones que merecen destacarse: 1) Los fitosteroles presentes en componentes dietéticos naturales, como es el caso de la soja, son efectivos en la reducción del colesterol plasmático. 2) El mecanismo por el que los fitosteroles ejercen su acción inhibitoria sobre la absorción intestinal del colesterol es más complejo de lo que se pensaba, con participación de las micelas intraluminales, los enterocitos, e incluso el propio hígado. 3) La absorción intestinal de los fitosteroles y su incremento en plasma tras su administración es escasa, pero ello no impide que mantengan su eficaz efecto sobre la absorción intestinal del colesterol.

Bibliografía

1. Herrera E. Metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares. In: Bioquímica: Aspectos estructurales y vías metabólicas, edited by Herrera E. Madrid: Interamericana McGraw-Hill, p. 645-666, 1991.
2. Bayley T M, Alasmi M, Thorkelson T, Jones P J H, Corcoran J, Krug-Wispe S and Tsang R C. Longer term effects of early dietary cholesterol level on synthesis and circulating cholesterol concentrations in human infants. *Metabolism: Clinical and Experimental* 51: 25-33, 2002.
3. Merkens L S, Connor W E, Linck L M, Lin D S, Flavell D P and Steiner R D. Effects of dietary cholesterol on plasma lipoproteins in Smith-Lemli-Opitz syndrome. *Pediatr Res* 56: 726-732, 2004.
4. Herrera E. Las lipoproteínas; su papel en el riesgo de las enfermedades cardiovasculares y su metabolismo. *Rev Fac Med UNA*; M 322: 59-68, 1989.
5. Azizi F, Rahmani M, Raiszadeh F, Solati M and Navab M. Association of lipids, lipoproteins, apolipoproteins and paraoxonase enzyme activity with premature coronary artery disease. *Coronary Artery Dis* 13: 9-16, 2002.
6. Bruckert E, Czernichow S, Bertrais S, Paillard F, Tichet J, Galan P, Castetbon K and Hercberg S. Blood lipid and lipoprotein levels: relationships with educational level and region of residence in the French SU.VI.MAX study. *Prev Med* 40: 803-811, 2005.
7. Franceschini G. Epidemiologic evidence for high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 88: 9N-13N, 2001.
8. Soyama Y, Miura K, Morikawa Y, Nishijo M, Nakanishi Y, Naruse Y, Kagamimori S and Nakagawa H. High-density lipoprotein cholesterol and risk of stroke in Japanese men and women - The Oyabe study. *Stroke* 34: 863-868, 2003.
9. Zhang B, Bai H, Liu R, Kumagai K, Itabe H, Takano T and Saku K. Serum high-density lipoprotein-cholesterol levels modify the association between plasma levels of oxidatively modified low-density lipoprotein and coronary artery disease in men. *Metabolism: Clinical and Experimental* 53: 423-429, 2004.
10. Villar F, Mata P, Pérez I, Maiques A, Casanovas J A, Banegas L, Tomás I, Rodríguez Artalejo F and Gil F. Recomendaciones para el control de la colesterolemia en España. *Anales Sist Sanit Navarra* 23: 493-508, 2000.
11. Meijssen S, Derksen RJ, Bilecen S, Erkelens DW and Cabezas MC. *In vivo* modulation of plasma free fatty acids in patients with familial combined hyperlipidemia using lipid-lowering medication. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 1576-1580, 2002.
12. Soro A, Jauhiainen M, Ehnholm C and Taskinen MR. Determinants of low HDL levels in familial combined hyperlipidemia. *J Lipid Res* 44: 1536-1544, 2003.
13. Vakkilainen J, Jauhiainen M, Ylitalo K, Nuotio IO, Viikari JSA, Ehnholm C and Taskinen MR. LDL particle size in familial combined hyperlipidemia: effects of serum lipids, lipoprotein-modifying enzymes, and lipid transfer proteins. *J Lipid Res* 43: 598-603, 2002.
14. Boix R, Cañellas S, Almazán J, Cerrato E, Meseguer CM and Medrano MJ. Mortalidad cardiovascular en España. Año 2000. *Boletín Epidemiológico* 11: 241-252, 2003.
15. Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular. Control de la colesterolemia en España. 2000. *Clin Invest Arteriosclerosis* 12: 125-152, 2000.
16. Meyer B J, Larkin T A, Owen A J, Astheimer L B, Tapsell L C and Howe PRC. Limited lipid-lowering effects of regular consumption of whole soybean foods. *Ann Nutr Metab* 48: 67-78, 2004.

17. Blair R M, Appt S E, Bennetau-Pelissero C, Clarkson T B, Anthony M S, Lamothe V and Potter S M. Dietary soy and soy isoflavones have gender-specific effects on plasma lipids and isoflavones in golden syrian F1B Hybrid hamsters. *J Nutr* 132: 3585-3591, 2002.
18. Faraj A and Vasanthan T. Soybean isoflavones: Effects of processing and health benefits. *Food Rev Int* 20: 51-75, 2004.
19. Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, Zhang L, Anthony MS, Blair RM, Shadoan MK and Williams JK. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23: 2241-2246, 2003.
20. Engelman H M, Alekel D L, Hanson L N, Kanthasamy A G and Reddy M B. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 81: 590-596, 2005.
21. Fritz K L, Seppanen C M, Kurzer M S and Csallany A S. The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects. *Nutr Res* 23: 479-487, 2003.
22. Djoussé L, Arnett D K, Pankow J S, Hopkins P N, Province M A and Ellison R C. Dietary linolenic acid is associated with a lower prevalence of hypertension in the NHLBI Family Heart Study. *Hypertension* 45: 368-373, 2005.
23. Katan M B, Grundy S M and Jones P. Efficacy and safety of plant stanols and sterols in the management of blood cholesterol levels. *Mayo Clin Proc* 78: 965-978, 2003.
24. Ostlund R E, Jr. Phytosterols and cholesterol metabolism. *Curr Opin Lipidol* 15: 37-41, 2004.
25. Ostlund R E, Jr. Phytosterols in human nutrition. *Annu Rev Nutr* 22: 533-549, 2002.
26. Goldstein M R. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis. *Am J Med* 109: 72, 2000.
27. Moghadasian MH and Frohlich JJ. Effects of dietary phytosterols on cholesterol metabolism and atherosclerosis: Clinical and experimental evidence. *Am J Med* 107: 588-594, 1999.

Soja y salud ósea

La osteoporosis



Soja y salud ósea

La osteoporosis

Pilar Riobó Serván

Jefe Asociado del Servicio de Endocrinología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Francisco Javier Yuste Grijalba

Jefe de Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina

El hueso: fisiopatología ósea (1)

La clave del metabolismo del hueso es el balance entre su formación y su destrucción, determinantes de la masa ósea adecuada, que dependen del estilo de vida, la dieta, la actividad física durante la etapa de crecimiento y del aumento de la reabsorción en edades más avanzadas por déficit de estrógenos. La asociación entre descenso de la densidad mineral ósea (DMO) y riesgo de fractura es un fenómeno preocupante de especial relevancia en la mujer posmenopáusica.

El hueso es un tejido vivo, base del esqueleto, formado por tres componentes: minerales, matriz orgánica y células óseas. El componente mineral lo forman fundamentalmente el calcio, el magnesio y el fósforo. La matriz orgánica (osteoide) está constituida básicamente por colágeno. De las células del hueso, unas tienen propiedades formadoras, osteoblastos, que sintetizan el colágeno, siendo la sustancia fundamental del hueso por cuanto forman el tejido óseo; otras están encargadas de la reabsorción y eliminación del tejido óseo, osteoclastos, fundamentales para la reparación del hueso.

El hueso se forma y destruye en un proceso continuo, por tanto, el hueso viejo se destruye, siendo reemplazado por nuevo, bajo la dirección de la vitamina D y la adecuada ingestión de proteínas y minerales, y la influencia de factores genéticos, hormonales y ambientales, como el ejercicio físico y un estilo de vida activo. La actividad física es esencial para la masa ósea en todas las fases de la vida, por cuanto la inmovilización completa supone una pérdida de masa ósea de alrededor del 40% y la práctica frecuente de ejercicio físico en mujeres posmenopáusicas puede prevenir o revertir su pérdida en un 1% anual.

Los efectos osteogénicos del ejercicio consisten en un incremento en la producción de colágeno, depósito de sales minerales y secreción de calcitonina, que inhibe la resorción ósea. Estos efectos se ejercen fundamentalmente sobre los lugares anatómicos donde se realiza el esfuerzo. Las actividades que conllevan apoyo de peso, como caminar o levantamiento de pesas moderado, ayudan a conservar y aumentar la masa ósea.

En la formación del hueso intervienen tres procesos relacionados: su formación, su reparación y su remodelado. El primero, en la etapa infantil y adolescente, permite al hueso adquirir y mantener su forma cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea; el segundo se desencadena como respuesta ante las fracturas; el tercero es un ciclo continuo, a lo largo de toda la vida, de formación y destrucción de hueso.

La formación ósea requiere la ingesta diaria de proteínas, calcio, frutas y verdura. Las proteínas pueden proceder de cualquier fuente animal o vegetal, incluso de la soja. La leche aporta tanto proteínas como calcio nuevo (que también puede aportarse mediante consumo de aguas minerales), y su consumo se asocia de modo sistemático con la normalidad ósea. Los vegetales aportan a nuestra dieta fósforo, magnesio, vitamina D y otros constituyentes favorecedores, de tal modo que hay una estrecha relación entre su consumo y una mayor densidad mineral ósea. El uso del tabaco se ha asociado a una pequeña pero significativa reducción en la densidad ósea tanto en varones como en mujeres, sin estar claros los mecanismos de esta acción.

Regulación de la formación, la reabsorción y el remodelado del hueso (1)

La normalidad del hueso está determinada por el equilibrio o balance de la formación y la reabsorción en un proceso acoplado que se realiza en una unidad multicelular básica (BMU), en la que osteoblastos y osteoclastos realizan sus funciones en presencia de nervios, vasos sanguíneos y tejido conectivo: cuando el proceso se descompensa a favor de la destrucción (osteoclasia), se produce la patología ósea, en particular, la osteoporosis.

En la formación ósea intervienen la hormona del crecimiento (GH) y sus mediadores, particularmente el factor de crecimiento insulínico I (IGF-I), hormona producida por el hígado que estimula la formación de hueso e inhibe la reabsorción, las hormonas sexuales y otros factores de crecimiento de la familia de los péptidos. En la destrucción, encargada a los osteoclastos, es esencial su activación a partir de la expresión del ligando del activador NFκB (RANKL) capaz de estimular de forma potente todos los aspectos de la osteoclasia, al que se opone el receptor osteoprotegina (OPG), regulado por la acción de los estrógenos. Otra hormona que influye sobre la reabsorción ósea es la calcitonina, mediante su inhibición.

Los marcadores más utilizados de la formación ósea son las fosfatasas alcalinas, la osteocalcina y los propéptidos del procolágeno; los de reabsorción, la hidroxiprolina, los puentes de piridolina y de telepéptidos, la fosfatasa alcalina tartrato resistente y la sialoproteína sérica. Prácticamente todos se determinan por inmunoensayo y mediante ellos podemos conocer la estabilidad de la formación del hueso, valorar la respuesta terapéutica a los agentes antirreabsortivos o predecir el riesgo de fracturas en pacientes mayores. El diagnóstico de osteoporosis se realiza mediante la medición radiológica de la densidad del hueso.

Osteoporosis

Las consecuencias de la osteoporosis pueden ser severas, y la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad no son desdeñables. La importancia de esta enfermedad se debe a sus características epidemiológicas, ya que afecta a unos 75 millones de personas en el mundo occidental, por lo que se convierte en un problema de salud pública de primer orden. En España, afecta a casi 3 millones de personas, produciéndose alrededor de unas 33.000 fracturas de fémur al año, lo que supone que se realizan por esta patología unas 31.000 operaciones y se colocan unas 11.000 prótesis al año, con lo que hay 2.100 camas hospitalarias ocupadas. El coste anual en España derivado de esta patología es de unos 108,3 millones de euros al año. Además de los importantes aspectos económicos, hay que tener en cuenta que las fracturas de fémur se asocian con un 30% de mortalidad en el primer año (2). Uno de los problemas a que nos enfrentamos es que es una enfermedad indolora en sus comienzos y cuya progresión es lenta y silente.

La prevalencia de osteoporosis en las personas mayores está aumentando. Las consecuencias de la osteoporosis pueden ser severas, y la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad son importantes, ya que el 24% de los pacientes por fractura de cadera mayores de 50 años fallecen al año de haberse producido ésta (3).

De acuerdo con la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM), es una enfermedad que afecta al 35% de mujeres españolas mayores de 50 años, porcentaje que se eleva al 50% en mayores de 70 años y que se asocia fuertemente con fracturas. Una de cada 5 mujeres de más de 50 años tiene al menos una fractura vertebral debida a la osteoporosis, que se asocia a deterioro de la calidad de vida y a riesgo aumentado de otras fracturas. La presencia de fracturas, especialmente la de fémur, produce un aumento de la mortalidad con relación a las pacientes sin fracturas.

Definición de osteoporosis (3)

Seguimos utilizando los criterios e información de la SEIOMM, que la define como una enfermedad sistemática esquelética caracterizada por una baja masa ósea y resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. La resistencia ósea refleja fundamentalmente la integración de densidad y calidad óseas. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo determinado viene determinada por el pico de masa ósea y por la cantidad de pérdida ósea. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones (es decir, microfracturas) y mineralización. La fractura ocurre cuando una fuerza inductora de rotura, como un traumatismo, se aplica sobre un hueso osteoporótico, por lo que la osteoporosis es un factor significativo de riesgo de fractura.

Evaluación diagnóstica. Recomendaciones de la SEOIMM

Evaluada mediante historia clínica, exploración física y analítica básica que excluyan otra patología subyacente, la osteoporosis se diagnostica con la realización de una densitometría ósea cuyo método recomendado es la absorciometría radiológica de doble energía (DXA), excelente predictor del riesgo de fractura.

Las zonas de medición más habituales son la columna lumbar y el cuello de fémur. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido una definición densitométrica de osteoporosis, considerando su existencia cuando el paciente presenta un valor de DMO en índice T, en columna lumbar o en cuello de fémur, inferior a -2,5 desviaciones estándar.

Otras técnicas de medición de la densidad ósea, como ultrasonidos, tomografía axial computerizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares de riesgo de fractura, si bien su uso está más limitado por razones técnicas, por peor reproducibilidad o por menor experiencia clínica.

Intervenciones no farmacológicas aconsejadas por la SEIOMM (3)

Entre las medidas existentes para la prevención de la osteoporosis se incluyen una adecuada ingesta de calcio y vitamina D, el llamado "Tratamiento Hormonal Sustitutivo" (THS) y los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos. Aunque muchos ginecólogos han prescrito el THS para sus pacientes menopáusicas antes de 2002, únicamente del 35 al 40% de las mujeres alguna vez lo comienzan y, muchas de ellas, una vez iniciado, lo suspenden debido a los efectos secundarios. Además, después de la publicación de los resultados negativos de los estudios *Women's Health Initiative* y *HERS* (4, 5, 6), el porcentaje de pacientes a las que se prescribe el THS ha disminuido. Según los resultados de estos estudios, las mujeres tratadas con THS, con estrógenos más progestágenos, que se siguieron durante un tiempo de 52 años, presentaron una mayor incidencia de cáncer de mama y de enfermedades coronarias, ictus y embolismo pulmonar, que el grupo control. Estos riesgos superaban ampliamente los beneficios que se obtenían en cuanto a la prevención de las fracturas de cadera, vertebrales y otras fracturas osteoporóticas, y del cáncer colorrectal. Además, también había deterioro en otros órganos, ya que el porcentaje de mujeres que presentaron una disminución significativa de la función cognitiva, evaluada con el *Modified Mini-Mental State Examination*, fue mayor en el grupo tratado con estrógenos más progestágenos que en el grupo placebo. Por lo tanto, este estudio se suspendió prematuramente, tras un tiempo medio de 7 años de seguimiento.

Consecuentemente, debido al miedo a los tratamientos farmacológicos, muchas mujeres posmenopáusicas están volviendo a remedios naturales, como son los suplementos dietéticos y los alimentos funcionales que contienen isoflavonas como una alternativa al tratamiento hormonal, pero las evidencias demostradas por estas sustancias frente a la pérdida ósea en menopáusicas es todavía limitada (7).

Por ello, existe un enorme interés sobre los productos basados en la soja para su uso como sustitutivo estrogénico en mujeres posmenopáusicas, en particular debido a su acción para inhibir la pérdida de masa ósea inducida por la falta de estrógenos en esta época de la vida. Tanto en población general como en mujeres posmenopáusicas, son aconsejables para prevenir la osteoporosis y las fracturas a ella ligadas un aumento de la actividad física, el cese del hábito tabáquico y el aumento en la ingestión de calcio, a pesar de que no se ha evaluado su efecto sobre la reducción de fracturas. El calcio es un requerimiento nutricional básico del hueso.

En mujeres posmenopáusicas se recomienda la ingesta de 1.500 mg/día para conseguir un balance metabólico equilibrado. Administrado como suplementos al de la dieta ordinaria de la paciente, hasta alcanzar esta cifra, es una medida recomendable ingerir, además del contenido en la dieta, un suplemento de al menos 500 mg de calcio al día. La vitamina D asociada al calcio disminuye la incidencia de fractura de fémur y no-vertebral en población anciana asilada con niveles insuficientes de vitamina.

En resumen, numerosos y variados trabajos han asociado efectos benéficos a las isoflavonas presentes en la soja, que han motivado una gran expectativa sobre los efectos protectores de la soja sobre el hueso, pero estos efectos permanecen todavía bajo estudio, tanto en lo referente a la población general como en las mujeres posmenopáusicas.

Efectos beneficiosos de las isoflavonas en la osteoporosis (8)

Las menores tasas de osteoporosis y de fracturas de cadera en las mujeres de países consumidores de soja llevaron a la hipótesis de que las proteína de soja, ricas en isoflavonas, y las isoflavonas aisladas mejoraban la salud ósea a través de sus efectos estrogénicos, lo cual apoyaban los estudios epidemiológicos en Asia, que encontraban densidad mineral ósea más elevada en mujeres que consumían cantidades de soja mayores en comparación con las que consumían cantidades menores.

La comentada y similar estructura entre las isoflavonas y los estrógenos, también fundamentó la idea de que pudieran mejorar la salud ósea, particularmente al comprobar que una sintética obtenida a partir de la daidzeína (ipriflavona) incrementaba la masa ósea en las mujeres posmenopáusicas. De hecho, la mayor parte de los estudios en este campo se han realizado con este producto sintético que, por no tener efectos estrogénicos, representa un menor riesgo en el caso de copatología de cánceres dependientes. El tratamiento con ipriflavona a dosis entre 600 y 1.200 mg/d incrementa la densidad mineral ósea y previene la pérdida de hueso tanto a largo como a corto plazo.

En estudios *in vitro* las isoflavonas favorecen la proliferación y la diferenciación osteoblástica, igualmente, la síntesis de colágeno: la genisteína y la daidzeína manifestaron efecto anabólico sobre el hueso, aumentando el contenido óseo de calcio y fosfatasa alcalina e inhibiendo el reclutamiento y la actividad osteoclástica.

En modelos animales, usando roedores ovariectomizados, las isoflavonas reducen la pérdida de masa ósea y, en mujeres, en el primer ensayo, publicado en 1998, las mujeres posmenopáusicas que consumieron 90 mg de isoflavonas experimentaron un incremento en la DMO vertebral, mientras que las mujeres que consumieron leche evaporada descremada la perdieron. Estos hallazgos han sido confirmados por otras investigaciones en mujeres posmenopáusicas, pero no en las premenopáusicas.

Los hallazgos fundamentan que la genisteína es capaz de modular el sistema de la osteoprotegerina y los ligandos kB siendo, después de un año de tratamiento, tan efectiva como la terapia hormonal sustitutiva convencional en cuanto a incrementar la DMO en la cadera y la columna vertebral de mujeres posmenopáusicas. Aun cuando el efecto estrogénico de las isoflavonas activa un mecanismo por el cual la soja puede promover salud ósea, los efectos no-hormonales de las isoflavonas también pueden jugar su papel. La genisteína y los estrógenos estimulan la expresión de la osteoprotegerina, explicando parte de su acción beneficiosa sobre el hueso; la genisteína, alterando el balance del sistema protegerina/sistema de ligandos nucleares kB, mejora el recambio óseo.

Son importantes los estudios que fundamentan el consumo de proteína de soja como sustitutiva de las proteínas animales que, por sus aminoácidos sulfurados, incrementa la pérdida de calcio en la orina asociada con riesgos mayores de fracturas en algunas poblaciones, pérdida que no se observa tras el consumo de soja de menor contenido de aminoácidos sulfurados.

Un ingreso óptimo de proteínas es necesario para un balance óseo adecuado; algunos estudios sugieren que las proteínas de alto valor biológico, tales como la soja, incrementan los niveles séricos del factor de crecimiento insulínico I (IGF-I) que disminuyen con la edad.

Diversos estudios en mujeres posmenopáusicas han dado como resultado efectos favorables de las isoflavonas en la densidad de hueso, cuando se han comparado consumos altos y bajos de productos de soja. Así, algunos trabajos encuentran adecuación en las tasas de excreción urinaria de marcadores de la reabsorción ósea (piridolinas y telopéptidos) y aumento de los marcadores de formación (osteocalcina, fosfatasas alcalinas). Sin existir unanimidad en los trabajos publicados, la mayoría señala una repercusión favorable sobre la densidad mineral ósea, en particular, en la columna lumbar.

En resumen, el posible efecto positivo de las isoflavonas sobre la salud ósea es controvertido. Hay numerosos estudios en la literatura de la última década que sostienen la eficacia de las isoflavonas de la proteína de soja o de las isoflavonas purificadas sobre la salud ósea en modelos animales y en humanos, pero las explicaciones de por qué algunos estudios son negativos, no están claras. Posiblemente sea debido a problemas del diseño (como la elección de los modelos animales), o bien a ciertos factores de confusión (como el contenido en calcio de la dieta) y a la variación entre sujetos.

Vistos en conjunto, los estudios sugieren la posibilidad de que las isoflavonas puedan ejercer varias de las acciones propuestas para los estrógenos, especialmente con relación a las enfermedades cardiovasculares y la osteoporosis, pero sin las desventajas frente al cáncer de mama y de endometrio, llevando a muchos Comités Científicos a considerar el consumo de soja como una alternativa a la terapia de reemplazo hormonal, si bien hasta la fecha no disponemos de los ensayos clínicos precisos para fundamentar la utilización de las isoflavonas en la reducción efectiva de las fracturas.

Evidencias científicas

Todas estas investigaciones comienzan hace ya unos 20 años, cuando los estudios epidemiológicos demostraron que las tasas de osteoporosis y de fracturas en las mujeres asiáticas son muy bajas comparadas con la población occidental (9), lo cual se atribuye al consumo de soja, que es habitual en aquéllas. Las isoflavonas son miembros de un heterogéneo grupo de moléculas que tienen en común al menos un sistema de anillo aromático hidroxil-sustituido. Aunque no son esteroides, la estructura molecular recuerda a la del estradiol, por lo que pueden tener efectos parciales agonistas o antagonistas sobre los receptores estrogénicos en los modelos *in vivo* e *in vitro* (10). Debido a que los efectos de las isoflavonas son debidos a su acción estrogénica, es evidente que deberían ser más efectivas cuando los estrógenos son deficientes, es decir, durante la menopausia.

En los primeros estudios realizados en animales de experimentación se observó el beneficio de la proteína de soja, utilizando un modelo de ratas ovariectomizadas jóvenes (11). Es más, la pérdida ósea femoral inducida por la ovariectomía se inhibía de forma similar con la proteína de soja y con el 17-beta-estradiol. Y este beneficio se atribuyó al contenido en isoflavonas utilizando proteína de soja con diferente contenido en isoflavonas (12). Parece que el efecto es más potente con la daiceína que con la genisteína (13). Por el contrario, los estudios realizados con modelos animales de mayor edad generalmente no encontraron ningún beneficio de las isoflavonas para revertir la osteopenia.

También se han realizado estudios clínicos en humanos para evaluar los efectos de las isoflavonas de soja, pero habitualmente han sido de corta duración, han incluido a un número relativamente pequeño de sujetos y han examinado la evolución de la densidad mineral ósea (DMO), y en otros estudios, también los marcadores de recambio óseo (13). Prácticamente en ningún estudio se ha evaluado la tasa de fracturas. En concreto, se ha demostrado que la proteína de soja reduce los niveles de los marcadores bioquímicos de resorción ósea y aumenta el factor de crecimiento similar a la insulina (una sustancia que se cree aumenta la formación ósea) (14).

Un estudio realizado en mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas demostró que se produce una estabilidad de la DMO o un aumento de la misma en la columna lumbar en las mujeres que consumieron proteínas de soja a dosis de 40g/día, que contienen de 80 a 90 mg al día de isoflavonas, en comparación con las mujeres que toman proteína de soja sin isoflavonas, u otro tipo de proteínas, en las cuales se producía una disminución de la DMO en la columna lumbar (15). También se ha realizado un ensayo randomizado, doble ciego y controlado con placebo de 12 meses de duración, comparando el THS y la genisteína (54 mg/d), y se demostró que ambos fueron eficaces para elevar la DMO en fémur y columna en 90 posmenopáusicas sanas (16).

En una revisión muy reciente, realizada por Messina y cols (17) respecto a estudios clínicos y epidemiológicos realizados sobre el tema, se han identificado 15 ensayos clínicos que examinaban los efectos de las isoflavonas o de la proteína de soja sobre la densidad mineral ósea. La mayoría de los ensayos realizados habían sido de un año o menos de duración e incluyeron un número de pacientes relativamente pequeño (menos de 30 por grupo). Se recoge algún estudio con resultados negativos, como el realizado con mujeres posmenopáusicas suplementadas con 150 mg de isoflavonas, 2 veces al día, durante 6 meses, y en el que no se lograron cambios significativos en la DMO en el calcáneo. El problema es que los estudios clínicos habitualmente se han realizado con un pequeño número de sujetos y suelen ser de corta duración y, por lo tanto, no pueden evaluar adecuadamente los beneficios sobre la calidad del hueso, ya que éste es un órgano de respuesta lenta. El tiempo que tarda un ciclo de remodelado humano es de 120 días. Idealmente, la evaluación de cualquier tratamiento sobre el hueso debería realizarse después de varios ciclos de remodelación. El recambio óseo también se puede evaluar más rápidamente con los marcadores bioquímicos, pero éstos son muy variables y requieren unos tamaños muestrales muy grandes. A pesar de ello, los resultados globales de esta revisión sugieren que las isoflavonas reducen la pérdida ósea en las mujeres posmenopáusicas recientes.

En las revisiones de Messina (17), McCue (18) y Weaver (19) podemos leer las referencias a numerosos trabajos en los que se obtienen con dosis de isoflavonas (entre 60 y 120 mg/día), de proteínas de soja suplementadas con isoflavonas (entre 25 y 40 g/día de aquéllas y 60 y 80 mg/día de éstas), o de ipriflavona (entre 37 y 150 mg/día) durante un mínimo de 6 meses, de forma sistemática, mayores y significativos descensos en las cifras de indicadores de reabsorción de hueso (piridolina y péptidos) e incremento de los marcadores de formación (fosfatasa alcalina, IGF-I y osteocalcina) en grupos experimentales de mujeres posmenopáusicas, respecto a los grupos placebo e incluso sobre grupos control recipiendarios sólo de estrógenos. En alguno de los ensayos también se encontraron mejorías en la DMO. Un reciente estudio de 2005, sobre 24.403 mujeres posmenopáusicas (20) ha mostrado que el consumo de soja o de isoflavonas reduce el riesgo de fracturas en mujeres de alto consumo, respecto a las de menor consumo.

En otro estudio de Potter y cols (21), la densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar aumentó significativamente en las mujeres que recibían 40 g al día de proteína aislada de soja (que contenía 2,25 mg de isoflavonas por gramo de proteína, es decir, unos 90 mg de isoflavonas/día) durante un tiempo de 6 meses. Existen muchos otros estudios similares y, en general, las mujeres perimenopáusicas que recibieron una dieta rica en isoflavonas experimentaron una atenuación de la pérdida ósea de la columna lumbar, mientras que las mujeres del grupo control presentaron una pérdida significativa de la DMO. Parece que el nivel mínimo de ingesta diaria de isoflavonas para que tengan actividad biológica es de 30 a 50 mg/día, y esta cantidad sólo se puede lograr incluyendo varios alimentos de soja a lo largo del día. La ingesta en el rango de 30 a 50 mg/día puede influir en los lípidos séricos, pero para que tenga influencia en el hueso se necesitan dosis más altas, de alrededor de 80-90 mg/día.

Los extractos de soja que contenían 80 mg al día de isoflavonas, aumentaron significativamente el contenido mineral óseo a nivel del trocánter en mujeres posmenopáusicas chinas (22), después de un año, pero únicamente en aquellas mujeres que tenían una masa inicial ósea baja. Por el contrario, Hsu y cols no encontraron cambios significativos en la DMO del calcáneo en las mujeres posmenopáusicas después de 6 meses de suplementación con isoflavonas a dosis de 150 mg al día (23). Este estudio es difícil de interpretar, ya que carece de un grupo control.

Más tarde se determinó el efecto sobre la DMO y los marcadores de recambio óseo de un suplemento de isoflavonas derivado del trébol rojo que contenía 26 mg de biochanina A, 16 mg de formononetina, 1 mg de genisteína y 0,5 mg de daidzeína, administrado durante 1 año, y en el que participaron 205 mujeres, con un diseño prospectivo, randomizado y doble ciego. La pérdida de DMO en la columna lumbar fue significativamente menor en las mujeres que tomaban el suplemento, y también aumentaron los niveles de los marcadores de formación ósea (24).

Se realizó en 2002 un estudio muy riguroso, ciego, aleatorio y controlado con dieta, en un grupo de 15 mujeres posmenopáusicas (25) que se han asignado al azar a comer una dieta basal fija, suplementada con proteína de soja sin isoflavonas, o bien una proteína de soja con isoflavonas, o con proteína de trigo y caseína durante 28 días. Los investigadores no pudieron detectar un mayor efecto de la soja con isoflavonas que el de la soja sin isoflavonas sobre el balance neto de calcio, el depósito en el hueso o la reabsorción, ni sobre la formación o resorción ósea (a partir de marcadores bioquímicos). En concreto, refieren un efecto negativo de la soja, pero, como los mismos autores comentan, "el estudio no puede excluir la posibilidad de que las isoflavonas de la soja mejoren el balance de calcio a dosis altas o que las isoflavonas de la soja sean más efectivas inmediatamente después de la menopausia cuando el recambio óseo es más intenso". Tampoco en la comparación entre el grupo con soja sin isoflavonas y el grupo tratado con dieta control se pudo detectar ninguna diferencia significativa en el balance neto de calcio, a pesar de que había una excreción urinaria de calcio menor que en la dieta con soja. Por lo tanto, parece lógico atribuir esta diferencia, aunque no sea significativa, a las diferencias en la composición de aminoácidos de la dieta. La proteína de soja aporta un 20% menos de aminoácidos que contienen sulfuro que la dieta rica en caseína, lo que se traduce en un 20% menos de excreción de sulfatos y una menor producción de ácido endógeno. Las consecuencias de una mayor producción de ácido son que, una vez filtrado por el glomérulo renal, el sulfato se liga al calcio y, por lo tanto, reduce su absorción tubular renal; por ello, cuanto menos sulfato, hay más capacidad de absorción del calcio y, por lo tanto, mejor es la retención de calcio en el hueso.

En conclusión, aunque la mayor parte de los estudios (20, 25, 26, 27, 28) muestran efectos positivos de las isoflavonas de la soja en la menopausia precoz, no todos son concluyentes. Estos resultados variables, además de la falta de conocimiento del mecanismo por el cual las isoflavonas afectan al hueso, dejan sin contestar definitivamente la relación entre las isoflavonas de la soja y la reabsorción ósea, y en concreto, sobre la tasa de fracturas (29). Por ello, son necesarios más estudios respecto al efecto de las isoflavonas sobre el metabolismo del calcio y del hueso, para determinar de forma concluyente si éste puede mejorar con las proteínas de soja o por las isoflavonas.

La diferencia en los resultados de los diversos estudios puede explicarse, además de por la diferente metodología empleada, por cuatro grupos de razones:

1. Etapas de la vida en las que no hacen efecto ninguno, en particular en las que la producción de estrógenos es suficiente (premenopáusicas).
2. Diferentes efectos de los preparados, las dosis o el tiempo de utilización que deberán suministrar cantidades equivalentes del producto.
3. Inducción de la producción de equol, que depende de la microflora intestinal individual.
4. Diversa adherencia a la dieta, en la que no pueden faltar vitamina D, proteínas, ni calcio y otros minerales.

La no congruencia de los resultados de los estudios y la falta de entendimiento en el mecanismo por el cual las isoflavonas afectan al hueso, dejan sin contestar de una forma incontrovertible la relación entre las isoflavonas de la soja y la reabsorción ósea. El problema es que los estudios clínicos con una muestra pequeña y de corta duración, no pueden evaluar adecuadamente los beneficios sobre la calidad del hueso, ya que éste es un órgano de respuesta lenta. El tiempo que tarda un ciclo de remodelado humano es de 120 días. Idealmente, la evaluación de cualquier tratamiento sobre el hueso debería realizarse después de varios ciclos de remodelación. El recambio óseo también se puede evaluar más rápidamente con los marcadores bioquímicos, pero éstos son muy variables y requieren unos tamaños muestrales muy grandes.

Son necesarios más estudios para afirmar más allá de toda duda los beneficios de la soja en la salud ósea; estas nuevas investigaciones, particularmente clínicas, deberían versar sobre el efecto de las isoflavonas en el metabolismo del calcio, para determinar si éste se beneficia por las proteínas de soja o por las isoflavonas, para aclarar las posibles interacciones, agonistas o antagonistas, de las diversas isoflavonas, su mecanismo de acción sobre el hueso y la dosis mínima recomendable.

Mientras tanto, la recomendación de su uso frente a la osteoporosis será la que hace la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo: "Los flavonoides son agentes antirreabsortivos con efecto positivo controvertido sobre la masa ósea. No hay datos, hasta el momento, de eficacia sobre fracturas" (3).

Bibliografía

1. Lafita J. Fisiología y patología ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 2003 26 (Sup 3): 7-15.
2. Rapado A. Dieta y osteoporosis. Osteoporosis. Una guía para profesionales de la salud. Monografía del Fondo editorial de la Fundación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades Metabólicas y Oseas. Madrid. 1997; pags 79-90.
3. Grupo de Trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis Postmenopáusica. Guía de Práctica Clínica. Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. Madrid. 2002
4. Gambrell R D Jr. The women's health initiative reports in perspective: facts or fallacies? *Climacteric*, 2004 Sep;7(3):225-8.
5. Speroff L. A clinician's review of the WHI-related literature. *Int J Fertil Womens Med*; . 2004 Nov-Dec, 49(6):252-67.
6. Writing Group for the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*, 2002; 288(3).
7. Seidl M M, Stewart D E. Alternative treatment for menopausal symptoms. *Can. Fam. Physician*, 1998; 44:1299-1308.
8. Weaver C M y Cheong J M K. Soy Isoflavones and Bone Health: The Relationship Is Still Unclear¹. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135 (5): 1243-7.
9. Xu L, Lu A, Zhao X, et al. Very low rates of hip fracture in Beijing, People's Republic of China the Beijing Osteoporosis Project. *Am J Epidemiol*, 1996; 144:901-907.
10. Setchell K D R. Soy Isoflavones—Benefits and Risks from Nature's Selective Estrogen Receptor Modulators (SERMs). *Journal of the American College of Nutrition*. 2001, Vol. 20, No. 5, 354S–362S.
11. Arjmandi B H, Birnbaum R, Goyal N V, et al. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr*, 1998; 68: 1364S-1368S.
12. Arjmandi B H, Getlinger M J, Goyal N V, et al. Role of soy protein with normal or reduced isoflavone content in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats. *Am J Clin Nutr*, 1998; 68:1358S-1363S.
13. Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, et al. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats. *J Nutr*, 2000; 130:1675-1681.
14. Wangen K E, Duncan A M, Merz-Demlow B E, et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85:3043-3048.
15. Alekel D L, Germain A S, Peterson C T, Hanson K B, Stewart J W, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000; 72:844-852.
16. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res*. 2002; 17:1904-1912.
17. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. . 2004 Nov; 7(6):649-58.
18. McCue P. y Shetty K. Health Benefits of Soy Isoflavonoids and Strategies for Enhancement: A Review. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2004; 44, 5; 361-367.
19. Weaver, C. M. y Cheong, J. M. K. Soy Isoflavones and Bone Health: The Relationship Is Still Unclear¹. *The Journal of Nutrition*, 2005; 135 (5): 1243-7.

20. Zhang X, Shu X, Li H, et al. Prospective Cohort Study of Soy Food Consumption and Risk of Bone Fracture Among Postmenopausal Women. *Arch Intern Med.* 2005; 165:1890-1895
21. Potter S M, Baum J A, Teng H, Stillman R J, Shay N F, Erdman J W Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(6 suppl):1375S-1379S.
22. Chen Y M, Ho S C, Lam S S, Ho S S, Woo J L. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab,* 2003; 88:4740-4747.
23. Hsu C S, Shen W W, Hsueh Y M, Yeh S L. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. *J Reprod Med,* 2001 Mar; 46(3):221-6.
24. Atkinson C, Compston J E, Day N E, Dowsett M, Bingham S A. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr,* 2004; 79:326-333.
25. Chiechi L M, Secreto G, D'Amore M, et al. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: the Menfis randomized trial. *Maturitas.* 2002; 42:295-300.
26. Scheiber M D, Liu J H, Subbiah M T, Rebar R W, Setchell K D. Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause,* 2001; 8:384-392.
27. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr,* 2002; 21:97-102.
28. Setchell K D, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr.* 2003; 78(suppl): 593S-609S.
29. Tham D, Gardner CD, Haskell WL. Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens: A Review of the Clinical, Epidemiological, and Mechanistic Evidence. *J Clin Endocrinol & Metabolism.* 1998 Jul;83(7):2223-35.

Soja y menopausia

El punto de vista del especialista en endocrinología y nutrición



Soja y menopausia

El punto de vista del especialista en endocrinología y nutrición

Pilar Riobó Serván

Jefe Asociado del Servicio de Endocrinología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Introducción

La menopausia se debe considerar como un evento normal en la vida de la mujer, y no una enfermedad. Es una etapa de transición caracterizada por la falta de las hormonas sexuales, y por ello se pueden agudizar algunos problemas de salud que son susceptibles de cuidados nutricionales específicos.

Con el aumento de la esperanza media de vida de las mujeres, actualmente la menopausia supone más de un tercio de toda la vida de la mujer. El tratamiento más habitual para los síntomas climatéricos solía ser, hace unos años, el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), aunque desde la publicación de los estudios *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS)* y *Women Health Initiative (WHI)* (1, 2, 3) su uso ha disminuido en los últimos años debido al temor hacia los posibles efectos secundarios a nivel cardiovascular y de mamas. Se denomina THS a la administración de estrógenos, con o sin gestágenos. Cuando hablamos de tratamiento combinado nos referimos a la toma de ambas hormonas, lo que es completamente necesario en mujeres que conservan su útero, ya que en estos casos la utilización de estrógeno solo aumentaría tremendamente el riesgo de cáncer de útero. Se estima que han utilizado THS entre el 20 y el 40% de las mujeres menopáusicas en el mundo occidental.

El recelo a los tratamientos farmacológicos ha hecho que muchas mujeres utilicen la medicina complementaria y alternativa (3, 4, 5, 6) para el alivio de sus síntomas perimenopáusicos, incluyendo no sólo ciertos alimentos funcionales, sino también suplementos dietéticos y hierbas medicinales (7).

Los resultados de los estudios epidemiológicos parecen indicar que la alta ingesta de productos de la soja en Asia es una de las razones de la baja prevalencia de síntomas menopáusicos en las mujeres asiáticas. Por ello, el consumo de soja se ha convertido en un alimento popular para tratar los sofocos menopáusicos (8). En un estudio realizado mediante encuesta telefónica en 886 mujeres de edad entre 45–66 años, el 22,9% habían utilizado soja y el 7,4% la utilizaban específicamente para los síntomas climatéricos (9).

Mecanismo de acción

La soja contiene fitoestrógenos, que son principalmente compuestos fenólicos en los que se incluyen las isoflavonas, los lignanos y los coumestanos. Los precursores de las isoflavonas se encuentran en la soja y otras legumbres, y en la alfalfa. Los precursores de los lignanos se encuentran en los cereales integrales, semillas, especialmente de lino, frutas vegetales y legumbres. Las bacterias intestinales convierten los lignanos de las plantas en lignanos mamíferos (enterolactona y enterodiol) y las isoflavonas en isoflavonas activas no conjugadas (genisteína, daidzeína, y equol).

Se cree que los fitoestrógenos tienen efectos estrogénicos y no-estrogénicos, dependiendo del nivel de hormonas circulantes y de la disponibilidad de receptores (10). Existen dos subtipos de receptores estrogénicos, alfa y beta ($ER\alpha$ y $ER\beta$), y los fitoestrógenos parece que tienen mayor afinidad por los $ER\beta$ (11, 12, 13). Esto puede explicar el efecto positivo sobre el sistema nervioso central, los vasos sanguíneos y el hueso, mientras que apenas tiene efecto sobre la mama y el tejido endometrial (14).

Evidencia científica

El objetivo de este capítulo es evaluar el beneficio de la soja en forma de alimento o en extractos purificados de isoflavonas para el tratamiento de los síntomas perimenopáusicos, realizando una revisión de 10 estudios científicos seleccionados por su calidad científica.

Murkies et al (15) han comparado los efectos de una dieta suplementada, bien con soja, bien con harina de trigo. En el estudio doble ciego se incluyeron 58 mujeres, durante 12 semanas. Las principales mediciones realizadas eran una escala de sofocos y una escala de graduación de los síntomas de la menopausia. A las 12 semanas, los sofocos habían disminuido significativamente en el grupo con soja (40%) y con trigo (25%) ($p < 0,001$ en ambos casos). La graduación de los síntomas menopáusicos disminuyó significativamente en ambos grupos ($p < 0,05$). No se produjeron diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos.

En otro estudio, se randomizaron 104 mujeres en un protocolo doble ciego y multicéntrico realizado por Albertazzi et al (16), a recibir proteína aislada de soja o placebo (caseína) durante 12 semanas. El objetivo primario era el cambio en el número medio de sofocos moderados o severos, incluyendo los nocturnos. Las mujeres que tomaban soja experimentaron una reducción del 26% (semana 3) y 33% (semana 4) en el número medio de sofocos, en comparación con el estudio basal. Estos resultados fueron significativamente mejores que el placebo en las semanas 4, 8 y 12.

Dalais evaluó en un estudio doble-cego y cruzado los efectos de la soja, la linaza o trigo, administrados en forma de pan (17). Se distribuyeron en dos grupos al azar 52 mujeres a los brazos de soja y trigo, o al grupo linaza y trigo. En cada uno de los grupos, las mujeres recibieron la dieta rica en fitoestrógenos o la dieta con trigo durante 12 semanas, seguida por un período de descanso de 4 semanas y posteriormente cambio a la otra dieta durante 12 semanas más. Se evaluaron los sofocos mediante el registro en un diario. Las mujeres que consumían soja, linaza y trigo presentaron una reducción en la frecuencia de sofocos a las 12 semanas, en comparación con la situación basal, del 22, 41% y 51%, respectivamente. No se realizaron comparaciones entre los grupos.

Washburn y cols investigaron el efecto de la suplementación con proteína de soja sobre los síntomas climatéricos (18) en un estudio con diseño cruzado y doble ciego; 51 mujeres se asignaron de forma randomizada a una de 3 dietas durante períodos de 6 semanas y posteriormente se distribuyeron en dos grupos al azar a las 2 intervenciones restantes. Los tratamientos activos eran proteína de soja diariamente, bien en una dosis o dividida en 2 dosis. El tratamiento placebo era carbohidratos complejos en una dosis o dividido en 2 dosis. Las mediciones realizadas eran un diario de síntomas, un cuestionario de calidad de vida y la escala de Likert para los síntomas estrogénicos, salud general, alteraciones del sueño y síntomas gastrointestinales. Ambos grupos con soja presentaron una mejoría respecto al placebo, pero sólo la dosis dividida de soja logró resultados estadísticamente significativos para la puntuación de síntomas estrogénicos y la graduación de severidad de los sofocos.

Upmalis et al (19) investigaron la mejoría de los síntomas vasomotores con unos comprimidos con extracto de soja, en 177 mujeres. En un estudio doble ciego y multicéntrico, las mujeres se distribuyeron en dos grupos al azar a recibir un extracto de isoflavonas de soja o placebo durante 12 semanas y se observaron los síntomas vasomotores en un diario de registro. Se observó una tendencia a la disminución en la incidencia y severidad de los sofocos en el grupo con soja, en comparación con el grupo control, a partir de las 2 semanas, que se describió como que "se acercaba a la significación" ($p=0,08$). Las diferencias entre ambos grupos eran estadísticamente significativas a las 6 semanas.

En un estudio doble ciego realizado por Kotsopoulos et al, se distribuyeron en dos grupos al azar 94 mujeres a recibir una bebida de soja dos veces al día o una bebida placebo idéntica con caseína, durante 1 semana placebo (20). Se administró un cuestionario validado sobre los síntomas climatéricos en situación basal y a los 3 meses de tratamiento. Se encontró que la suplementación con soja no alteraba significativamente la puntuación en la escala de síntomas, en comparación con placebo.

En un estudio en el que se investigó la proteína de soja rica en isoflavonas (IR) y pobre en isoflavonas (IP), realizado por St Germain et al, no se encontró una reducción en los síntomas climatéricos (21). En este estudio doble ciego, de 24 semanas de duración, 69 mujeres se distribuyeron en dos grupos al azar a una dieta IR, a otra dieta IP, o a una dieta control con trigo. Se utilizó un índice menopáusico para evaluar, entre otros síntomas, los sofocos y los sudores nocturnos, en situación basal y a las semanas 12 y 24. Se produjo una disminución significativa en los sofocos durante el día y la noche en todos los grupos de tratamiento, pero no hubo diferencias entre los grupos con respecto a los síntomas vasomotores. Los autores concluyen que ni la dieta IR ni la IP son más útiles para los síntomas climatéricos que el placebo.

En un estudio doble ciego de Knight et al, no se encontraron beneficios para los síntomas climatéricos con un suplemento en polvo de proteína de soja (22). Se distribuyeron en dos grupos al azar 28 mujeres a recibir una bebida dietética que contenía isoflavonas o una preparación isocalórica sin isoflavonas, durante un período de 12 semanas. No se observaron diferencias en la incidencia de sofocos ni en la escala *Greene Climacteric* entre los grupos.

Se distribuyeron en dos grupos al azar 80 mujeres a recibir cápsulas de soja o placebo (caseína), 3 veces al día durante 16 semanas, en un estudio doble ciego realizado por Han et al (23). Se utilizó el índice Kupperman en el momento basal y después de 4 meses de tratamiento para evaluar los síntomas climatéricos. Se observó una disminución significativa en el índice con soja, en comparación con placebo.

En el estudio de Drapier Faure et al (24) se distribuyeron en dos grupos al azar un total de 75 pacientes a recibir un extracto de isoflavonas de soja o placebo durante 4 meses. Durante todo el período de estudio, cada participante rellenaba un diario especial para evaluar el número de sofocos moderados a severos, incluyendo los nocturnos. Los abandonos del estudio hicieron que el análisis estadístico fuera difícil. En la semana 16, las pacientes que tomaban el extracto de soja, presentaron una reducción del 61% en los sofocos durante el día, *versus* una reducción del 21% con placebo, aunque este dato no fue estadísticamente significativo utilizando un análisis por protocolo. En un análisis separado se obtuvo una reducción de los sofocos en las mujeres "respondedoras" (definidas como las pacientes cuyos sofocos disminuían al menos el 50% al final del período de tratamiento) del 65,8% en el grupo con extracto de soja y del 34,2% en el grupo placebo.

Comentarios sobre la evidencia científica

Los acontecimientos adversos en los estudios son escasos. Los más frecuentes en los estudios que los mencionan son las alteraciones gastrointestinales, como náuseas, estreñimiento y problemas de palatabilidad/tolerancia. Generalmente, había la misma frecuencia de acontecimientos adversos en ambos grupos, con soja y control.

En resumen, en cuatro de los estudios analizados existe evidencia positiva y en los seis restantes ésta no se observa, aunque uno de ellos mostraba una tendencia positiva. En el estudio de Washburn (18), sólo el grupo que recibía la dosis dividida en 2 tomas presentó una mejoría significativa de los síntomas perimenopáusicos. En el estudio de Drapier Faure (24), el elevado número de abandonos, que fueron 6 (15%) en el grupo con soja, 4 (10%) de ellos debidos a la ineficacia del tratamiento, y 14 (39%) en el grupo placebo, 11 (28%) por ineficacia del tratamiento, resultaron en una prometedora, pero no significativa, reducción de los sofocos con la soja. Sin embargo, con un análisis con intención de tratar y con un sub-análisis de las mujeres "respondedoras", se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tratados con soja y placebo.

En cuanto a la disparidad de los resultados obtenidos con la soja para el control de los síntomas climatéricos, se ha achacado a la diferencia en la edad de las mujeres participantes; es decir, parece posible que los estudios con resultados negativos tendían a incluir a mujeres de mayor edad. Sin embargo, esta revisión no apoya esta hipótesis, ya que sólo 2 de los estudios negativos incluían a mujeres de edad avanzada. La división de la dosis en 2 tomas se piensa que es una de las formas más ventajosas de administrar las isoflavonas en cuanto a la bio-disponibilidad: sin embargo, esto no parece que se correlacione con el éxito del estudio. Aunque la edad de las mujeres participantes no parece ser un factor *per se*, sí que parece que las mujeres con los síntomas vasomotores más severos serían las que más se beneficiarían de la suplementación con isoflavonas. Es más, 2 de los estudios positivos, establecían como criterio de inclusión 7 o más episodios de sofocos severos al día. Parece lógico asumir que un producto estrogénico débil tendría más efecto en las mujeres con síntomas más severos (25, 26, 27).

También parece que tiene bastante influencia la situación perimenopáusica de las mujeres participantes (menopausia reciente o ya hace algún tiempo), y la dosis de soja. Sin embargo, todos los estudios eran de alta calidad científica.

Otro punto de discusión es la importancia del perfil del extracto de isoflavonas, ya que se piensa que genisteína y daidzeína son las isoflavonas más activas. Desgraciadamente, la gran mayoría de los estudios no describen la composición exacta de la soja que utilizan. Además, la mayoría de los estudios no han evaluado de forma independiente la calidad del producto utilizado, ni han evaluado la biodisponibilidad del contenido en isoflavonas. Es más, se sabe que existe una gran variabilidad en cuanto al metabolismo de las isoflavonas por los diferentes sujetos individuales (28). Globalmente, estos factores resultan en un efecto difícil de cuantificar sobre la eficacia de la soja para la mejoría de los síntomas climatéricos.

Lo que parece estar claro es que la soja no tiene problemas serios de seguridad. Los más frecuentes acontecimientos adversos en estos estudios fueron los problemas gastro-intestinales. Únicamente se han observado algunos casos excepcionales de alergia a la soja. La posibilidad de que la soja tenga un efecto estrogénico nocivo sobre el tejido mamario y del endometrio, no parece que se mantenga con los estudios *in vitro*. Sin embargo, los períodos de tratamiento son cortos (6–24 semanas). Los riesgos del tratamiento a largo plazo con la soja son desconocidos, aunque los datos epidemiológicos no parecen indicar que se produzcan efectos negativos serios a largo plazo.

Conclusión final

En conclusión, hay ciertas evidencias que demuestran el beneficio de la soja para los síntomas menopáusicos. Por lo tanto, parece que merece la pena valorar la posibilidad de utilizar la soja para disminuir o aliviar los síntomas climatéricos. Tampoco se conoce exactamente la dosis más adecuada, variable en cuanto a la dosis de isoflavonas, entre 34 y 134,4 mg. Se necesitarían más estudios, en los que sería útil emplear criterios de inclusión más estrictos en cuanto a la severidad y frecuencia de los sofocos. Finalmente, con la evidencia disponible en estos momentos, no parece existir ningún problema de seguridad.

Bibliografía

1. Gambrell R D Jr. The women's health initiative reports in perspective: facts or fallacies? *Climacteric*. 2004 Sep;7(3):225-8.
2. Speroff L. A clinician's review of the WHI-related literature. *Int J Fertil Womens Med*. 2004 Nov-Dec;49(6):252-67.
3. Writing Group for the Women's Health Initiative Randomised Controlled Trial. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288(3).
4. Seidl MM, Stewart DE. Alternative treatment for menopausal symptoms. *Can. Fam. Physician*. 1998;44:1299-1308.
5. Mantyranta T, Hemminki E, Kangas I, Topo P, Uutela A. Alternative drug use for the climacteric in Finland. *Maturitas*. 1997;27:5-11.
6. Kam I, Dennehy C, Tsourounis C. Evaluation of dietary supplement use in menopause. *Altern. Ther. Health Med*. 2001;7(3):S17-S18.
7. Huntley A L. Complementary therapies for the relief of menopausal symptoms. *Focus Altern. Complement Ther*. 2002;7(20):121-125.
8. Anderson J J B, Anthony M S, Cline J M, Washburn S A. Health potential of soy isoflavones for menopausal women. *Public Health Nutr*. 1999;2(4):489-504.
9. Newton K M B D, Keenan N L, Anderson L A, LaCroix A Z. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population based survey. *Obstet. Gynecol*. 2002;100:18-25.
10. Brezinski A, Debi A. Phytoestrogens: the 'natural' selective estrogen receptor modulators?. *Eur. J. Obstet. Gynecol*. 1999;85:47-51.

11. Kuiper G G J M, Lemmen J G, Carlsson B, Corton J C, Safe S H, Wan der Saag P T, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with the estrogen receptor β . *Endocrinology*. 1998;139(10):4252-4263.
12. Petersen DN, Tkalcevic GT, Koza-Taylor PH, Turi TG, Brown TA. Identification of the estrogen receptor beta 2, a functional variant of estrogen receptor beta expressed in normal rat tissues. *Endocrinology*. 1998;337:1082-1092.
13. Cassidy A. Potential tissue selectivity of dietary phytoestrogens and estrogens. *Curr. Opin. Lipid*. 1999;10:47-52.
14. Duncan A M, Underhill K E, Xu X, Lavelleur J, Phipps W R, Kurzer M S. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 1999;84(10):3479-3484.
15. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: effect of soy and wheat. *Maturitas*. 1995;21:189-195.
16. Albertazzi P, Pansini F, Bottazzi M, Bonaccorsi G, de Aloysio D, Morton M S. Dietary soy supplementation and phytoestrogen levels. *Obstet. Gynecol*. 1999;94(2):229-231.
17. Dalais F S, Rice G E, Wahlquist M L, Grehan M, Murkies A L, Medley G, et al. Effects of dietary phytoestrogens on postmenopausal women. *Climacteric*. 1998;1:124-129.
18. Washburn S, Burke G L, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*. 1999;6(1):7-13.
19. Upmalis D H, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone F L, Lamia C A. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multi-center, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause*. 2000;7(4):236-242.
20. Kotsopoulos D, Dalais F S, Liang Y L, McGrath B P, Teede H J. The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric*. 2002;3:161-167.
21. St Germain A, Peterson C T, Robinson J G, Alekel D L. Isoflavone-rich and isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause*. 2001;8(1):17-26.
22. Knight D C, Howes J B, Eden J A, Howes L G. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric*. 2001;4:13-18.
23. Han K K, Soares J M, Haidar M A, Rodrigues de Lima G, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol*. 2002;99:389-394.
24. Drapier Faure E, Chantre P, Mares P. Extract of a standardized soy extract on hot flushes: a multi-centre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002;9(5):329-334.
25. Baber R J, Templeman C, Morton T, Kelly G E, West L. Randomised placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*. 1999;2:85-92.
26. Knight D C, Howes J B, Eden J A. The effects of Promensil™ an isoflavone extract on menopausal symptoms. *Climacteric*. 1999;2:79-84.
27. van der Weijer P H M, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil®) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*. 2002;42:187-193.
28. Setchel K D R, Borriello S P, Hulme P, Kirk D N, Axelson M. Non-steroidal estrogens of dietary origin: a possible role in gut hormone metabolism. *Am. J. Clin. Nutr*. 1984;40:569-578.

Soja y cáncer



Soja y cáncer

Pilar Riobó Serván

Jefe Asociado del Servicio de Endocrinología. Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Francisco Javier Yuste Grijalba

Jefe de Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Universitario Ramón y Cajal.
Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Medicina

Introducción: generalidades sobre el cáncer (1)

Las bajas tasas de cáncer de próstata y mama en Japón y China, consumidores habituales de soja, han fundamentado diversas investigaciones *in vitro* e *in vivo*, sobre los efectos preventivos de ésta en aquéllos, apoyándose también en sus efectos estrogénicos. Revisaremos en este capítulo el fundamento fisiopatológico de estas investigaciones, los resultados obtenidos y su posible utilización práctica.

Dos son los elementos esenciales definitorios del cáncer: su crecimiento autónomo y su capacidad de invadir tejidos y colonizar lugares a distancia (metastatizar). El primero de esos elementos es propiedad de todas las neoplasias o nuevos crecimientos; si existe invasión, la neoplasia es maligna y la denominamos cáncer.

Así pues, el cáncer es una enfermedad que se caracteriza por una división y crecimiento descontrolado de las células. Las células del organismo viven en un proceso continuo de división, reproducción, muerte y sustitución. Normalmente, esto sucede de forma muy ordenada, pero en ocasiones una sola célula experimenta un cambio y empieza un proceso de crecimiento incontrolado, que lleva a la producción de otras células anormales que poseen la capacidad de invadir el órgano donde se originaron, de viajar por la sangre y el líquido linfático hasta otros órganos más alejados y crecer en ellos.

El proceso del cáncer ('carcinogénesis') consta de 3 etapas: iniciación, promoción y progresión. La primera fase comienza cuando los agentes cancerígenos actúan sobre la célula, alterando su material genético (mutación). Una primera mutación no es suficiente para que se genere un cáncer, pero es el comienzo del proceso.

La condición indispensable es que la célula alterada sea capaz de dividirse. Como resultado, las células dañadas comienzan a multiplicarse a una velocidad mayor de la normal, transmitiendo a sus descendientes la mutación –fase de iniciación tumoral–; si sobre estas células iniciadas actúan los agentes carcinógenos de nuevo y de forma repetida, la multiplicación celular es más rápida, aumentando la probabilidad de que se produzcan nuevas mutaciones –fase de promoción–. Las células iniciadas y promocionadas sufren nuevas mutaciones y se hacen más anárquicas en su crecimiento y comportamiento, adquiriendo capacidad de invasión y de originar las metástasis –fase de progresión–. En esta etapa final es esencial el desarrollo de vasos sanguíneos (angiogénesis), pues los cánceres necesitan crear sus propios vasos para recibir oxígeno y nutrientes para sobrevivir.

Por tanto, para que se produzca un cáncer es necesario que de forma acumulativa y continuada se produzcan alteraciones celulares durante un largo período de tiempo en el que actúan los agentes cancerígenos, que en su mayor parte (75-80%) son agentes externos y, por tanto, modificables. El resto puede ser debido a mutaciones espontáneas de los genes. Existe una fuente intrínseca de mutaciones: los errores de la propia célula, alteraciones que su propia maquinaria química comete, especialmente durante el proceso de replicación del ADN y la división celular. Con la edad aumenta la probabilidad de que aparezcan estas mutaciones como consecuencia del desgaste intrínseco del proceso (2).

La producción del cáncer (2)

Prácticamente todos los cánceres se originan a partir de una única célula, debido a alteraciones en el ADN que provocan una proliferación celular incontrolada cuyo final es una mutación como consecuencia de errores aleatorios de repetición, exposición a carcinógenos o defectos en los procesos de reparación. La mayoría de los cánceres son genéticos, lo cual no quiere decir hereditarios, por cuanto las células se vuelven malignas, bien por la sobreactivación de un gen que promueve su división, por la pérdida de función de un gen que frena su crecimiento o por los defectos en los genes de reparación del ADN.

El cáncer es la consecuencia de mutaciones que producen la expresión anormal de un número reducido de nuestros genes: los oncogenes, los genes supresores de tumores y los genes de reparación del DNA.

Como es lógico, nuestras células no tienen normalmente genes inductores de cáncer. Los oncogenes son, en realidad, formas mutadas de genes normales (los proto-oncogenes). Es al mutar éstos, y originar proteínas con función alterada que estimulan el crecimiento o la invasividad celular, cuando se convierten en oncogenes. La mera expresión excesivamente elevada de la proteína normal codificada por un proto-oncogén es suficiente para inducir transformación celular. Se dice que los oncogenes son las formas "activadas" de los proto-oncogenes, consecuencia de mutaciones que causan una "ganancia de función", es decir, un efecto biológico distinto del que tienen los proto-oncogenes. Así, el término proto-oncogenes debiera reservarse a los genes normales, y el de oncogenes, a las formas mutadas de los mismos.

El segundo grupo lo constituyen los llamados genes supresores de tumores, cuya función normal es controlar el ciclo de división celular, evitando el crecimiento excesivo, o el mantenimiento de las características que especifican la localización de las células en un lugar determinado. Estos genes inducen la aparición de cánceres cuando al mutar dejan de expresarse (por delección) o producen una proteína no funcional. Simplificadamente dicho, los proto-oncogenes dan lugar a los componentes del ciclo de división que favorecen ("empujan") su funcionamiento y, por tanto, la multiplicación celular, mientras que los genes supresores, antioncogenes, originan proteínas que tienden a mantener bloqueado ("frenan") dicho ciclo. La velocidad de crecimiento de una célula en cada momento es el resultado de la acción simultánea de los productos de ambos tipos de genes. Es claro que tanto una producción excesiva o anormal de las proteínas codificadas por los oncogenes como una limitada, anormal o nula expresión de los productos de los genes supresores puede originar un crecimiento celular descontrolado.

Entre los antioncogenes más estudiados se encuentran el p53 y el Rb. El p53 está implicado en el control del ciclo celular; ante la presencia de daños en el ADN, bloquea el proceso de división celular hasta tanto la maquinaria de reparación sea capaz de corregir los daños y la célula pueda replicarse sin errores tras desbloquearse el proceso de división. El producto del gen Rb mantiene secuestrado el factor de la transcripción E2F y, por tanto, arresta el ciclo celular en la fase G1. En el caso de que el daño no pueda ser reparado, entonces la célula activa un proceso de suicidio celular programado o apoptosis, que elimina la célula dañada y de esta forma evita que ésta transmita los errores genéticos a su descendencia.

Al ser las alteraciones en el ADN la causa del cáncer, los genes que codifican proteínas responsables de reparar dichas alteraciones, los llamados genes de reparación del ADN, tienen un papel fundamental en su producción. Su mal funcionamiento o mutación conduce a que las mutaciones que se producen en todos los genes, incluidos naturalmente los oncogenes y genes supresores, no sean adecuadamente corregidas y se acumulen rápidamente.

También existen genes de susceptibilidad al cáncer, cuya mutación no es responsable de la aparición de cánceres, pero sí de la susceptibilidad a desarrollarlos. Éstos se llaman genes de susceptibilidad. Han sido hasta ahora poco estudiados, pero su importancia parece cada vez mayor para explicar diferencias en la incidencia de cánceres en la población. Así, hechos como el desarrollo de cáncer de pulmón en no fumadores o la resistencia a padecerlo por algunos grandes fumadores pueden explicarse por la expresión de distintas formas de moléculas como los citocromos P450, implicadas en la conversión de los productos procarcinogénicos presentes en el tabaco en carcinógenos activos, o en la velocidad y eficacia de eliminación de carcinógenos en el hígado. Los genes de susceptibilidad dan lugar a proteínas que modifican la capacidad de los carcinógenos para producir mutaciones en los genes de nuestras células o que modulan la sensibilidad o reparación de dicho daño genético (antioxidantes...).

Para que se produzca un cáncer deben producirse mutaciones en varias vías: afectación del punto de control G1 del ciclo, evitación de la apoptosis por mutaciones en la vía de p53, expresión de telomerasa, sobreexpresión de los factores de crecimiento y sus receptores, activación del protooncogén Ras. A medida que los tumores progresan, adquieren capacidad para hacer llegar protestas que les ayudan a superar las barreras locales, de modo que pueden metastatizar. En determinadas etapas de la progresión tiene lugar la producción de factores que permiten la neovascularización para suministrar nutrientes al tumor en crecimiento.

Soja, isoflavonas y cáncer (3)

Lo prometedor de los datos epidemiológicos y de algunos estudios *in vitro* han motivado que el Instituto Nacional del Cáncer americano permitiese iniciar varios estudios clínicos valorando la acción de la soja y las isoflavonas en los cánceres de mama y próstata, uno de los cuales, sobre prevención del cáncer de próstata, se encuentra en fase III (randomizados, enmascarados en poblaciones amplias), dos, sobre prevención del cáncer de mama y próstata, en fase II (eficacia en poblaciones de alto riesgo) y tres, en fase I (seguridad y toxicidad), dos sobre mama y uno sobre próstata.

Los estudios epidemiológicos, en especial los publicados en Japón, señalan la relación inversa entre el consumo de soja y sus componentes con las tasas de mortalidad y morbilidad por cáncer de mama, próstata y colon, con particular relevancia en los tumores hormono-dependientes. La rotundidad de los datos, confirmados por numerosos estudios, compensa los posibles sesgos y factores de confusión, apoyando de hecho el paso desde la epidemiología a los estudios experimentales.

En estudios de laboratorio, se ha visto que las isoflavonas pueden inhibir efectivamente el crecimiento de la célula cancerosa de mama y próstata a concentraciones altas, que normalmente no se alcanzan con el consumo dietético. En modelos animales de experimentación, se ha demostrado que la administración de productos de soja produjo una disminución en la incidencia o la multiplicación de cáncer de mama, próstata, hígado, esófago y pulmón.

Las isoflavonas a concentraciones dietéticas (niveles alcanzados en el organismo después del consumo en la dieta) protegen las células de la mama y de la próstata del daño al ADN inducido por ciertos compuestos sin causar daño ellas mismas, es decir, que las isoflavonas podrían ayudar a la protección del material genético de las células contra los compuestos cancerígenos, si bien gran parte de los efectos inhibitorios sobre el desarrollo de tumores se ha obtenido con dosis muy altas de fitoestrógenos, no comparables con las que pueden obtenerse a través de la dieta.

Las isoflavonas han manifestado capacidad preventiva respecto al cáncer, tanto por su actividad estrogénica, lo que las hace potencialmente útiles en procesos estrógeno-dependientes, como por mecanismos no hormonales. Los mecanismos encontrados para estas últimas acciones se pueden agrupar en cuatro: inhibición de las ADN isomerasas; supresión de la angiogénesis; inhibición de la inducción a diferenciación en líneas celulares de cáncer; y reducción del equilibrio supervivencia-apoptosis.

Estudios centrados de modo específico en la genisteína afirman que ésta sería el principal anticancerígeno de la soja por sus propiedades antioxidantes y como inhibidor de las proteínas tirosina cinasas. El hecho de que la genisteína pueda actuar más como un SERMs que como un estrógeno, apoya el planteamiento de que los alimentos con soja o suplementos de isoflavonas pueden ser beneficiosos en la prevención del cáncer.

La mayor parte de las investigaciones se ha centrado sobre los cánceres de mama y próstata, debido a los datos ofrecidos por la epidemiología, que señala bajas tasas de mortalidad para estos tumores en Asia, sin desechar los efectos anticancerosos antiestrogénicos en condiciones experimentales, que marcan un mecanismo posible para la protección contra las neoplasias hormono-dependientes, de tal modo que los efectos anticancerígenos de la soja puede que no estén limitados a estas dos formas de cáncer a los que, en todo caso, limitaremos nuestro estudio, por estar mucho más fundamentados.

Cáncer de mama (4, 5)

La incidencia del cáncer de mama en mujeres asiáticas es entre 30 y 50% menor que en las occidentales, dato que sugiere una relación inversa entre el consumo de soja, propio de las poblaciones orientales, y el cáncer de mama, confirmada por el estudio Shanghai de cáncer de mama en mujeres residentes en esa ciudad que fueron diagnosticadas en un período de dos años; el estudio demostró una fuerte asociación inversa entre el consumo de alimentos de soja durante la adolescencia y el riesgo de cáncer de mama en la vida adulta. Apoyando lo anterior, varios estudios concluyen que el consumo de soja en las edades tempranas de la vida reduce sustancialmente el riesgo de cáncer de mama en etapas tardías, en particular un caso-control en población china sobre 1.500 casos y 1.500 controles: las mujeres que consumieron como promedio aproximadamente 11 g diarios de proteína de soja entre las edades de 13 y 15 años desarrollaron un 50% menos cáncer de mama, comparadas con mujeres que consumieron poca soja durante la adolescencia. La ingestión temprana de soja parece ser la clave de la protección.

También los experimentos en modelos animales encuentran que añadir soja o isoflavonas a una dieta estándar de laboratorio disminuye la carcinogénesis de los tumores mamarios inducidos por nitrosoureas o por fenilpirimazol en un 25-50% y el crecimiento tumoral en roedores en los que se implantan células de cáncer de mama. Investigadores de la Universidad de Alabama han demostrado que la exposición de las ratas a la genisteína a través de la dieta o mediante inyección durante períodos tan breves como una semana, durante la etapa perinatal o prepuberal, reduce el cáncer de mama inducido químicamente en tanto como un 50% durante la etapa adulta. Estos mismos investigadores han demostrado que la genisteína inhibe el cáncer mamario al administrársela a animales adultos cuando se les administró por primera vez cuando eran jóvenes. La proteína de soja parece tener un efecto similar al de la genisteína aislada. El equol producido por las bacterias intestinales desde la dazceína, se liga a los receptores estrogénicos, haciendo labores estrogénicas y anticancerígenas.

Sin embargo, los estudios clínicos a corto plazo que han examinado el impacto de las isoflavonas sobre los marcadores de riesgo de cáncer de mama, tales como los niveles hormonales séricos, la densidad del tejido mamario, aspirados de secreción líquida por el pezón, y los niveles de pS2, han producido resultados contradictorios, aunque esperanzadores.

Un aspecto no aclarado definitivamente es la interferencia de tamoxifeno e isoflavonas: algunos estudios señalan una reducción menor de la carcinogénesis cuando se asocian tamoxifeno e isoflavonas, frente a las dudas de su interferencia. Las isoflavonas solas y el tamoxifeno solo obtienen resultados significativamente más bajos en experimentos con animales, en especial, en ovariectomizadas. Estas experiencias no se han confirmado en enfermas.

Como no todos los estudios coinciden en los resultados favorables, en particular cuando su diseño es prospectivo, enmascarado y randomizado de acuerdo con la revisión de Messina, los investigadores, más que optimistas, son prudentes y recomiendan estudiar con más profundidad la capacidad protectora de las isoflavonas y profundizar en sus mecanismos de acción.

Cáncer de próstata (6)

Partiendo de estudios epidemiológicos retrospectivos que asocian una baja mortalidad por cáncer de próstata con el consumo de soja en Japón (1988), confirmados por estudios prospectivos (19 años) en consumidores de soja más de 5 veces en semana, se abrieron paso numerosas investigaciones epidemiológicas y clínicas sobre este asunto que, pese a la disparidad de los resultados, llevaron a la Sociedad Norteamericana de Cáncer a aconsejar el consumo de alimentos elaborados con soja como uno de los pasos para reducir el riesgo de cáncer de próstata.

El Grupo de Estudio del Consejo Internacional de la Salud de la Próstata concluyó que las isoflavonas retrasan la progresión del cáncer de próstata latente, la forma clínicamente irrelevante de esta enfermedad, hacia las formas más avanzadas y agresivas del cáncer de próstata. Ya que el cáncer de próstata es mayormente una enfermedad de sujetos adultos, y los tumores de próstata son generalmente de lento crecimiento, retrasar la aparición del tumor y/o enlentecer el crecimiento del tumor, aunque sea ligeramente, pueden tener un impacto profundo sobre la mortalidad por cáncer de próstata.

Los estudios epidemiológicos que examinaron el impacto del consumo de soja sobre el riesgo de cáncer de próstata tienen errores metodológicamente importantes, porque no fueron diseñados primariamente para observar la relación entre el consumo de soja y el riesgo de cáncer de próstata. Dos estudios prospectivos, uno sobre japoneses en Hawaii, y otro a Adventistas del Séptimo Día, en California, encontraron que el consumo de aproximadamente 1-2 porciones diarias de soja, tofu en el primero y leche de soja en el segundo, se asoció con una reducción en 65-70% del riesgo de desarrollar cáncer de próstata. Un estudio caso control en chinos encontró una OR para el cáncer de próstata en hombres consumidores de 0,51. Estos resultados son de altísimo interés.

La mayor parte de los estudios en animales han demostrado que la proteína de soja rica en isoflavonas y las isoflavonas aisladas inhiben significativamente el cáncer de próstata inducido químicamente y el cáncer iniciado por la implantación de células de cáncer de próstata.

Varios estudios han examinado el impacto, tanto de la soja como de las isoflavonas, sobre los niveles séricos del Antígeno Prostático Específico (PSA, en inglés), indicador del cáncer de próstata. Sólo uno de ellos sobre 41 pacientes vio un descenso significativo en las cifras después de consumir 120 mg diarios de isoflavonas aisladas, resultados alentadores por cuanto en éste no se esperaba ningún efecto.

Los mecanismos por los que la soja puede disminuir el riesgo del cáncer de próstata son todavía oscuros. Algunos ensayos clínicos a corto plazo han examinado el impacto de la soja sobre los niveles séricos de testosterona, pero (a excepción de uno de ellos) no se ha observado ningún efecto. En este único estudio, los niveles séricos de testosterona disminuyeron, pero sólo en un 6%; es más, los resultados fueron comparables con los valores basales, pero no con los cambios en el grupo control. Existen muchos mecanismos no-hormonales potenciales por los cuales la soja puede reducir el riesgo de cáncer de próstata (7).

Los isoflavonoides bloquean la formación de PSA mediante el inhibidor de Bowman Birk (BBI) y reducen los niveles de estradiol y testosterona actuando sobre el receptor beta. Otros mecanismos de acción que se han sugerido son: inducción de la vía de p21 a p53, la inhibición del factor de crecimiento epidérmico de autofosforilización, inhibición de las proteasas, tirosincinasas y de la angiogénesis, todo ello observado *in vitro*. También hemos de tener en cuenta sus acciones antioxidantes.

En varios trabajos se encuentran diferencias significativas tanto en cánceres diagnosticados en etapas tempranas, como en intervenidos de prostatectomía radical por cáncer consumidores de dosis altas de isoflavonas en lo referente a *ratio* PSA libre/total y andrógenos libres respecto a grupos placebo no consumidores.

A pesar de la conveniencia de realizar más estudios, hay datos suficientes para recomendar el uso de soja en la alimentación de los varones para favorecer su salud prostática y apoyar la continuación de las investigaciones (8).

Aplicaciones analgésicas de la soja

La soja, que ha demostrado su utilidad para prevenir distintos tipos de cáncer, problemas cardiovasculares, osteoporosis, también se ha mostrado eficaz para tratar los sofocos y las molestias de la etapa menopáusica, por ello actualmente se están desarrollando trabajos para comprobar la eficacia de la soja y sus derivados como analgésico o coadyuvante de otros analgésicos, especialmente en dolores ginecológicos (8, 9).

La sensación de dolor que se experimenta, llega al SNC por dos vías: 1) un sistema sensorial discriminativo que conduce la capacidad para analizar la naturaleza, localización, intensidad y duración de la estimulación nociceptiva dependiente de un sistema lateral filogenéticamente reciente, y 2) un componente afectivo-emocional que da amplitud a la sensación desagradable del dolor, dependiente de un sistema medial filogenéticamente más antiguo y primitivo. Estas dos vías están en paralelo, siguiendo la vía clásica espinotalámica de tres neuronas (la primera situada en el ganglio de la raíz posterior; la segunda en el asta posterior de la médula; y la tercera, en el tálamo). Además, existen aferencias desde la médula espinal a las áreas que mediatizan el dolor del tronco cerebral, circuitos locales de modulación en la médula espinal y vías descendentes desde la corteza, hipotálamo y tronco cerebral hasta la médula espinal.

El dolor, como cualquier tipo de sensibilidad de carácter consciente, requiere para su percepción una serie de estructuras anatómicas:

- Receptores que capten los estímulos nociceptivos provenientes de cualquier parte del organismo.
- Fibras nerviosas que vehiculicen la sensación nociceptiva hasta el asta posterior de la médula (cabe apuntar que las raíces anteriores también contienen fibras amielínicas y fibras poco mielinizadas responsables de la transmisión nociceptiva).
- Asta posterior medular donde se establecen las oportunas conexiones y relevos entre las fibras nerviosas aferentes periféricas y las vías de conducción central ascendente.
- Fascículos ascendentes que conduzcan la sensación nociceptiva desde el asta posterior medular hasta los centros superiores supraespinales.
- Áreas cerebrales que permitan la integración de la sensación nociceptiva como dolor.

Los nociceptores son receptores que detectan la lesión tisular que resulta de una agresión física o química. Estos receptores carecen de una estructura anatómica definida y parecen asociados con terminaciones nerviosas libres de las fibras A- δ y C, fundamentalmente. Las dos clases funcionales de nociceptores más frecuentes son los nociceptores polimodales (asociados a fibras C) y los nociceptores mecánicos (asociados fundamentalmente a fibras A- δ y a fibras A- β en menor proporción).

El estímulo lesivo puede actuar directamente sobre el nociceptor, o hacerlo a través de la liberación de mediadoras que, a su vez, actúen sobre la terminación nerviosa. Entre los mediadores se encuentran los eicosanoides (prostaglandina E2, prostaciclina...), las purinas, las indolaminas, los péptidos (sustancia P, bradicinina, etc.).

La activación de los nociceptores da como resultado la creación de un potencial de acción que se asocia con la transmisión del impulso nervioso nociceptivo.

La mayor parte de la información nociceptiva es conducida desde la periferia hasta el SNC por unas fibras cuyos somas neuronales están en el ganglio de la raíz posterior medular. Independientemente de su puerta de entrada, la sensibilidad nociceptiva termina a nivel del asta posterior medular donde, al igual que la sensibilidad no nociceptiva, establece una serie de conexiones neuronales antes de ascender a centros superiores.

Los tratamientos tradicionales para el dolor asociado al cáncer son frecuentemente poco efectivos, o se asocian a importantes efectos secundarios que el paciente no puede o no quiere soportar y, dado que las isoflavonas de la soja son conocidos antiestrógenos y moduladores de las prostaglandinas, se postula que a través de estas dos propiedades tienen un efecto analgésico en los dolores menstruales y podrían justificar analgesia en otras situaciones nociceptivas, por ello, varios grupos están llevando a cabo serios estudios de experimentación animal para comprobar el efecto analgésico de la soja y sus derivados como coadyuvante en el tratamiento del dolor severo asociado tanto a la enfermedad neoplásica como a la denervación –dolor neuropático–, con resultados esperanzadores (9, 10).

Bibliografía

1. Harrison. Principios de Medicina Interna. Capítulos 81 (Genética del cáncer), 82 (Biología celular del cáncer) y 83 (Angiogénesis). Mac Graw- Hill. Madrid. 2002.
2. Muñoz A. Extracto del libro "Cáncer. Genes y nuevas terapias" de la Editorial Hélice; Madrid. Publicado en la página del CNIO. 1997.
3. Messina M J, Persky, V., Setchell, K.D.R., Barnes, S. Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. *Nutr Cancer*; 21: 113-131. 1994.
4. Messina M J. y Loprinzi Ch. *The Journal of Nutrition*. Soy for breast cancer survivors: A critical review of the literatura. Vol. 131, Iss. 11S; S 3095-3109. Nov 2001.
5. Peeters P H, Keinan-Boker L., van der Schouw Y T y Grobbee D E. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat.*; 77(2):171-83. Jan 2003.
6. Messina M J. Emerging evidence on the role of soy in reducing prostate cancer risk. *Nutrition Reviews*. Vol.61, Iss. 4: 117-131. Apr 2003.
7. Ganry O. Phytoestrogens and prostate cancer risk. *Preventive Medicine*; 41:1-6. 2005.
8. Greenwald P. Clinical Trials in Cancer Prevention: Current Results and Perspectives for the future. *The Journal of Nutrition*; 134, 12S: 3507S- 3511S. Dec 2004.
9. Zhao C, Wacnick P W.: "Analgésic effects of a soy-containing diet in three murine bone cancer pain models". *Pain*; 5(2): 104-10. 2004.
10. Shir Y., Campbell J N: "The correlation between dietary soy phytoestrogens and neuropathic pain behavior in rats after partial denervation". *Anesth Analg*; 94(2): 421-6. 2002.

La soja y la salud de la mujer

Evidencia científica



La soja y la salud de la mujer

Evidencia científica

Javier Haya Palazuelos

Profesor Asociado Servicio de Ginecología y Obstetricia del Hospital Santa Cristina. Madrid.
Universidad Autónoma de Madrid.
Presidente de la SEGIF

Introducción:

Aspectos históricos de la menopausia

Aunque los síntomas de la falta de estrógenos los han sufrido millones de mujeres a lo largo de la historia de la Humanidad, éstos han sido ignorados por el estamento médico durante siglos y siglos. De hecho, la primera referencia que existe acerca de los problemas asociados a la menopausia data de 1727, y se encuentra en un libro publicado en Inglaterra, titulado "*Guía para mujeres*", de autor anónimo. El término "menopausia" fue propuesto en el primer libro enteramente dedicado a la materia, escrito por Gardanne en 1812. No sería hasta 1857 cuando Edward Tilt relacionó que la menopausia y sus síntomas eran debidos a la involución ovárica. No obstante, los estrógenos no fueron identificados hasta 1923. El hallazgo de estas moléculas, que hoy en día nos resultan tan conocidas, fue hecho por Alan y Doisey en el líquido folicular ovárico. El estradiol, estrógeno más importante en la mujer, no sería bien caracterizado hasta 1936 por Macquorcodale, Thayer y Doisey.

Durante los años 40 y 50 de este siglo, coincidiendo con el aumento de la longevidad y la mejora general de las condiciones de vida, se comienzan a iniciar los primeros intentos tímidos de tratamiento de la menopausia. A ello contribuyó de manera decisiva un avance importante en el conocimiento y en la síntesis de sustancias de acción estrogénica, como el dietilestilbestrol, los estrógenos conjugados equinos, el valerianato de estradiol, etc.

Sin embargo, podemos decir que el nacimiento de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) se produce en 1966, coincidiendo con la publicación por Wilson de un célebre libro, "Femenine for ever". Éste fue un auténtico hito, ya que las mujeres norteamericanas ejercieron una enorme presión sobre los médicos para no sufrir la pérdida de calidad de vida que supone la menopausia. Y fruto de ello fue el inicio a gran escala de la THS y el estudio serio de sus beneficios y de sus riesgos.

Los años posteriores, especialmente la década de los 80 y 90 del siglo pasado, fueron de formidable desarrollo de la THS. Millones de mujeres en todo el mundo era usuarias de esta terapia, y en el ambiente científico reinaba un enorme optimismo sobre las grandes virtudes que éste tenía para las mujeres climatéricas, no sólo eliminando los síntomas y la atrofia génitourinaria, sino también protegiendo el hueso, el aparato cardiovascular y el cerebro.

Problemas del tratamiento de los síntomas climatéricos con estrógenos

Sin embargo, a finales del pasado siglo y principios de éste comenzaron a aparecer artículos que cuestionaban la opinión generalizada acerca de los grandes beneficios de la THS. Hasta este momento, toda la información, en su inmensa mayoría positiva, sobre los efectos de la THS había ido surgiendo de estudios epidemiológicos (estudios de casos y controles, análisis de cohortes y estudios retrospectivos). Y si bien los ensayos clínicos controlados con placebo y con grandes muestras son la piedra angular sobre la que se erige la Medicina Basada en la Evidencia, lo cierto es que hasta el año 1998 no se publicó el primero de ellos en referencia a este tratamiento hormonal: el estudio HERS (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*). Éste sería el primero en la larga serie de ensayos clínicos que nos harían cambiar radicalmente nuestros conceptos sobre la THS.

En efecto, tras el HERS, fueron surgiendo posteriores estudios, todos muy críticos sobre el perfil riesgo/beneficio de la THS. A continuación haremos una mención de ellos, con una somera descripción de estos ensayos clínicos, prospectivos y randomizados, base de la Medicina Basada en la Evidencia:

- **Estudio HERS I (1)** (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study*). Año 1998. Concluyó que tras 4 años de tratamiento no disminuían los eventos cardiovasculares secundarios y, por el contrario, se multiplicaban por tres los casos de tromboembolia venosa y aumentaba en un 40% el riesgo de padecer enfermedad de vesícula biliar.
- **Estudio ERA (2)** (*Estrogen Replacement and Atherosclerosis*). Año 2000. En este ensayo clínico no se encuentra protección de la THS frente al desarrollo de lesiones angiográficas.
- **Estudio EPAT (3)** (*Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial*). Año 2001. LA THS se muestra incapaz de impedir el desarrollo de aterosclerosis carotídea.

- **Estudio WEST (4)** (*Women's Estrogen for Stroke Trial*). **Año 2001**. Los estrógenos no redujeron el riesgo de muerte o de accidente cerebrovascular recurrente no fatal, pero aumentaron el riesgo de accidente cerebrovascular fatal y empeoraron los signos neurológicos y déficit funcionales de los ictus no fatales.
- **Estudio HERS II (5)** (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up*). **Año 2002**. Continuación del HERS I, los investigadores concluyeron que el tratamiento con estrógenos-progestágenos no proporciona ningún beneficio en mujeres mayores con enfermedad coronaria establecida y puede ser perjudicial (6).
- **Estudio WHI (7)** (*Women's Health Initiative*). **Año 2002**. Ha sido el más importante de todos, y el que ha supuesto un cambio radical en el planteamiento de la THS. Inicialmente se conocieron los datos de la rama en tratamiento con estrógenos y gestágenos, que hubo de ser suspendida prematuramente como consecuencia de la aparición de una alta incidencia de cáncer de mama. Los datos obtenidos en este ensayo se muestran en la Tabla I.

Tabla I

Patología considerada	Riesgo relativo (intervalo de confianza)
Enfermedad cardiovascular	1,29 (1,02-1,63)
Cáncer de mama	1,26 (1,00-1,59)
Apoplejía cerebral	1,41 (1,07-1,85)
Embolia profunda	2,13 (1,39-3,25)
Cáncer colorrectal	0,63 (0,43-0,92)
Cáncer endometrial	0,83 (0,47-1,47)
Fracturas de cadera	0,66 (0,45-0,98)
Muerte por otras causas	0,92 (0,74-1,14)

- **Subestudio WHI y cáncer genital (8)**. **Año 2003**. Este ensayo randomizado sugiere que el estrógeno combinado continuo más gestágeno puede aumentar el riesgo del cáncer ovárico, mientras que produce cáncer endometrial con frecuencia similar al placebo.
- **Subestudio WHI y función cognitiva (9)**. **Año 2003**. Las conclusiones de este estudio son que la THS combinada no mejora la función cognitiva.
- **Subestudio WHI y demencia (10)**. **Año 2003**. Los autores de este ensayo llegaron a la conclusión de que la THS incrementa el riesgo de demencia en las mujeres de 65 años o mayores.

- **Estudio del “Millón de Mujeres”** (*The Million Women Study*) (11). **Año 2003.** Este trabajo no es un ensayo clínico, sino un estudio retrospectivo, pero por su enorme volumen de pacientes estudiadas (1.084.110 mujeres) ha sido considerado como uno de los más importantes. Sus conclusiones resumidas son que la THS incrementa el cáncer de mama entre las usuarias actuales, y que este hecho es más evidente entre las formas que combinan estrógeno y gestágeno, en relación a los demás tipos de terapia.
- **Estudio WHI. Rama sólo con estrógenos (12). Año 2004.** Es la continuación del estudio WHI, de la rama no interrumpida de pacientes que sólo recibían estrógenos. Las conclusiones fueron que los estrógenos solos:
 - Aumentan el riesgo de ictus cerebral.
 - Disminuyen la incidencia de fractura de cadera.
 - No modifican la incidencia de infarto de miocardio ni de cáncer de mama.
- **Estudio del Millón de Mujeres II (13). Año 2005.** Después de la publicación del Estudio del Millón de Mujeres dedicado al cáncer de mama, ha visto la luz la segunda parte, en la que se analiza la incidencia del cáncer de endometrio. En este caso, se estudiaron 716.738 mujeres con útero. Las conclusiones de los autores del estudio fueron las siguientes:
 - Los estrógenos aumentan la incidencia de cáncer de endometrio.
 - Los gestágenos contrarrestan este efecto adverso, y la protección es mayor cuanto mayor sea el número de días del mes que se utilizan, y cuanto más obesa sea la mujer.
 - Sin embargo, la terapia con estrógenos y gestágenos incrementa el cáncer de mama, por lo que ambos, mama y endometrio, deben ser considerados conjuntamente. Y valorando así la THS, ésta incrementa globalmente el número de cánceres.

Estos estudios motivaron una reacción de las Autoridades Sanitarias Europeas, que sacaron a la luz varios documentos que restringían el uso de la THS. A modo de ejemplo, presentamos el de la Agencia Española del Medicamento, fiel reflejo del hecho público por la EMEA:

“La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, siguiendo las recomendaciones del Comité de Seguridad de Medicamentos de Uso Humano, ha decidido modificar las condiciones de autorización de todas las especialidades farmacéuticas que contienen terapia hormonal de sustitución (THS) sobre la base de las siguientes conclusiones:

- ***El balance beneficio/riesgo de la THS es favorable para el tratamiento de los síntomas climatéricos que afecten negativamente a la calidad de vida, siempre que se utilice la dosis mínima efectiva durante el tiempo de tratamiento más corto posible.***

- **El balance beneficio/riesgo de la THS se considera desfavorable para la prevención de osteoporosis como tratamiento de primera línea a largo plazo.**
- **En mujeres sin sintomatología, no está justificado el tratamiento con THS.**

La información de todos los medicamentos de terapia hormonal de sustitución se está modificando para reflejar estas recomendaciones, similares a las adoptadas en el resto de países europeos”.

Todo esto ha hecho cambiar nuestra forma de tratar a las mujeres menopáusicas. Si antes éramos muy proclives a iniciar tratamientos estrogénicos, incluso en pacientes asintomáticas, ahora nos lo pensamos mucho, incluso cuando la paciente tiene síntomas.

Pero no sólo los médicos rehuyen el tratamiento. Las mujeres climatéricas no desean nada que tenga que ver con los estrógenos. Ha trascendido a la opinión pública todo lo publicado, creando una sensación de peligro en su uso, lo que lleva a las pacientes a preferir sufrir los síntomas, por molestos que éstos sean, a utilizar tratamientos hormonales.

Isoflavonas de soja: la alternativa natural

Pero, las mujeres menopáusicas ¿están condenadas a padecer las manifestaciones del síndrome climatérico? No, siempre que podamos disponer de una terapia que cumpla varios requisitos:

- Ser eficaz, cuando menos, en la eliminación de síntomas del síndrome neurovegetativo, especialmente de los sofocos.
- No ser considerada por la mujer como sustancia hormonal y, por lo tanto, no ser relacionada con las noticias negativas en torno a la THS.
- No ocasionar sangrados, ni otros efectos secundarios incómodos o preocupantes para la mujer.
- No tener relación con el cáncer de mama o, al menos, no dar lugar a mastodinia, que suele ser muy preocupante para la mujer.
- Ser bien aceptada por parte del colectivo médico. Ello supone buen conocimiento del tratamiento, sencillez en el manejo, ausencia de controles especiales por esta razón, y seguridad de una buena tolerancia y de ausencia de efectos secundarios.

Este tratamiento ideal no existe. Sin embargo las isoflavonas se acercan bastante a este perfil. Estas moléculas, pertenecientes funcionalmente al grupo de los fitoestrógenos (sustancias de origen vegetal con acción estrogénica) cumplen casi todos los requisitos, y únicamente podemos señalar un único punto débil: el escaso conocimiento que de ellas se tiene en el sector médico.

Esta laguna pretende ser rellena con el presente escrito, cuyo objetivo es aportar la información suficiente para que el profesional conozca suficientemente las isoflavonas: sus efectos, sus mecanismos de acción, dosis, posología, controles necesarios, etc., y los pueda manejar con tranquilidad. De este modo, serán muchas las mujeres que podrán disfrutar de los efectos beneficiosos de los fitoestrógenos, sin los miedos, ni por parte de la paciente ni por parte del médico, de los tratamientos hormonales. La presente revisión pretende dar información objetiva y actual con respecto al papel que las isoflavonas de la soja pueden jugar en el mantenimiento de la salud de la mujer, así como su utilización en el tratamiento del déficit estrogénico de la mujer menopáusica.

Ciertamente, los fitoestrógenos están despertando un enorme interés en las mujeres, entre las cuales funciona perfectamente el mecanismo del "boca a oreja". Un reciente estudio que analizaba la aceptación del tratamiento con isoflavonas de soja para el alivio del síndrome climatérico, entre las mujeres europeas, evidenció cifras tan altas como el 80% de éstas, que veían "con buenos ojos" esta terapia (14). Y algo similar ocurre entre los clínicos e investigadores. Prueba de la gran atención que están despertando las isoflavonas en este último colectivo, es el enorme volumen de artículos que se están publicando sobre ellas. Refuerza esta idea que en la base de datos Medline, que es la más conocida y utilizada, desde 1965, existen recogidos un total de 8.315 artículos sobre isoflavonas, de los cuales la gran mayoría han sido publicados en los últimos años (Tabla II). Es fácil comprobar que la progresión en el número de trabajos realizados sobre isoflavonas es exponencial. Es probable que con los fitoestrógenos se produzca una auténtica revolución en la THS, similar a la de 1966, ya que, como veremos más adelante, contamos por primera vez con un tratamiento sencillo, eficaz y sin ningún efecto secundario o contraindicación conocida. Y es evidente que el clínico no puede quedar al margen de los cambios profundos que están acaeciendo en el tratamiento del síndrome climatérico.

Tabla II

Período de tiempo	Número de artículos publicados
1980-1984	280
1985-1989	280
1990-1994	821
1995-1999	2.111
2000-Junio 2005	3.689

Perfil clínico de las isoflavonas en la mujer menopáusica

El perfil clínico de las isoflavonas es extremadamente variado, teniendo diversos efectos en las mujeres, así como también en los varones. A continuación iremos comentando los diversos aspectos clínicos de las isoflavonas.

Es interesante señalar que gran parte de las publicaciones que cimientan los datos aquí comentados proceden de estudios epidemiológicos, especialmente los más antiguos. Veremos que una parte importante de los datos documentales están basados en diferencias relacionadas con el consumo de productos derivados de la soja en las distintas poblaciones a nivel mundial. Conviene quizás recordar que la soja es la principal fuente de isoflavonas. La ingesta de fitoestrógenos varía ampliamente entre diferentes culturas: una mujer asiática recibe alrededor de 40 mg diarios en su dieta, llegando a 150-200 mg diarios en las japonesas. En cambio, en la dieta occidental típica (especialmente en la norteamericana) la cantidad está entre 4 y 7 mg diarios (15). Un lugar excepcional para hacer este tipo de investigaciones epidemiológicas es Hawái, en donde conviven sin mezclarse cinco grupos étnicos, cuyos riesgos de enfermedad son notablemente diferentes. Realmente, ensayos clínicos con isoflavonas se vienen haciendo desde hace pocos años. Sin embargo, en este sentido es conveniente señalar que los datos aportados por estos últimos reafirman, en su mayor parte, los conocimientos aportados por las investigaciones epidemiológicas previas.

Efectos de la soja sobre la salud de la mujer

Efectos sobre los síntomas del síndrome climatérico

Uno de los principales interrogantes que han suscitado los fitoestrógenos es su uso como alternativa no hormonal a la THS (16, 17). Para que ello sea posible, lo primero que hemos de considerar es su eficacia en la eliminación de la sintomatología climatérica, especialmente su síntoma principal, que son los sofocos.

Los sofocos son sin duda el síntoma más frecuente de las mujeres climatéricas. La incidencia de esta molestia es muy variable en las distintas culturas puntos de la geografía. Así, en Europa el 70-80% de las mujeres menopáusicas experimentan sofocos, cifra que se reduce a un 57% en Malasia, a un 18% en China y a un 14% en Singapur. Hay que destacar que se observa en múltiples estudios retrospectivos epidemiológicos una clara relación inversa entre la dosis de isoflavonas consumidas y la tasa de sofocos (18, 19).

Las molestias de este síndrome pueden iniciarse de manera precoz, incluso antes de que falte la regla, durante la perimenopausia. Huntley ha efectuado un meta-análisis sobre los efectos de las isoflavonas de soja en las mujeres perimenopáusicas. Encuentra un total de 13 ensayos clínicos sobre el efecto de las isoflavonas en este grupo de mujeres, de los cuales sólo 10 reunían suficientes criterios de calidad para ser incluidos en el metaanálisis. En estos ensayos se emplearon dosis entre 34 y 143 mg de isoflavonas, y la duración osciló entre 6 y 24 semanas.

De los 10, un total de cuatro encontró diferencias significativas con respecto al placebo, en uno hubo tendencia a la significación y en 5 no se halló mayor mejoría que con placebo (20). Este autor concluye que las isoflavonas de la soja pueden tener utilidad en las mujeres perimenopáusicas, especialmente en las más sintomáticas.

Con respecto a las mujeres menopáusicas, pese al gran número de estudios epidemiológicos publicados, son pocos los estudios prospectivos, randomizados y doble ciego, es decir, ensayos clínicos, que se han llevado a cabo, aunque su número está en constante aumento. A diferencia de los primeros, entre estos últimos hay cierta disparidad de resultados, y si bien la mayoría encuentran eficacia de las isoflavonas en la eliminación de los sofocos, también hay algunos que no la hallan. A continuación comentamos los unos y los otros.

De entre los ensayos clínicos que encuentran eficacia, destacamos los siguientes:

- Murkies encontró que suplementar la dieta con harina de soja disminuyó significativamente los sofocos (40%) después de 12 semanas, al comparar los resultados con el grupo control (25%) (21).
- Albertazzi administró 60 g/día de proteína de soja a un grupo de pacientes, y al grupo control 60 g/día de placebo (caseína), encontrando una disminución significativa de los sofocos en el grupo de estudio (45%), al compararlo con el grupo control (30%) después de 12 semanas de tratamiento (22).
- Brzezinski, en un estudio de casos y controles, también encontró una disminución de la sintomatología menopáusica en 114 mujeres a quienes se les administró una dieta rica en fitoestrógenos durante 12 semanas (23).
- Scambia, en un estudio randomizado y doble ciego con placebo, valoró el efecto de 50 mg de isoflavonas sobre los síntomas climatéricos, comprobando su eficacia en la disminución de sofocos, en relación al placebo (24).
- Upmalis estudió el efecto de 50 mg de genisteína y daidzeína frente a placebo en un total de 177 mujeres, encontrando una disminución significativa de los sofocos en las mujeres tratadas (25). Como dato interesante a tener en cuenta es que este efecto superior de las isoflavonas no se puso de manifiesto hasta las 6 semanas de tratamiento, lo cual nos lleva a la reflexión de que es necesario que transcurran varias semanas para que las isoflavonas manifiesten claramente su actividad.
- Van de Weijer PH utilizó 80 mg de isoflavonas al día frente a placebo, encontrando también una reducción significativa de la tasa de sofocos (26).
- Faure empleó 70 mg de isoflavonas frente a placebo, encontrando también una disminución significativa de los sofocos (27). La reducción ya fue significativa a las cuatro semanas, pero fue más evidente a las ocho semanas, lo cual viene a corroborar la reflexión acerca de la necesidad de tiempo para que se manifieste su efecto clínico.
- Han también encuentra mayor efecto en el tratamiento de las isoflavonas (100 mg/día), en relación con el placebo (28).

- De gran interés resulta el trabajo de Colacurci, en el cual utilizó 5 grupos: 50 mg/día o 75 mg/día de isoflavonas por vía oral, 6 mg/día o 12 mg/día de isoflavonas transdérmicas y, por último, grupo control, que recibió placebo. Las conclusiones de este estudio son que las isoflavonas son más eficaces que el placebo, y que su efecto es dosis-dependiente, dado que las pacientes que recibieron las mayores dosis fueron las que experimentaron más alivio de su sintomatología (29).
- Comentamos también el trabajo de Crisafulli, el cual no sólo compara las isoflavonas frente a placebo, sino también con THS estrogénica (30). Este investigador dividió a 90 mujeres menopáusicas en tres grupos, para recibir respectivamente 54 mg de isoflavonas, 1 mg de estradiol junto con 0,5 mg de norestisterona, en pauta combinada continua, o placebo. Los resultados mostraron igual eficacia de las isoflavonas que los estrógenos para mejorar la sintomatología climatérica, en ambos casos, claramente superior al placebo.
- En esta misma línea se encuentra el ensayo realizado por Kaari y publicado hace unas semanas (Enero de 2006) (31). Se trata de un estudio con 79 mujeres posmenopáusicas sintomáticas, prospectivo, randomizado y doble ciego, con tres grupos: isoflavonas (129 mg/día), estrógenos conjugados equinos (0,625 mg/día) y placebo (0,625 mg/día de glucosa). Su duración fue de 6 meses y en él se apreció una significativa reducción de los síntomas climatéricos, de similar magnitud en los grupos que recibieron isoflavonas o estrógenos, con respecto al grupo placebo. No se observaron cambios en el endometrio ni en la citología vaginal en el grupo de isoflavonas, al igual que ocurrió en el grupo placebo.

Conviene señalar también que, como ya hemos comentado anteriormente, hay publicados algunos estudios en los que no se encuentra superioridad del efecto de las isoflavonas frente a placebo. Entre éstos señalamos:

- Baber, en un estudio de **doce semanas de duración**, con 40 mg/día de isoflavonas no encuentra beneficios superiores frente a placebo (32).
- Knight estudió tres grupos de pacientes: 40 mg ó 160 mg de isoflavonas, o bien placebo, encontrando una respuesta similar en todos los grupos (33). Este autor, sin embargo, comenta en sus conclusiones que la falta de diferencias significativas habría que buscarlas en el **escaso número de pacientes utilizado** (37 en total) y en el hecho de que sospecha que en el grupo placebo pudo haber consumo inadvertido de isoflavonas a través de la dieta.
- Penotti utilizó un extracto de soja de 400 mg, equivalente a unos 50 mg de isoflavonas durante 6 semanas, no encontrando diferencias frente a placebo (34). Es significativo que el placebo fue eficaz para eliminar los sofocos en el 40% de las pacientes, lo que sorprende por su elevada cifra, mayor que las publicadas habitualmente.
- Tice tampoco encuentra diferencias significativas en el número de pacientes que mejoraron los sofocos con 82 mg de isoflavonas frente a placebo, aunque, curiosamente, el efecto sí fue **significativamente más rápido en el grupo tratado con las isoflavonas** (35).

- Quella estudió el efecto de las isoflavonas sobre los sofocos en pacientes afectas de cáncer de mama, no encontrando ninguna diferencia con respecto al placebo (36). Sin embargo, este estudio adolece de su **corta duración**, que fue tan sólo de **4 semanas**.
- Van Patten efectuó un ensayo clínico en pacientes afectas de cáncer de mama. Un total de 113 pacientes fueron randomizadas para recibir 500 ml/día de una bebida de soja, que aportaba unos 90 mg de isoflavonas por día, o igual cantidad de bebida a base de arroz, durante 12 semanas (37). Este autor no encontró ninguna diferencia entre ambos grupos. Sin embargo, este artículo ha sido ampliamente comentado, ya que muchas pacientes estaban siendo tratadas concomitantemente con **tamoxifeno**, lo cual podría bloquear los receptores β -estrogénicos e impedir el efecto de las isoflavonas. Además, opinan que no se puede considerar la bebida de arroz como placebo, ya que también puede contener una cantidad significativa de fitoestrógenos, diferentes de las isoflavonas.
- Nikander ha publicado los resultados de un ensayo clínico en pacientes que habían padecido cáncer de mama. En él no encuentra diferencias significativas entre 114 mg de isoflavonas o placebo en un tratamiento a 3 meses, frente al grupo placebo (38). En este caso, las críticas sólo hacen referencia a las pacientes, que en gran número estaban siendo tratadas concomitantemente con **tamoxifeno**.

Estos resultados contradictorios pueden crear confusión. Por ello es conveniente que puntalicemos algunos extremos (39):

- Aunque, como acabamos de ver, algunos trabajos no encuentran efecto superior de las isoflavonas frente a placebo, predominan aquellos en los que sí se demuestran los efectos positivos de los fitoestrógenos sobre la sintomatología climatérica, particularmente los sofocos.
- La mayoría de los estudios que no encuentran diferencias significativas son cortos en el número de pacientes y en la duración, lo que hace difícil demostrar diferencias significativas frente a placebo. Es posible que un mayor número de pacientes y un seguimiento más largo en el tiempo sí que permita encontrar diferencias significativas. En este sentido son varios los trabajos en los que se comenta que son necesarias investigaciones de mayor envergadura.
- Los trabajos están hechos con multitud de preparados, dosificaciones y purezas, dentro de la más absoluta heterogenicidad, por lo que es posible que en algunos casos, con determinados productos, no haya ningún efecto, sin que esto sea necesariamente extensible a todos. En este sentido, quizá merezca la pena comentar que las evidencias con isoflavonas de trébol rojo (biochanina A, formonotenina) son mucho más pobres que las que tenemos con las de soja (genisteína y daidzeína).

Algunos autores nos llaman la atención sobre el hecho de que no todos los preparados son iguales, y que debemos ser cuidadosos en el momento de la elección de éstos, teniendo siempre clara la composición exacta (40, 41).

- La extensión de los fitoestrógenos es muy amplia en la naturaleza y en los alimentos, por lo que no se puede desdeñar la posibilidad de que algunas mujeres de los grupos placebo hayan tomado alimentos con isoflavonas, lo que podría explicar la sorprendentemente elevada respuesta terapéutica de éstos, superior a las cifras generalmente publicadas.
- De igual modo, la alimentación influye mucho en la biodisponibilidad de las isoflavonas, lo que podría explicar la falta de efecto, en relación con el grupo placebo, en algunos grupos estudiados (42, 43).
- Por otro lado, conviene recordar que en todos los estudios las isoflavonas han producido una mejoría de los síntomas. El que en algunos casos ésta no sea superior (al menos desde el punto de vista de la significación estadística), no quiere decir que no haya ningún efecto.

En resumen, podemos afirmar que las isoflavonas parecen ser eficaces para el tratamiento de los sofocos del síndrome climatérico, siendo una alternativa real al tratamiento estrogénico (44-46). La eficacia de las isoflavonas se debe casi con seguridad a la activación de los receptores β -estrogénicos del centro termorregulador situado en el hipotálamo.

Efectos en el aparato genitourinario

La sequedad vaginal es uno de los síntomas típicos del síndrome climatérico. Objetivamente se acompaña de una atrofia del epitelio vaginal, con aparición de células intermedias y basales en la citología (Papanicolau). El tratamiento con estrógenos (tópico o sistémico) mejora significativamente el trofismo de la mucosa vaginal, aumentando su espesor, induciendo la aparición de células picnóticas y mejorando también su lubricación.

Con respecto a la influencia de los fitoestrógenos sobre el epitelio vaginal, los datos existentes son contradictorios. Los estudios en animales, como los de Cline (47) (en macacos hembra ovariectomizadas) o Tansey (48) (en ratas castradas) no parecen mostrar efectos estrogénicos. Lo mismo ocurre con algunos trabajos efectuados en humanos.

- Baird no evidenció efectos en la citología vaginal después de suplementar la dieta con soja durante 4 semanas (49).
- Nikander ha publicado muy recientemente un ensayo clínico en el que analiza los efectos de 114 gramos de isoflavonas frente a placebo sobre la sequedad vaginal y el índice de maduración celular, sin que aprecie diferencias entre ambos grupos (50).

Por el contrario, otros ensayos sí que encuentran respuesta madurativa en las células de la vagina:

- Wilcox encuentra un claro efecto estrogénico en las células vaginales en las pacientes que reciben extracto de soja (51).
- Uesugi encuentra cambios madurativos en las células vaginales en 22 mujeres tratadas con 61,8 mg de isoflavonas durante 3 meses, sin que éstos aparezcan en el grupo placebo (52).
- Chiechi encuentra el mismo efecto madurativo en un ensayo clínico en el que participaron 187 mujeres (53). En este estudio, las pacientes fueron divididas en tres grupos: isoflavonas, THS estrogénica y placebo. Los cambios madurativos en los dos primeros grupos fueron similares, cosa que no ocurrió en el grupo placebo.

Estamos, pues, ante la duda de cuál es el efecto que las isoflavonas ejercen sobre el trofismo de las células vaginales; conviene señalar que la mayoría de los autores consideran que su efecto puede ser positivo, especialmente cuando son aplicadas de manera tópica en la vagina. Sin embargo, en este sentido hay que aclarar que únicamente las isoflavonas agliconas (sin cadenas de azúcares) podrán ser absorbidas a través del epitelio vaginal y tener un efecto clínico.

En efecto, recordamos que las isoflavonas en su estado natural, en la soja, forman parte de largas cadenas de azúcares. En esta forma (gliconas) son hidrosolubles, pero no liposolubles, lo que imposibilita el que pueden atravesar fácilmente membranas celulares, que son lipofílicas e hidrófugas (54). Éste es el motivo por el que es necesario que actúen las bacterias intestinales, digiriendo los azúcares de las cadenas laterales y liberando así las formas agliconas (sin azúcares) de las isoflavonas, que ya son liposolubles, para que éstas puedan ser absorbidas a través de las membranas de los enterocitos (55).

En la vagina ocurre lo mismo: para que las isoflavonas puedan llegar a los receptores nucleares de las células epiteliales y de la dermis es necesario que se desprendan de los azúcares, es decir, que pasen de la forma glicona a la aglicona (de forma hidrosoluble a liposoluble). Podríamos pensar que en la vagina también hay bacterias que podrían llevar a cabo ese papel, pero por desgracia no es así, o al menos en la cantidad que sería necesaria. Ello es debido a que la flora bacteriana vaginal es minúscula en comparación con la intestinal (56). Y también influye el hecho de que las bacterias de la vagina están especializadas en el consumo de glucógeno (azúcar animal) y no cuentan con material enzimático adecuado para digerir azúcares de origen vegetal.

La consecuencia de todo ello es lo que comentábamos anteriormente: si queremos que las isoflavonas aplicadas tópicamente en la vagina tengan una acción significativa, deben ser administradas directamente en su forma aglicona. De este modo no es necesaria la actividad bacteriana para que las isoflavonas sean liposolubles y pueden atravesar las membranas celulares hasta los receptores nucleares.

Efectos en el hueso

En el ámbito mundial, entre un 30 y un 40% de las mujeres padecen en algún momento de su vida una fractura causada por la osteoporosis. Se estima que se producirá un incremento mundial en el número de fracturas, especialmente de cadera, que pasará de un millón/año en 1990 a 6,3 millones en 2050. Con esto se plantea un problema de envergadura social importante, que supone una auténtica epidemia. De hecho, a la osteoporosis se la conoce como la "epidemia silenciosa".

Afortunadamente existen fármacos muy eficaces para prevenir y tratar este problema, como el risedronato, el raloxifeno, el estroncio, etc., pero muchas mujeres no quieren utilizarlos, porque ven en ellos riesgos, felizmente casi todos imaginarios, que no quieren asumir. Es por ello por lo que diferentes grupos de investigadores han dirigido sus trabajos hacia la posibilidad del uso terapéutico de las isoflavonas, magníficamente bien toleradas y aceptadas por la población, en orden a prevenir y tratar la osteoporosis posmenopáusica.

En general, aunque existen algunos trabajos que no lo evidencian, las isoflavonas han demostrado ser útiles en la conservación de la masa ósea en mujeres climatéricas, planteándose incluso la posibilidad de que sean una alternativa viable (57). Hasta hace unos meses, el principal inconveniente que tenían era que no había datos publicados de prevención de fracturas, lo que dejaba a las isoflavonas en clara desventaja con respecto a los fármacos que sí lo habían hecho. Pero muy recientemente ya se ha publicado un estudio en el que se evidencia una disminución en la producción de fracturas con la administración de isoflavonas.

Las evidencias con respecto al efecto positivo sobre el metabolismo óseo proceden de diferentes fuentes, que comentamos a continuación, según su origen.

Datos epidemiológicos

Al igual que en los otros apartados, la mayoría de los estudios que poseemos son epidemiológicos y observacionales. En este sentido, es fácil comprobar que la incidencia de osteoporosis difiere en las distintas regiones geográficas del mundo. De hecho, existe una baja incidencia de esta enfermedad entre las mujeres asiáticas, en comparación con las mujeres occidentales (58). Además, las fracturas óseas relacionadas con la osteoporosis también son menores en Asia que en la mayoría de las comunidades occidentales (59). Autores como Ho, incluso comunican que en las fracturas de cadera de varones y de mujeres de edad superior a 85 años suponen un tercio de las que ocurren en Estados Unidos (60). Estas observaciones se han relacionado con la nutrición rica en fitoestrógenos de la soja que se consume en gran cantidad por las mujeres orientales (61).

Las diferencias pueden ser debidas también a otros factores diferentes de la dieta, como el tipo constitucional o el ejercicio, por lo que el valor de los estudios epidemiológicos es limitado. Pero, con el fin de soslayar el factor de confusión que puede representar la raza, se realizó un macroestudio en Estados Unidos, con varios miles de participantes, en los que se estudiaron por separado las diversas razas presentes en este país (caucásica, africana, china y japonesa), encontrando una correlación positiva entre el consumo de isoflavonas y la densidad mineral ósea (62).

Datos de la experimentación animal

Además de los estudios epidemiológicos, también contamos con estudios *in vitro* y en animales.

En relación con los primeros, se ha demostrado *in vitro* la acción de la genisteína y daidzeína sobre osteoblastos y osteoclastos, en el sentido de estimular a los primeros e inhibir a los segundos (63, 64). Estos efectos son bloqueados con antiestrógenos, como el tamoxifeno (65).

Investigando en animales, se ha observado que la genisteína en pequeñas dosis tiene la misma capacidad para mantener la masa ósea que los estrógenos conjugados en ratas castradas (66). Estos datos han sido confirmados por otros investigadores con genisteína y daidzeína (67), y son cuantitativamente similares a los producidos por los estrógenos (68). Este efecto protector, al menos en lo que respecta a la genisteína, parece deberse tanto a la inhibición de la formación, como al aumento de la formación, es decir, inhibición de los osteoclastos y estímulo de los osteoblastos (69). Esto abre las puertas a la posibilidad de que los efectos de las isoflavonas sobre el hueso sean debidos a mecanismos diferentes a la estimulación de los receptores β -estrogénicos, como se viene sospechando ya desde hace varios años (70).

Un dato a tener en cuenta es que, al menos en ratas castradas, el efecto es más intenso cuando se administran la isoflavonas junto con suplementos de calcio (71).

Este efecto protector, especialmente la acción anabólica, sobre el hueso, parece estar mediado, al menos en animales, por el óxido nítrico (NO) (72). Por el contrario, la inhibición de los osteoclastos parece depender de la inhibición de la proteín-cinasa y de la activación de la proteín-tirosina fosfatasa (73), así como la inducción de la apoptosis de los osteoclastos por una acción en la que participan los canales del calcio (74).

Aunque en la experimentación animal la isoflavona más estudiada ha sido la genisteína, existen datos que hacen pensar que la daidzeína es más eficaz que ésta en la normalización del metabolismo óseo en ratas castradas, con una actividad similar al etinilestradiol (75). Otros estudios, por el contrario encuentran similar actividad anabólica ósea en genisteína y daidzeína (76).

Curiosamente, también se ha investigado el efecto sobre la pérdida de masa ósea de las isoflavonas en ratas macho castradas, observando un efecto protector (77).

Por último, citar que algún artículo aislado señala que no se ha encontrado efecto positivo de las isoflavonas, al menos a las dosis testadas (78).

Datos de experimentación en humanos.

Marcadores óseos y densidad mineral ósea

Sin restar importancia a los estudios epidemiológico y de investigación básica, sin duda, los datos más interesantes son los que provienen de la experimentación en humanos. Por el momento no son muchos, y algunos se han realizado con la ipriflavona (una isoflavona sintética), aunque ya podemos recoger algunos trabajos interesantes:

- Un estudio dirigido por Potter y dedicado a valorar el efecto de las proteínas de la soja y los fitoestrógenos sobre la densidad mineral ósea de mujeres posmenopáusicas, describe su aumento en la columna lumbar (79).
- Dalais encontró que la ingesta de 45 mg/día de isoflavonas durante un período de 12 semanas en 13 mujeres posmenopáusicas incrementó significativamente la densidad mineral ósea (80).
- Agnusdei observó que la administración de ipriflavona 600 mg/día, previene la pérdida ósea a nivel del radio distal en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, y demuestra que esta isoflavona sintética inhibe el reclutamiento osteoclástico (81). Existen multitud de estudios prospectivos, randomizados y con placebo que demuestran la efectividad de la ipriflavona en el mantenimiento de la densidad mineral ósea de las mujeres posmenopáusicas, que no son comentados aquí por estar centrada la obra en las isoflavonas de la soja (82-87).
- Wangen estudió diversos marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina ósteo-específica, osteocalcina, factor del crecimiento similar a la insulina tipo I o IGF-I, deoxipiridolina y el telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I), no encontrando mejoría de todos ellos en las mujeres menopáusicas que recibieron isoflavonas (entre 65 y 130 mg al día), en relación con las que no tomaron estas moléculas (88).
- Alekel centró su investigación en mujeres perimenopáusicas, comprobando que en éstas una dosis de isoflavonas de 80,4 mg/día durante 24 semanas disminuye la pérdida de masa ósea en columna y mejora los marcadores de metabolismo óseo (telopéptidos N-terminales y fosfatasa alcalina ósteo-específica), en relación con el placebo (89).
- Yomori realizó un estudio de corta duración (10 semanas) en el que el objetivo era la valoración de marcadores de reabsorción ósea. Para ello randomizó a 40 mujeres menopáusicas en dos grupos: 37,3 mg de isoflavonas/día o placebo, encontrando un efecto positivo de las primeras, por lo que concluye que pudieran ser un tratamiento útil para prevenir la osteoporosis posmenopáusica (90).
- Recientemente, Chen ha publicado un ensayo clínico en el que valoró la acción de 40 y 80 mg de isoflavonas frente a placebo (todas las estudiadas, con 500 mg/día de calcio), con un seguimiento densitométrico de un año de duración, encontrando un efecto claramente positivo en la densidad mineral ósea, especialmente en mujeres de más edad y con baja masa ósea, y en aquellas con bajo consumo cálcico (91). Este estudio viene a ser el complemento del publicado el año anterior por el mismo autor, también randomizado y doble ciego, pero efectuado sólo sobre pacientes de raza asiática (92).
- Atkinson realizó una investigación sobre el efecto de 43,5 mg de isoflavonas, frente a placebo, sobre varios marcadores de reabsorción y formación ósea, y el efecto sobre la masa ósea, observando un efecto positivo, en relación al placebo, especialmente en la columna (93).

- Nikander, en un ensayo controlado con placebo, estudió los efectos de las isoflavonas en la eliminación urinaria del telopéptido N-terminal del colágeno tipo 1, de piridolina, y de deoxipiridolina (marcadores de resorción ósea) y los niveles séricos de fosfatasa alcalina ósteo-específica y de los fragmentos N-terminal y C-terminal del procolágeno tipo 1 (marcadores de formación ósea). Se randomizaron 155 mujeres posmenopáusicas con historia personal de cáncer de mama para recibir 114 mg de isoflavonas por día o placebo durante tres meses. Posteriormente, y tras un período de lavado de dos meses, los grupos se cruzaron, recibiendo cada uno el tratamiento que había utilizado el otro grupo. Los marcadores fueron medidos antes de iniciar el tratamiento y el último día de éste. Los resultados fueron que las pacientes, mientras recibían isoflavonas, experimentaban una significativa reducción de los marcadores de resorción ósea, aunque no se modificaban los de formación (94).
- Posiblemente el trabajo más interesante de los publicados hasta ahora sobre masa ósea y marcadores de metabolismo resulta el ensayo de Morabito, quien randomizó a 90 mujeres menopáusicas para ser tratadas con 54 mg de genisteína, 1 mg de estradiol más 0,5 mg de noretisterona, o bien placebo, durante un año de seguimiento. La valoración se efectuó mediante marcadores de reabsorción y formación ósea, y determinación de la densidad mineral con DEXA. Los resultados fueron superponibles en los grupos tratados con THS y con genisteína, con disminución de la excreción de las piridolinas urinarias y aumento de los marcadores de formación, así como de la masa ósea en columna y en cadera, contrariamente a lo que sucedió en el grupo placebo. Este autor concluye que la genisteína, igual que la THS, disminuye la reabsorción y aumenta la formación de masa ósea (95). Este doble efecto (antirresortivo y formador) ya había sido señalado y comentado en la magnífica revisión de Albertazzi del año 2002 (96).
- Este efecto positivo sobre la masa ósea no se encuentra cuando los estudios se efectúan en mujeres jóvenes con reglas normales y, por tanto, con niveles normales de estradiol (97).

Como resumen, la mayoría de los autores coinciden en el hecho de que las isoflavonas, especialmente la genisteína, tienen una acción protectora sobre el hueso similar a la que ejercen los estrógenos (98-100), si bien también existen voces discrepantes que aún no lo tienen tan claro (101).

La acción sobre el hueso de las isoflavonas estaría basada en varios mecanismos de acción, no totalmente dilucidados, entre los cuales estará su acción sobre el receptor β -estrogénico, junto con aumentos del NO, inhibición de la proteín-cinasa, estímulo de la proteín-tirosina fosfatasa, aumento de la producción de citoquinas, etc. (102, 103).

Datos de experimentación en humanos. Datos de fracturas

A pesar de los datos positivos sobre masa y marcadores óseos, hasta Noviembre de 2005 no se había publicado nada acerca de la disminución de fracturas con isoflavonas, por lo que éstas estaban hasta ese momento en la misma situación que la tibolona, o en la que estaban los estrógenos hasta hace poco tiempo. Pese a ello, las isoflavonas de la soja ya se insinuaban como tratamiento a tener en cuenta, especialmente como terapia preventiva en pacientes con densidad mineral ósea normal, en las que, por tanto, no están indicados otros tratamientos, como risedronato, raloxifeno, estroncio, etc. (104).

Pero con la publicación de un estudio sobre la prevención de fracturas con isoflavonas, se abre un nuevo panorama. El artículo en cuestión ha sido publicado por Zhang en una revista de Medicina Interna (las cuales tienen mayor índice de impacto que las de Ginecología) (105). Es un estudio de cohortes, prospectivo por tanto, en el que se ha seguido a 24.403 mujeres, sin historia de fractura, de 40 a 70 años. El reclutamiento se inició en 1997 y finalizó en el año 2000. El seguimiento medio fue de 4,5 años, siendo la cifra total de 110.243 personas-año. Se compararon las fracturas aparecidas entre las mujeres que tomaban soja (con un consumo medio de unos 34 mg de isoflavonas), con las que no la tomaban, encontrándose una disminución significativa de ellas en el primero de los grupos. Estos resultados eran especialmente llamativos entre las mujeres posmenopáusicas más jóvenes. La conclusión del estudio es que la soja podría reducir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas, especialmente en los primeros años después de la menopausia. Estos datos publicados pueden ser criticados, en el sentido de que no se trata de un ensayo clínico frente a placebo. Pero a su favor tiene el enorme número de pacientes participantes (más de 24.000 mujeres) y el largo período de seguimiento (4,5 años de media). Es por ello por lo que, siguiendo el dicho de la Medicina Basada en la Evidencia de que *"se debe valorar el dato de más calidad publicado"*, podemos asumir que las isoflavonas parecen disminuir las fracturas en mujeres posmenopáusicas, al menos en tanto aparezcan otras investigaciones de más calidad que lo nieguen.

Efectos en el sistema cardiovascular

Las enfermedades cardiovasculares son responsables de aproximadamente el 20% de todas las muertes a nivel mundial. De hecho, son la causa principal de muerte en todos los países desarrollados, representando el 50% de la totalidad de los fallecimientos. Además, están surgiendo también como un problema prominente de Salud Pública en los países en vías de desarrollo, en los que ocupa el tercer lugar aproximadamente, con el 1% de todas las muertes.

En relación con los estudios epidemiológicos, la baja incidencia de las enfermedades cardiovasculares entre las poblaciones asiáticas que consumen importantes cantidades de fitoestrógenos sugiere una acción protectora de éstos (106, 107). Dentro de los análisis epidemiológicos que analizan la relación entre enfermedad cardiovascular y consumo de soja, es especialmente importante el estudio Framingham, realizado en Estados Unidos con casi 1.000 mujeres, que mostró una correlación positiva entre el consumo de fitoestrógenos y un menor riesgo cardiovascular (108).

Varios son los posibles aspectos protectores a considerar en el ámbito cardiovascular (109):

- Las modificaciones del perfil lipídico.
- Su acción sobre la función endotelial.
- Su actividad antioxidante.
- La inhibición de la agregación plaquetaria.

Cada uno de estos efectos es comentado a continuación.

Modificaciones del perfil lipídico

Desde los años cuarenta es conocido el efecto normalizador del perfil lipídico y antiaterogénico de la dieta suplementada con proteína de soja (110).

La reducción en sangre de las concentraciones de colesterol total y del colesterol LDL con el consumo de productos que contienen soja ha sido ampliamente demostrada en modelos animales y humanos (111-117). Sin embargo, permanecía sin establecer cuál era el componente de la soja responsable de este efecto.

Durante los años setenta y principios de los ochenta se pensó que eran los aminoácidos de las proteínas de soja los responsables de los descensos del colesterol observados. Sin embargo, las dietas con reconstrucción de aminoácidos de la proteína de soja no fueron tan efectivas como la proteína intacta en lograr descensos del colesterol plasmático, planteándose que algún otro componente de esta proteína sería el responsable de este efecto beneficioso, pudiendo ser éste las isoflavonas (118). Esta posibilidad se vio apoyada por un estudio efectuado en monos Rhesus, alimentados con soja a la que se le habían eliminado las isoflavonas mediante extracción alcohólica, o con soja intacta, que sí llevaba sus isoflavonas. Los animales alimentados con soja que portaba isoflavonas mostraron una notable mejoría en los lípidos plasmáticos y en las lipoproteínas, presentando un descenso del colesterol total plasmático del 50%, del colesterol LDL del 30% y un aumento de la apolipoproteína A del 15%, respecto al grupo alimentado con soja sin isoflavonas (119).

Con la misma idea, Clarkson publicó la ausencia de efecto significativo en pacientes que reciben proteína de soja sin isoflavonas, mientras que aquellas tratadas con esta proteína conteniendo sus isoflavonas mostraron una reducción del colesterol LDL y un aumento del HDL (120).

Sin embargo, otras evidencias muestran que las isoflavonas no serían el único componente implicado en la reducción de los niveles de colesterol, ya que administrando isoflavonas purificadas aisladas o unidas a proteínas como caseína/lactoalbúmina, no se encuentra ningún efecto (121). Así se plantea la hipótesis de que alguna cantidad de proteína de soja o de algún componente distinto a las isoflavonas presente en la cadena peptídica es necesaria para que éstas manifiesten un efecto hipocolesterolémico (122, 123). Esto podría explicar la ausencia de efecto sobre el colesterol de los extractos de isoflavonas procedentes del trébol rojo (124).

Varios son los metaanálisis publicados que corroboran la eficacia de la proteína de soja con isoflavonas en la normalización del perfil lipídico:

- Anderson realizó en 1995 un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados, encontrando que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soja disminuía el colesterol total en un 9,3%, el colesterol LDL en 12,9%, y los triglicéridos en 10,5% (125). Apenas se detectaron modificaciones en el colesterol HDL, observando tan sólo un pequeño incremento. En este metaanálisis se llamó la atención sobre el hecho de que en pacientes hipercolesterolémicos el efecto es más notable que en los normocolesterolémicos, siendo en algunos casos similar al de las estatinas.

A raíz de este trabajo, la Agencia Americana de Control de los Productos Alimentarios y Farmacéuticos (FDA) autorizó, a partir de 1998, la mención en el etiquetado de los productos a base de soja de sus beneficios para la normalización del perfil lipídico.

- Sin embargo, en el metaanálisis de Yeung, con 17 estudios que incluyen a 853 pacientes, éste no encuentra un claro efecto positivo de las isoflavonas aisladas sobre el perfil lipídico (126), lo que corrobora la hipótesis de que es necesario algo presente en la proteína de soja para que las isoflavonas muestren claramente su efecto hipolipemiente.
- En el metaanálisis de Weggemans (10 estudios, 623 pacientes) se obtienen básicamente los mismos resultados que en el anterior (127).
- El más reciente metaanálisis es el de Zhan (23 estudios randomizados, con más de 1.000 pacientes), en el que se comprueba que la proteína de soja con isoflavonas reduce significativamente el colesterol total, el LDL colesterol y los triglicéridos, así como incrementa claramente el HDL colesterol, relacionándose los cambios con el nivel previo de colesterol, la dosis y la duración del tratamiento (128).

Cabe la posibilidad de que el efecto beneficioso sobre el colesterol se manifieste en pacientes con cifras normales de este lípido. Washburn, en un ensayo comparó la ingesta de 20 gramos de carbohidratos complejos (dieta de comparación), con la de 20 gramos de proteína de soja que contienen 34 de fitoestrógenos dados en una sola dosis, o en dos dosis diarias, en mujeres perimenopáusicas con colesterol y tensión arterial normales, pero con sofocos. Los resultados fueron la aparición de una mejoría significativa, tanto en el perfil lipídico (descenso del colesterol total del 6% y del LDL del 7%, sin modificaciones de los triglicéridos ni del colesterol HDL), como en la tensión arterial y en la severidad percibida de sus sofocos (129).

El efecto de las isoflavonas (y la proteína de soja) sobre el colesterol se debe, al menos en parte, al efecto sobre proteínas ligadas al elemento regulador de los esteroides (*sterol regulatory element binding proteins* o *SREBP*) y a la regulación de la expresión de los genes SER, que controlan el metabolismo lipídico (130), aunque se han involucrado otros mecanismos, como el aumento de los receptores hepáticos para LDL y, por tanto, de su aclaramiento plasmático, y disminución de la producción del colesterol endógeno por inhibición de la 7-alfa-hidroxilasa. Otro posible mecanismo es el aumento de la excreción fecal de colesterol (131).

Acción sobre la función endotelial

La célula endotelial no es un mero conductor pasivo de los elementos de la circulación sanguínea, sino que en conjunto conforma un auténtico órgano, diseminado a lo largo de todo el árbol vascular. Este órgano tiene una intensa actividad metabólica, produciendo sustancias vasodilatadoras o vasoconstrictoras, así como elementos antiinflamatorios para defenderse de la formación de la placa de aterosclerosis. El metabolismo de la célula endotelial puede ser influido por diversas sustancias, entre las cuales se encuentran las isoflavonas.

Así como hemos visto que las isoflavonas aisladas no tienen gran efecto sobre el perfil lipídico, necesitando la colaboración de las proteínas de la soja, no ocurre lo mismo con la función endotelial. En este sentido, las isoflavonas aisladas manifiestan una actividad clara sobre el metabolismo de las células endoteliales, mejorándolo (132). Varios son los artículos publicados que reflejan de una u otra manera el efecto beneficioso de las isoflavonas sobre la célula endotelial.

- Honore, ya en año 1997, comprobó que las isoflavonas mejoran la reactividad vascular a la acetilcolina en macacas ateroscleróticas castradas (133). Aunque existen múltiples estudios efectuados en cultivos celulares o en animales de experimentación, no los comentamos aquí, y nos centraremos únicamente en aquellos efectuados en humanos.
- Nestel demostró una mejor *compliance* arterial mediante la administración de isoflavonas de trébol rojo, sin modificaciones del perfil lipídico (134).
- En el ensayo de Steinberg se comprueba que la acción beneficiosa sobre el metabolismo endotelial es independiente de la acción antioxidante, que comentaremos más adelante (135).
- Lissin encuentra que la suplementación con isoflavonas no disminuye las cifras de colesterol, pero sí que mejora significativamente la función endotelial, valorada mediante la vasodilatación inducida con nitritos (136).
- Muy reciente es el ensayo de Colacurci, en el que se encuentra que en mujeres sanas que reciben isoflavonas se produce un aumento de los elementos vasodilatadores endoteliales y una disminución de las adhesinas plasmáticas (137).
- Algunos autores no encuentran mejoría de la función endotelial en mujeres menopáusicas ancianas, salvo en ciertos subgrupos, con el de formadoras de equol (138).

Acción antioxidante

En lo que refiere a su actividad antioxidante, se ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido (139). Ruiz-Larrea realizó un estudio en 1997 sobre la potencia antioxidante de algunas isoflavonas, cuantificada como inhibición de radicales libres en fase acuosa, encontrando los siguientes resultados:

genisteína > daidzeína = genistín = biochanina A = daidzeína > formononetina, y concluyen que la isoflavona con mayor poder antioxidante es la genisteína (140).

El efecto antioxidante se manifiesta en todos los tejidos (los radicales libres son un subproducto producido durante la utilización del oxígeno por parte de las células en todo el organismo), pero en este caso nos interesa resaltar esta acción en relación con la LDL. La oxidación de esta lipoproteína es la fase previa a su fagocitosis por parte de los macrófagos, que se transforman por esta acción en células espumosas. Éstas son la primera fase en la formación de la placa de aterosclerosis. Por ello, la reducción de la susceptibilidad a la oxidación de estas lipoproteínas resultaría en un menor riesgo de enfermedad coronaria (141).

Esto explica que las isoflavonas hayan demostrado prevenir el proceso de aterogénesis al margen de sus efectos sobre los lípidos plasmáticos (142). En esta línea, trabajos recientes describen un descenso de las concentraciones plasmáticas de F2-isoprostano, que es un marcador “*in vivo*” de la oxidación lipídica, y un retraso en el tiempo de oxidación inducida por el ión Cu de la LDL en pacientes con una dieta enriquecida con proteína de soja rica en isoflavonas, frente a otra con proteína de soja a la que se le habían extraído las isoflavonas (143). Este efecto también ha sido comprobado en sujetos hipercolesterolémicos (144).

En general, la mayoría de los autores opinan que esta acción antioxidante puede tener un papel interesante en lo que respecta a la prevención de las enfermedades cardiovasculares (145).

La acción antioxidante de las isoflavonas es debida a su naturaleza polifenólica, y es común a todas las moléculas con esta estructura, ya que los anillos fenólicos pueden admitir electrones extra, sin que ello redunde en una desestabilización de la molécula.

Inhibición de la agregación plaquetaria

También existen estudios que sugieren un efecto antitrombótico de la genisteína (146, 147). Esta acción es debida a la inhibición de la activación y agregación plaquetaria, por efecto de la inhibición de la fosforilación de la tirosina.

También podría influir la acción productora de prostaciclina por parte del endotelio, por la acción de la genisteína y la daidzeína sobre la célula endotelial, proceso en el que parecen intervenir el receptor estrogénico endotelial y la COX-2, según se ha visto recientemente en investigaciones realizadas por la Universidad de Valencia (148).

Efectos sobre los tumores

Aspectos generales

Las enfermedades neoplásicas son una de las causas principales de muerte en los países occidentales. Los fitoestrógenos, y en concreto las isoflavonas, parecen tener un efecto protector sobre diferentes tipos de cánceres (149), especialmente el cáncer de mama (150) y el de próstata (151-154). También existen algunos indicios sobre el cáncer de colon, pero a día de hoy los datos son tan escasos que por el momento es mejor no considerar este aspecto (155).

Cáncer de mama

El cáncer de mama es el más frecuente en las mujeres occidentales, afectando a una de cada 8-14, dependiendo del área geográfica considerada.

Existen datos que sugieren el efecto protector de las isoflavonas frente al cáncer de mama. Estos datos proceden de estudios epidemiológicos, estudios en animales, cultivos celulares y ensayos clínicos en humanos, como veremos a continuación. La posible utilidad de las isoflavonas para prevenir el cáncer de mama es uno de los caminos más esperanzadores que tenemos en la lucha contra esta terrible enfermedad (156, 157).

Estudios epidemiológicos

La mayoría de los estudios han analizado el consumo de alimentos ricos en soja y su relación con el cáncer de mama (158,159), ya que se ha visto en estudios epidemiológicos que las mujeres japonesas, además de tener una incidencia más baja de esta patología, cuando la desarrollan, tienen un mejor pronóstico (160, 161). De hecho, presentan un mayor número de tumores "in situ", tienen menos metástasis ganglionares y aquellas con metástasis tienen menos probabilidad de tener tres o más ganglios afectados (162, 163).

Estudios en animales

Existen varios estudios en animales que sugieren que la genisteína retrasa el desarrollo de tumores mamarios, siendo los más destacables los de Lamartiniere, que han demostrado en ratas el efecto antitumoral de la genisteína (164) y la protección que ejerce frente a la inducción de cáncer de mama en estos mamíferos con benzoantraceno (165). También se ha comprobado que la genisteína aumenta el tiempo de latencia de los tumores mamarios en ratas, en comparación con el control (166).

Estudios en cultivos celulares

Se ha comprobado que los lignanos (167) y, sobre todo, las isoflavonas, reducen la proliferación de líneas celulares procedentes del cáncer de mama (168). Los efectos antiproliferativos son dosis-dependientes y parecen ejercerse tanto sobre líneas celulares con receptores estrogénicos positivos (ER+), como en aquellas que no los expresan (ER-) (169). Esto indicaría que el mecanismo de protección no se establece a través de un único mecanismo (170, 171).

Es interesante reseñar que la genisteína ha mostrado, en cultivos celulares, un efecto bifásico sobre el crecimiento de las células tumorales (172):

- Estimula el crecimiento a bajas concentraciones (<10 microm).
- Inhibe el desarrollo a altas concentraciones (>10 microm).

Estudios en humanos

Hasta la fecha, los estudios en humanos han sido observacionales, sin que tengamos noticias de ensayos clínicos. Por ello, las conclusiones no pueden ser definitivas, hasta que dispongamos de éstos (173). Sin embargo, sí que contamos con algunos estudios de cohortes y caso-control, así como investigaciones sobre el efecto en la densidad mamaria, que comentamos a continuación.

- Como modo indirecto de conocer el efecto de las isoflavonas sobre la mama, se han realizado estudios sobre la densidad mamaria. En uno de ellos, se observa que dos años de administración de 50 mg de isoflavonas diarias no produce cambios en la densidad radiológica mamaria, en relación con el grupo que recibió placebo (174). Otros ensayos clínicos, con placebo, similares, confirman este dato (175, 176).

- Yamamoto realizó un estudio prospectivo de cohortes para averiguar la relación entre el consumo de isoflavonas y el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Para ello, en Enero de 1990 reclutó a un total de 21.852 mujeres japonesas entre 40 y 59 años de edad. Las mujeres rellenaban periódicamente un cuestionario sobre su dieta, con el fin de calcular cuál era su consumo de isoflavonas. El seguimiento duró hasta Diciembre de 1999 (diez años), y tras el estudio de 209.354 personas/año de seguimiento, se diagnosticaron 179 cánceres de mama. Tras los análisis estadísticos y la adecuación de factores de confusión, como antecedentes familiares, historia reproductiva, uso de tabaco, etc., se comprobó que el consumo de sopa de miso y de isoflavonas estaban inversamente relacionadas con el riesgo de cáncer de mama, pero no ocurría lo mismo considerando globalmente los alimentos de soja (177). Este autor concluye que las isoflavonas y la sopa de miso pueden ser elementos protectores de la mama.
- Ingram realizó un estudio de casos y controles, donde comparó 144 mujeres con cáncer de mama recientemente diagnosticado con mujeres sanas, encontrando que la excreción urinaria de isoflavonas medida durante 3 días consecutivos era significativamente menor en las mujeres que desarrollaron cáncer de mama (178).
- Murkies ha publicado un estudio retrospectivo caso-control, analizando la excreción urinaria de isoflavonas (genisteína y daidzeína) en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, comprobando que ésta es menor que en los controles sin cáncer. De ello deduce que es posible que el mayor consumo de estas sustancias ejerza un efecto protector en la mama (179).
- Zheng realizó un estudio caso-control en mujeres orientales analizando la excreción urinaria de isoflavonas en las pacientes con cáncer de mama, comparándola con la de los controles normales. Los resultados fueron que la eliminación urinaria de isoflavonas era significativamente menor en el grupo de afectas de cáncer de mama. El autor concluye que la ingesta de una elevada cifra de isoflavonas podría actuar como mecanismo protector del desarrollo de cáncer de mama (180).
- Peterson publicó un estudio similar (caso control) hecho en población griega, con los mismos resultados que los anteriores estudios mencionados (181).

Mecanismos de acción antitumoral

El mecanismo mediante el cual los fitoestrógenos exhiben su potencial anticancerígeno en la mama es múltiple. Al igual que ocurría en los cultivos celulares, el efecto protector parece ser independiente de que los tumores expresen receptores estrogénicos o no (182), lo que tendría que ver con el hecho de que gran parte de los mecanismos de acción son independientes del receptor estrogénico.

- Se debe primordialmente a la inhibición de ciertas enzimas, como son: tirosina cinasa, DNA topoisomerasas I y II, y cinasa ribosómica S6, todas ellas implicadas en la diferenciación y crecimiento tumoral (183).
- La genisteína ha demostrado en estudios "*in vitro*" inhibir la angiogénesis y la proliferación celular, muy importantes para el desarrollo tumoral (184-187).

- La genisteína también suprime el potencial invasor de las células humanas del cáncer de mama mediante la regulación transcripcional de las metaloproteinasas y de sus inhibidores tisulares (188).
- La disminución de los estrógenos endógenos puede actuar como mecanismo protector (189). La aromatasas es una fuente trascendental de estrógenos en las células mamarias. El bloqueo de esta ruta metabólica parece tener importantes repercusiones beneficiosas sobre el desarrollo y pronóstico del cáncer de mama. Las isoflavonas ejercen una clara acción inhibitoria de esta enzima, lo que podría explicar en parte su acción protectora (190-192).
- Otro efecto que ha sido estudiado es el aumento en las cifras plasmáticas de SHBG observado en pacientes posmenopáusicas, lo cual puede redundar en una disminución de los estrógenos libres plasmáticos, que son los que pudieran tener algún papel en el desarrollo del cáncer de mama. Adlercreutz estudió 30 mujeres posmenopáusicas, encontrando una correlación positiva estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de SHBG y la excreción urinaria de fitoestrógenos, y una correlación negativa estadísticamente significativa entre los niveles plasmáticos de SHBG y la excreción urinaria de 16 alfa-hidroxiestrone, por lo cual sugiere que el potencial anticancerígeno de estos compuestos puede deberse en parte a la regulación del metabolismo de las hormonas esteroideas, al aumentar los niveles de SHBG (193).
- Otro mecanismo que explicaría su potencial anticancerígeno se basaría en la activación de los canales del calcio. Ello produce la invasión del citosol celular por grandes cantidades de calcio, mientras que el retículo endoplásmico se queda vacío de sus reservas, lo que induce apoptosis celular (194).
- Un mecanismo de acción interesante en el campo de la oncología es la actividad antioxidante sobre las cadenas de ADN, lo que impide el desarrollo de mutaciones. De hecho, las isoflavonas inhiben de forma muy evidente el efecto promotor tumoral del peróxido de hidrógeno (H₂O₂) "in vitro" e "in vivo" (195, 196).
- Otro posible mecanismo es la modulación del metabolismo estrogénico en la mujer posmenopáusica, evitando la producción de determinados metabólicos potencialmente en carcinogénicos, como la 16-alfa-hidroxiestrone, la 4-hidroxiestrone y el 4-hidroxiestradiol (197, 198). En este caso, los fitoestrógenos facilitan la transformación de los estrógenos en metabólicos que no tienen acciones perjudiciales en el organismo.

Un hecho a tener en cuenta, y que es comentado por diversos autores, en base a los estudios epidemiológicos y en roedores, es que es probable que para que las isoflavonas puedan ejercer algún tipo de protección sobre el desarrollo de cáncer de mama, ésta debe haber sido expuesta a estas moléculas en etapas tempranas, antes de la pubertad, cuando la glándula es aún relativamente inmadura (199-202).

Otras acciones

Aunque menos conocidas, las isoflavonas tienen otras diversas actividades en el organismo humano, especialmente en mujeres menopáusicas, que conviene que comentemos, aunque sea someramente.

Mejoría de la función cognitiva

Aunque no existen demasiados datos, sí que podemos comentar algunos ensayos clínicos al respecto.

- El primer ensayo sobre el tema fue publicado en 2001 (203). En este estudio se pretendía comparar el efecto de alimentos de la soja ricos en isoflavonas frente a los mismos sin ellas, sobre la atención, la memoria y la función del lóbulo frontal, en adultos jóvenes sanos de ambos sexos. En concreto se utilizaron estudiantes voluntarios, que recibieron 100 mg de isoflavonas al día o bien sólo 0,5 mg de éstas, durante diez semanas. Se realizaron múltiples tests que valoraban la función cognitiva, tanto al inicio del tratamiento como concluido éste. Aquellos que recibieron soja con isoflavonas mostraron una mejoría significativa en la memoria de corto y largo plazo, así como en la flexibilidad y agilidad mentales. Estas mejorías fueron comunes tanto a varones como a mujeres.
- Duffy ha publicado un ensayo en el que valora los efectos de las isoflavonas sobre la función cognitiva en mujeres menopáusicas (204). Un total de 33 mujeres posmenopáusicas entre 50 y 65 años de edad fueron randomizadas en dos grupos paralelos para recibir 60 mg de isoflavonas al día o placebo, durante doce semanas. A todas ellas se les pasó una batería de pruebas sobre la función cognitiva y además realizaron escalas analógicas de humor y sueño. También se investigó la presencia de síntomas típicos de la menopausia antes de comenzar el tratamiento y después de las doce semanas de éste. Aquellas que recibieron las isoflavonas mostraron una mayor mejoría significativa en la memoria visual y en la atención. También en el grupo de estudio se observó una mejoría en la capacidad de planificar tareas. Por el contrario, no hubo efectos sobre los síntomas de la menopausia, el humor o el sueño. El autor concluye que doce semanas de tratamiento con isoflavonas produce una mejoría cognitiva en la mujer menopáusica, que es independiente de los cambios en la sintomatología menopáusica, el humor o el sueño.
- Otro ensayo es el conocido como "*Estudio Sophia*" (205). El objetivo de éste fue examinar el efecto del suplemento de isoflavonas sobre la función cognitiva en mujeres posmenopáusicas. Para ello se diseñó un estudio doble ciego randomizado, controlado con placebo, con mujeres de buena salud y una menopausia de al menos dos años, que no hubieran recibido terapia con estrógenos. Entre Julio del año 2000 y Octubre del mismo año se reclutaron 56 mujeres entre 55 y 74 años, que fueron randomizadas para recibir 110 mg de isoflavonas al día o placebo. Se llevaron a cabo diversos tests que valoraban la función cognitiva, tanto al inicio como a los seis meses de tratamiento. Los resultados mostraron un efecto favorable significativo de las isoflavonas en este área, especialmente en la memoria verbal.
- Muy recientemente se ha publicado un nuevo ensayo, básicamente similar a los ya comentados, en los que se aprecia una mejoría de las funciones del lóbulo temporal (capacidad para establecer relaciones o planificar) (206). En este caso, el estudio se hizo sobre 50 mujeres posmenopáusicas, que recibieron 60 mg de isoflavonas o placebo, durante 6 semanas. También se encontró una reducción de los síntomas somáticos de la menopausia, pero no cambios en el humor. Hubo también mejoría en la memoria, pero sin llegar a la significación.

- El efecto positivo sobre la función cognitiva parece que sólo se aprecia cuando se utilizan isoflavonas de soja, dado que el único ensayo realizado con trébol rojo no mostró ningún efecto respecto al placebo (207).
- Tampoco parece que se encuentre este efecto en mujeres muy mayores, entre 60 y 75 años (208).

Hasta el momento, no conocemos a través de qué mecanismos se puede producir este efecto beneficioso.

Efectos sobre la obesidad y la diabetes

Trabajos recientes están aportando una cantidad importante de datos acerca de la posible acción beneficiosa de las isoflavonas sobre el metabolismo hidrocarbonado y la obesidad.

En modelos animales de obesidad y diabetes, la proteína de soja con isoflavonas ha mostrado su capacidad para reducir la insulina sérica y la resistencia a la insulina. En estudios de sujetos humanos con o sin diabetes, la proteína de soja con isoflavonas también parece reducir moderadamente la hiperglucemia y el peso corporal, la hiperlipidemia y la hiperinsulinemia, lo que explicaría su efecto beneficioso sobre la obesidad y la diabetes (209, 210).

Sin embargo, la mayoría de los ensayos clínicos publicados son relativamente cortos e involucran a un número pequeño de pacientes. El más significativo de los ensayos es el de Jayagopal, quien diseñó un estudio cuyo fin era determinar si un suplemento dietético con proteína de soja e isoflavonas producía algún efecto sobre la resistencia a la insulina, el control glucémico y los marcadores de riesgo cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo II. Se randomizaron un total de 32 mujeres con este tipo de alteración metabólica, para recibir 30 g al día de proteína de soja, con 132 mg de isoflavonas, frente a placebo (30 g de celulosa al día) durante doce semanas. Los resultados mostraron un efecto beneficioso de las isoflavonas de soja sobre la resistencia a la insulina, el control de la glucemia y las lipoproteínas séricas, mejorando por tanto su perfil de riesgo cardiovascular (211).

Por otro lado, también existen trabajos que muestran una mejoría de la función renal en pacientes con diabetes, sin que sepamos claramente la importancia de este efecto (212-215).

Además, las isoflavonas parecen disminuir la toxicidad de las altas cifras de glucosa, al menos en cultivos celulares (216).

Es posible que las isoflavonas actúen a través de varios mecanismos que modularían la secreción de insulina de páncreas, o quizás tenga que ver con su actividad antioxidante.

En todo caso, en este capítulo hemos intentado recoger la evidencia científica publicada sobre la soja –especialmente sobre sus isoflavonas– y la salud de la mujer.

Bibliografía

1. Simon JA, Hsia J, Cauley J A, Richards C, Harris F, Fong J, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation* 2001; 103:638-42.
2. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Geisinger KR. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study: study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials*. 2000 Jun;21(3):257-85.
3. Hodis HN, Mack WJ, Lobo RA, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer PR, Selzer RH, Liu Cr CR, Liu Ch CH, Azen S P; Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis Trial Research Group. Estrogen in the prevention of atherosclerosis. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2001 Dec 4;135(11):939-53.
4. Viscoli CM, Brass LM, Kernan WN, Sarrel PM, Suissa S, Horwitz RI. A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *N Engl J Med* 2001;345:1243-9.
5. Hulley S, Furberg C, Barrett-Connor E, Cauley J, Grady D, Haskell W, et al. Noncardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002;288:58-66
6. Heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II): Part 2. Non-cardiovascular outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:58-66
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002 Jul 17;288(3):321-33.
8. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J, McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*. 2003 Oct 1;290(13):1739-48.
9. Rapp SR, Espeland MA, Shumaker SA, Henderson VW, Brunner RL, Manson JE, Gass ML, Stefanick ML, Lane DS, Hays J, Johnson KC, Coker LH, Dailey M, Bowen D; WHIMS Investigators. Effect of estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2663-72.
10. Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2651-62.
11. Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003 Aug 9;362(9382):419-27.
12. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, Bassford T, Beresford SA, Black H, Bonds D, Brunner R, Brzyski R, Caan B, Chlebowski R, Curb D, Gass M, Hays J, Heiss G, Hendrix S, Howard BV, Hsia J, Hubbell A, Jackson R, Johnson KC, Judd H, Kotchen JM, Kuller L, LaCroix AZ, Lane D, Langer RD, Lasser N, Lewis CE, Manson J, Margolis K, Ockene J, O'Sullivan MJ, Phillips L, Prentice RL, Ritenbaugh C, Robbins J, Rossouw JE, Sarto G, Stefanick ML, Van Horn L, Wactawski-Wende J, Wallace R, Wassertheil-Smoller S; Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2004 Apr

13. Brinton LA, Lacey JV Jr, Trimble EL. Hormones and endometrial cancer--new data from the Million Women Study. *Lancet*. 2005 Apr 30-May 6;365(9470):1517-8
14. Koebnick C, Reimann M, Carlsohn A, Korzen-Bohr S, Bugel S, Hallund J, Rossi L, Branca F, Hall W, Williams C, Zunft HJ, O'Doherty Jensen K. The acceptability of isoflavones as a treatment of menopausal symptoms: a European survey among postmenopausal women. *Climacteric*. 2005 Sep;8(3):230-42.
15. Kirk P, Patterson RE, Lampe J. Development of a soy food frequency questionnaire to estimate isoflavone consumption in US adults. *J Am Diet Assoc* 1999 May;99(5):558-63
16. Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogens. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21(2): 101-11.
17. Messina M. Soyfoods and soybean phyto-oestrogens (isoflavones) as possible alternatives to hormone replacement therapy (HRT). *Eur J Cancer*. 2000 Sep;36 Suppl 4:S71-2
18. Aldercreutz H, Hamalainen E, Gorbach S, Goldin B. Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan. *Lancet*, 1992; 339: 1233.
19. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol*. 2001 Apr 15;153(8):790-3.
20. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms--a systematic review. *Maturitas*. 2004 Jan 20;47(1):1-9
21. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flushes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
22. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flushes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.
23. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
24. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Anselmi Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study *Menopause*. 2000 Mar-Apr;7(2):105-11.
25. 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 Jul-Aug;7(4):236-42.
26. van de Weijer PH, Barentsen R. Isoflavones from red clover (Promensil) significantly reduce menopausal hot flush symptoms compared with placebo. *Maturitas*. 2002 Jul 25;42(3):187-93.
27. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause*. 2002 Sep-Oct;9(5):329-34.
28. Han KK, Soares JM Jr, Haidar MA, de Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2002 Mar;99(3):389-94.
29. Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Franciscis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal neurovegetative symptoms. *Minerva Ginecol*. 2004 Oct;56(5):407-12.
30. Crisafulli A, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Squadrito G, Romeo A, Adamo EB, Marini R, D'Anna R, Corrado F, Bartolone S, Frisina N, Squadrito F. Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause*. 2004 Jul-Aug;11(4):400-4
31. Kaari C, Haidar MA, Junior JM, Nunes MG, Quadros LG, Kemp C, Stavale JN, Baracat EC. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006 Jan 10;53(1):49-58.

32. Baber RJ, Templeman C, Morton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric*. 1999 Jun;2(2):85-92.
33. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric*. 1999 Jun;2(2):79-84.
34. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril*. 2003 May;79(5):1112-7
35. Tice JA, Ettinger B, Ensrud K, Wallace R, Blackwell T, Cummings SR. Phytoestrogen supplements for the treatment of hot flashes: the Isoflavone Clover Extract (ICE) Study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Jul 9;290(2):207-14.
36. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol*. 2000 Mar;18(5):1068-74. J
37. Van Patten CL, Olivotto IA, Chambers GK, Gelmon KA, Hislop TG, Templeton E, Wattie A, Prior JC. Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 15;20(6):1449-55.
38. Nikander E, Kilkkinen A, Metsa-Heikkilä M, Adlercreutz H, Pietinen P, Tiitinen A, Ylikorkala O. A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet Gynecol*. 2003 Jun;101(6):1213-20
39. Kronenberg F, Fugh-Berman A. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002 Nov 19;137(10):805-13
40. Erdman JW Jr, Badger TM, Lampe JW, Setchell KD, Messina M. Not all soy products are created equal: caution needed in interpretation of research results. *J Nutr*. 2004 May;134(5):1229S-1233S.
41. Setchell KD, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT, Kirschner AS, Cassidy A, Heubi JE. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr*. 2001 Apr;131(4 Suppl):1362S-75S.
42. Hendrich S. Bioavailability of isoflavones. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002 Sep 25;777(1-2):203-10.
43. Setchell KD, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechemias L, Wolfe B, Jakate AS, Creutzinger V, Heubi JE. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nutr*. 2003 Apr;133(4):1027-35.
44. Kessel B. Alternatives to estrogen for menopausal women. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998 Jan;217(1):38-44.
45. Messina MJ. Soy foods and soybean isoflavones and menopausal health. *Nutr Clin Care*. 2002 Nov-Dec;5(6):272-82.
46. Kessel B, Kronenberg F. The role of complementary and alternative medicine in management of menopausal symptoms. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004 Dec;33(4):717-39
47. Cline JM, Pashold JC, Anthony MS, Obasanjo IO, Adams MR. Effects of hormonal therapies and dietary soy phytoestrogens on vaginal cytology in surgically postmenopausal macaques. *Fertil Steril* 1996; 65(5): 1031-5.
48. Tansey G, Hughes CL, Cline JM, Krummer A, Walmer DK, Shmoltzer S. Effects of dietary soybean estrogens on the reproductive tract in female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(3): 340-4.
49. Baird D, Umbach D, Lansdell L. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy, among postmenopausal women. *Clin Endocr* 1995; 80(5): 1685-1690.

50. Nikander E, Rutanen EM, Nieminen P, Wahlstrom T, Ylikorkala O, Tiitinen A. Lack of effect of isoflavonoids on the vagina and endometrium in postmenopausal women. *Fertil Steril.* 2005 Jan;83(1):137-42
51. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *BMJ* 1990 Oct 20;301(6757):905-6
52. Uesugi T, Toda T, Okuhira T, Chen JT. Evidence of estrogenic effect by the three-month-intervention of isoflavone on vaginal maturation and bone metabolism in early postmenopausal women. *Endocr J.* 2003 Oct;50(5):613-9.
53. Chiechi LM, Putignano G, Guerra V, Schiavelli MP, Cisternino AM, Carriero C. The effect of a soy rich diet on the vaginal epithelium in postmenopause: a randomized double blind trial. *Maturitas.* 2003 Aug 20;45(4):241-6.
54. Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr.* 2003 Jun;77(6):1459-65
55. Izumi T, Piskula MK, Osawa S, Obata A, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Kubota Y, Kikuchi M. Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *J Nutr.* 2000 Jul;130(7):1695-9.
56. Turner NJ, Thomson BM, Shaw IC. Bioactive isoflavones in functional foods: the importance of gut microflora on bioavailability. *Nutr Rev.* 2003 Jun;61(6 Pt 1):204-13.
57. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause.* 1999 Fall;6(3):233-41
58. Report a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Geneva: WHO Technical Report Series. 1994. 843:11-13
59. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3d. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992 Nov;2(6):285-9
60. Ho SC, Bacon WE, Harris T, Looker A, Maggi S. Hip fracture rates in Hong Kong and the United States, 1988 through 1989. *Am J Public Health* 1993 May;83(5):694-7.
61. Kao PC, P'eng FK How to reduce the risk factors of osteoporosis in Asia. *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih (Taipei)* 1995 Mar;55(3):209-13
62. Greendale GA, FitzGerald G, Huang MH, Sternfeld B, Gold E, Seeman T, Sherman S, Sowers M. Dietary soy isoflavones and bone mineral density: results from the study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol.* 2002 Apr 15;155(8):746-54.
63. Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 6(13): 1-4.
64. Yamaguchi M, Gao YH. Inhibitory effect of genistein on bone resorption in tissue culture. *Biochem Pharmacol.* 1998 Jan 1;55(1):71-6.
65. Yamaguchi M, Gao YH. Anabolic effect of genistein on bone metabolism in the femoral-metaphyseal tissues of elderly rats is inhibited by the anti-estrogen tamoxifen. *Res Exp Med (Berl).* 1997;197(2):101-7.
66. Anderson JJ, Ambrose WW, Garner SC. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomized rat models. *J Nutr* 1995. 125:799S
67. Ye SF, Saga I, Ichimura K, Nagai T, Shinoda M, Matsuzaki S. Coumestrol as well as isoflavones in soybean extract prevent bone resorption in ovariectomized rats. *Endocr Regul.* 2003 Sep;37(3):145-52.
68. Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology.* 1999 Apr;140(4):1893-900.
69. Li B, Yu S. Genistein prevents bone resorption diseases by inhibiting bone resorption and stimulating bone formation. *Biol Pharm Bull.* 2003 Jun;26(6):780-6.

70. Fanti P, Monier-Faugere MC, Geng Z, Schmidt J, Morris PE, Cohen D, Malluche HH. The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 1998;8(3):274-81.
71. Breitman PL, Fonseca D, Cheung AM, Ward WE. Isoflavones with supplemental calcium provide greater protection against the loss of bone mass and strength after ovariectomy compared to isoflavones alone. *Bone.* 2003 Oct;33(4):597-605.
72. Pan W, Quarles LD, Song LH, Yu YH, Jiao C, Tang HB, Jiang CH, Deng HW, Li YJ, Zhou HH, Xiao ZS. Genistein stimulates the osteoblastic differentiation via NO/cGMP in bone marrow culture *J Cell Biochem.* 2005 Feb 1;94(2):307-16.
73. Gao YH, Yamaguchi M. Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: involvement of protein kinase inhibition and protein tyrosine phosphatase activation. *Int J Mol Med.* 2000 Mar;5(3):261-7.
74. Gao YH, Yamaguchi M. Suppressive effect of genistein on rat bone osteoclasts: apoptosis is induced through Ca²⁺ signaling. *Biol Pharm Bull.* 1999 Aug;22(8):805-9.
75. Picherit C, Coxam V, Bennetau-Pelissero C, Kati-Coulibaly S, Davicco MJ, Lebecque P, Barlet JP. Daidzein is more efficient than genistein in preventing ovariectomy-induced bone loss in rats *J Nutr.* 2000 Jul;130(7):1675-81.
76. Gao YH, Yamaguchi M. Anabolic effect of daidzein on cortical bone in tissue culture: comparison with genistein effect. *Mol Cell Biochem.* 1999 Apr;194(1-2):93-7
77. Khalil DA, Lucas EA, Smith BJ, Soung DY, Devareddy L, Juma S, Akhter MP, Recker R, Arjmandi BH. Soy isoflavones may protect against orchidectomy-induced bone loss in aged male rats. *Calcif Tissue Int.* 2005 Jan;76(1):56-62. Epub 2004 Nov 4
78. Cai DJ, Zhao Y, Glasier J, Cullen D, Barnes S, Turner CH, Wastney M, Weaver CM. Comparative effect of soy protein, soy isoflavones, and 17beta-estradiol on bone metabolism in adult ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2005 May;20(5):828-39. Epub 2004 Dec 27
79. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec;68(6 Suppl):1375S-1379S.
80. Dalais FS, Rice GE, Walquist ML, Grehan M, Murkies AL, Medley G, Ayton R, Strauss BJG. Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1998; 1: 124-9.
81. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19: S43-S48.
82. Gambacciani M, Ciapponi M, Cappagli B, Piaggese L, Genazzani AR. Effects of combined low dose of the isoflavone derivative ipriflavone and estrogen replacement on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women. *Maturitas.* 1997 Sep;28(1):75-81.
83. Katase K, Kato T, Hirai Y, Hasumi K, Chen JT. Effects of ipriflavone on bone loss following a bilateral ovariectomy and menopause: a randomized placebo-controlled study. *Calcif Tissue Int.* 2001 Aug;69(2):73-7.
84. Ohta H, Komukai S, Makita K, Masuzawa T, Nozawa S. Effects of 1-year ipriflavone treatment on lumbar bone mineral density and bone metabolic markers in postmenopausal women with low bone mass. *Horm Res.* 1999;51(4):178-83.
85. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Bufalino L, Passeri M. Effect of ipriflavone--a synthetic derivative of natural isoflavones--on bone mass loss in the early years after menopause. *menopause.* 1998 Spring;5(1):9-15.
86. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Passeri M, Bufalino L, Gennari C. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int.* 1997 Aug;61(2):142-7.

87. Gennari C, Adami S, Agnusdei D, Bufalino L, Cervetti R, Crepaldi G, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, Isaia GC, Mazzuoli GF, Ortolani S, Passeri M, Serni U, Vecchiet L. Effect of chronic treatment with ipriflavone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int.* 1997;61 Suppl 1:S19-22.
88. Wangen KE, Duncan AM, Merz-DeMlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Sep;85(9):3043-8.
89. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):844-52.
90. Yamori Y, Moriguchi EH, Teramoto T, Miura A, Fukui Y, Honda KI, Fukui M, Nara Y, Taira K, Moriguchi Y. Soybean isoflavones reduce postmenopausal bone resorption in female Japanese immigrants in Brazil: a ten-week study. *J Am Coll Nutr.* 2002 Dec;21(6):560-3.
91. Chen YM. Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause.* 2004 May-Jun;11(3):246-54.
92. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Oct;88(10):4740-7.
93. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr.* 2004 Feb;79(2):326-33.
94. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with a history of breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Mar;89(3):1207-12.
95. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, D'Anna R, Corrado F, Pizzoleo MA, Cincotta M, Altavilla D, Ientile R, Squadrito F. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res.* 2002 Oct;17(10):1904-12.
96. Albertazzi P. Purified phytoestrogens in postmenopausal bone health: is there a role for genistein? *Climacteric.* 2002 Jun;5(2):190-6.
97. Cai DJ, Zhao Y, Glasier J, Cullen D, Barnes S, Turner CH, Wastney M, Weaver CM. Comparative effect of soy protein, soy isoflavones, and 17beta-estradiol on bone metabolism in adult ovariectomized rats. *J Bone Miner Res.* 2005 May;20(5):828-39.
98. Brynin R. Soy and its isoflavones: a review of their effects on bone density. *Altern Med Rev.* 2002 Aug;7(4):317-27.
99. Messina M, Messina V. Soyfoods, soybean isoflavones, and bone health: a brief overview. *J Ren Nutr.* 2000 Apr;10(2):63-8.
100. Cotter A, Cashman KD. Genistein appears to prevent early postmenopausal bone loss as effectively as hormone replacement therapy. *Nutr Rev.* 2003 Oct;61(10):346-51.
101. Weaver CM, Cheong JM. Soy isoflavones and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr.* 2005 May;135(5):1243-7.
102. Arjmandi BH, Smith BJ. Soy isoflavones' osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. *J Nutr Biochem.* 2002 Mar;13(3):130-137.
103. Chen X, Anderson JJ. Isoflavones and bone: animal and human evidence of efficacy. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* 2002 Jun;2(4):352-9.
104. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2004 Nov;7(6):649-58.

105. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005 Sep 12;165(16):1890-5.
106. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. A paradox. *Circulation* 1993 Dec;88(6):2771-9
107. Keys A, Menotti A, Aravanis C, Blackburn H, Djordevic BS, Buzina R, Dontas AS, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, et al. The seven countries study: 2,289 deaths in 15 years. *Prev Med* 1984 Mar;13(2):141-54
108. de Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: the Framingham study. *J Nutr*. 2002 Feb;132(2):276-82.
109. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 1998 Dec;68(6 Suppl):1390S-1393S.
110. Meeker DR, Kesten HD. Effect of high protein diets on experimental atherosclerosis of rabbits. *Arch Pathol* 1941;31:147-162
111. Carroll KK. Review of clinical studies on cholesterol-lowering response to soy protein. *J Am Diet Assoc*. 1991 Jul;91(7):820-7.
112. Kritchevsky D. Dietary protein, cholesterol and atherosclerosis: a review of the early history. *J Nutr*. 1995 Mar;125(3 Suppl):589S-593S.
113. Carroll KK, Kurowska EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr*. 1995 Mar;125(3 Suppl):594S-597S.
114. Puska P, Korpelainen V, Hoie LH, Skovlund E, Smerud KT. Isolated soya protein with standardised levels of isoflavones, cotyledon soya fibres and soya phospholipids improves plasma lipids in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled trial of a yoghurt formulation. *Br J Nutr*. 2004 Mar;91(3):393-401.
115. Sagara M, Kanda T, Njelekera M, Teramoto T, Armitage L, Birt N, Birt C, Yamori Y. Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle-aged men in Scotland. *J Am Coll Nutr*. 2004 Feb;23(1):85-91.
116. van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000 Jun;10(3):154-67
117. van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000 Jun;10(3):154-67
118. Forsythe WA, Green MS, Anderson JJ. Dietary protein effects on cholesterol and lipoprotein concentrations: a review. *J Am Coll Nutr*. 1986;5(6):533-49.
119. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL Jr, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr*. 1996 Jan;126(1):43-50.
120. Clarkson TB, Anthony MS. Phytoestrogens and coronary heart disease. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998 Dec;12(4):589-604.
121. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in
122. Demonty I, Lamarche B, Jones PJ. Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. *Nutr Rev*. 2003 Jun;61(6 Pt 1):189-203.
123. Wagner JD, Schwenke DC, Greaves KA, Zhang L, Anthony MS, Blair RM, Shadoan MK, Williams JK. Soy protein with isoflavones, but not an isoflavone-rich supplement, improves arterial low-density lipoprotein metabolism and atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Dec;23(12):2241-6.

124. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, West L, Eden JA, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of post menopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*. 2000 Sep;152(1):143-7.
125. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Metanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
126. Yeung J, Yu TF. Effects of isoflavones (soy phyto-estrogens) on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr J*. 2003 Nov 19;2:15.
127. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr*. 2003 Aug;57(8):940-6.
128. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005 Feb;81(2):397-408
129. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause*. 1999 Spring;6(1):7-13.
130. Mullen E, Brown RM, Osborne TF, Shay NF. Soy isoflavones affect sterol regulatory element binding proteins (SREBPs) and SREBP-regulated genes in HepG2 cells. *J Nutr*. 2004 Nov;134(11):2942-7.
131. Wang MF, Yamamoto S, Chung HM, Chung SY, Miyatani S, Mori M, Okita T, Sugano M. Antihypercholesterolemic effect of undigested fraction of soybean protein in young female volunteers. *J Nutr Sci Vitaminol* 1995; 41: 187-95.
132. van der Schouw YT, de Kleijn MJ, Peeters PH, Grobbee DE. Phyto-oestrogens and cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2000 Jun;10(3):154-67
133. Honore EK, Koudy Williams J, Anthony M, Clarkson T. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997; 67: 148-54.
134. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999 Mar;84(3):895-8.
135. Steinberg FM, Guthrie NL, Villablanca AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2003 Jul;78(1):123-30.
- 136 Lissin LW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. Isoflavones improve vascular reactivity in postmenopausal women with hypercholesterolemia. *Vasc Med*. 2004 Feb;9(1):26-30.
137. Colacurci N, Chiantera A, Fornaro F, de Novellis V, Manzella D, Arciello A, Chiantera V, Improta L, Paolisso G. Effects of soy isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause*. 2005 May-Jun;12(3):299-307.
138. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots ML, Grobbee DE, Lampe JW, van der Schouw YT. Randomized controlled trial of the effects of soy protein containing isoflavones on vascular function in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2005 Jan;81(1):189-95.
139. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 353-81.
140. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga J, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of Phytoestrogenic isoflavones. *Free Rad Res* 1997; 26: 63-70.
141. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998 Mar 17;95(6):3106-10

142. Raines EW, Ross R Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995 Mar;125 (3 Suppl):624S-630S
143. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR, Sanders TA. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F2-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*. 2000 Aug;72(2):395-400.
144. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity--a controlled crossover trial. *Metabolism*. 2000 Apr;49(4):537-43
145. Wiseman H. The therapeutic potential of phytoestrogens. *Expert Opin Investig Drugs*. 2000 Aug;9(8):1829-40
146. Wilcox JN, Blumenthal BF Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995 Mar;125(3 Suppl):631S-638S
147. Raines EW, Ross R. Biology of atherosclerotic plaque formation: possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. *J Nutr* 1995; 125: 624s-630s.
148. Hermenegildo C, Oviedo PJ, Garcia-Perez MA, Tarin JJ, Cano A. Effects of phytoestrogens genistein and daidzein on prostacyclin production by human endothelial cells. *J Pharmacol Exp Ther*. 2005 Nov;315(2):722-8.
149. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect*. 1995 Oct;103 Suppl 7:103-12
150. Otto AM. Phytoestrogens: potential agents for prevention and treatment of breast cancer *Pharm Unserer Zeit*. 2000 Jan;29(1):40-5.
151. Magee PJ, Rowland IR. Phyto-estrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr*. 2004 Apr;91(4):513-31.
152. Castle EP, Thrasher JB. The role of soy phytoestrogens in prostate cancer. *Urol Clin North Am*. 2002 Feb;29(1):71-81
153. Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P, Elomaa V, Watanabe S, Wahala K, Landstrom M, Lundin E, Bergh A, Damber JE, Aman P, Widmark A, Johansson A, Zhang JX, Hallmans G. Phytoestrogens and prostate disease. *J Nutr*. 2000 Mar;130(3):658S-9S
154. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, Helal M, Salup R, Pow-Sang J. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate*. 2004 May 1;59(2):141-7
155. Lechner D, Kallay E, Cross HS. Phytoestrogens and colorectal cancer prevention. *Vitam Horm*. 2005;70:169-98.
156. Greenwald P. Clinical trials in cancer prevention: current results and perspectives for the future. *J Nutr*. 2004 Dec;134(12 Suppl):3507S-3512S.
157. Kumar N, Allen K, Riccardi D, Kazi A, Heine J. Isoflavones in breast cancer chemoprevention: where do we go from here? *Front Biosci*. 2004 Sep 1;9:2927-34.
158. Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6(6): 567-73.
159. Murkies A. Phytoestrogens-What is the current knowledge? *Aust Fam Physician* 1998; 27(1): 47-51.
160. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: an update. *Nutr Cancer* 1993;19(1):1-10
161. Ganry O Phytoestrogen and breast cancer prevention. *Eur J Cancer Prev*. 2002 Dec;11(6):519-22.

162. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 2): 897-904.
163. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: An update. *Nutr cancer* 1993; 19: 1-10.
164. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis*. 1995 Nov;16(11):2833-40
165. Lamartiniere CA, Murrill WB, Manzoillo PA, Zhang JX, Barnes S, Zhang X, Wei H, Brown NM. Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemically-induced mammary cancer in rats. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998 Mar;217(3): 358-64.
166. Jin Z, MacDonald RS. Soy isoflavones increase latency of spontaneous mammary tumors in mice. *J Nutr*. 2002 Oct;132(10):3186-90
167. Hirano T, Fukuoka K, Oka K, Naito T, Hosaka K, Mitsuhashi H, Matsumoto Y. Antiproliferative activity of mammalian lignan derivatives against the human breast carcinoma cell line, ZR-75-1. *Cancer Invest*. 1990;8(6):595-602.
168. Zava DT, Duwe G. Estrogenic and antiproliferative properties of genistein and other flavonoids in human breast cancer cells in vitro. *Nutr Cancer*. 1997;27(1):31-40.
169. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, Barsky SH. Genistein's "ER-dependent and independent" actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res*. 2000 Jul-Aug;20(4):2409-16.
170. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Barsky SH. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Res*. 1998 Nov 1;58(21):4851-7
171. Chen WF, Huang MH, Tzang CH, Yang M, Wong MS. Inhibitory actions of genistein in human breast cancer (MCF-7) cells. *Biochim Biophys Acta*. 2003 Jul 14;1638(2):187-96
172. Magee PJ, Rowland IR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr*. 2004 Apr;91(4):513-31.
173. Mishra SI, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence? *Am J Obstet Gynecol*. 2003 May;188(5 Suppl):S66-70.
174. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr*. 2004 Nov;134(11):3089-94.
175. Powles T. Isoflavones and women's health. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):140-2
176. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):R170-9.
177. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study on Cancer Cardiovascular Diseases Group. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 18;95(12):906-13
178. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M. Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-4.
179. Murkies A, Dalais FS, Briganti EM, Burger HG, Healy DL, Wahlqvist ML, Davis SR. Phytoestrogens and breast cancer in postmenopausal women: a case control study. *Menopause*.
180. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, Shu XO, Wen WQ, Jin F, Franke AA. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999 Jan;8(1):35-40.
181. Peterson J, Laggiou P, Samoli E, Laggiou A, Katsouyanni K, La Vecchia C, Dwyer J, Trichopoulos D. Flavonoid intake and breast cancer risk: a case-control study in Greece. *Br J Cancer*. 2003 Oct 6;89(7):1255-9.

182. Touillaud MS, Pillow PC, Jakovljevic J, Bondy ML, Singletary SE, Li D, Chang S. Effect of dietary intake of phytoestrogens on estrogen receptor status in premenopausal women with breast cancer. *Nutr Cancer*. 2005;51(2):162-9.
183. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S. Genistein: A specific inhibitor of tyrosine specific protein kinase. *J Biol Chem* 1987; 262: 5592-5.
184. Fotsis T, Pepper MS, Montesano R, Aktas E, Breit S, Schweigerer L, Rasku S, Wahala K, Adlercreutz H. Phytoestrogens and inhibition of angiogenesis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*. 1998 Dec;12(4):649-66.
185. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J Nutr* 1995 Mar; 125(3 Suppl):790S-797S
186. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. *J Nutr*. 1995 Mar; 125(3 Suppl):790S-797S.
187. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993 Apr 1;90(7):2690-4.
188. Kousidou OC, Mitropoulou TN, Roussidis AE, Kletsas D, Theocharis AD, Karamanos NK. Genistein suppresses the invasive potential of human breast cancer cells through transcriptional regulation of metalloproteinases and their tissue inhibitors. *Int J Oncol*. 2005 Apr;26(4):1101-9.
189. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res*. 2000 Aug 1;60(15):4112-21.
190. Chen S. Aromatase and breast cancer. *Front Biosci*. 1998 Aug 6;3:d922-33.
191. Chen S, Zhou D, Okubo T, Kao YC, Eng ET, Grube B, Kwon A, Yang C, Yu B. Prevention and treatment of breast cancer by suppressing aromatase activity and expression. *Ann N Y Acad Sci*. 2002 Jun;963:229-38.
192. Brooks JD, Thompson LU. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2005 Apr;94(5):461-7.
193. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro a in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41(3-8): 331-7.
194. Sergeev IN. Genistein induces Ca²⁺-mediated, calpain/caspase-12-dependent apoptosis in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004 Aug 20;321(2):462-7
195. Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1995 Jan;208(1):124-30
196. Wei H, Wei L, Frenkel K, Bowen R, Barnes S. Inhibition of tumor promoter-induced hydrogen peroxide formation in vitro and in vivo by genistein.
197. Xu X, Duncan AM, Wangen KE, Kurzer MS. Soy consumption alters endogenous estrogen metabolism in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000 Aug;9(8): 781-6.
198. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998 Dec;7(12):1101-8.
199. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J*
200. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res*. 2004;6(3):119-27.

201. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2002 Dec; 83(1-5):113-8
202. Adlercreutz H. Phyto-estrogens and cancer. *Lancet Oncol.* 2002 Jun;3(6):364-73
203. File SE, Jarrett N, Fluck E, Duffy R, Casey K, Wiseman H. Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology (Berl).* 2001 Oct;157(4):430-6.
204. Duffy R, Wiseman H, File SE Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav.* 2003 Jun;75(3):721-9.
205. Kritz-Silverstein D, Von Muhlen D, Barrett-Connor E, Bressel MA. Isoflavones and cognitive function in older women: the SOy and Postmenopausal Health In Aging (SOPHIA) Study. *Menopause.* 2003 May-Jun;10(3):196-202
206. File SE, Hartley DE, Elsabagh S, Duffy R, Wiseman H. Cognitive improvement after 6 weeks of soy supplements in postmenopausal women is limited to frontal lobe function. *Menopause.* 2005 Mar;12(2):193-201
207. Howes JB, Bray K, Lorenz L, Smerdely P, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on cognitive function in postmenopausal women. *Climacteric.* 2004 Mar;7(1):70-7.
208. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw YT. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004 Jul 7;292(1):65-74
209. Bhatena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2002 Dec;76(6):1191-201.
210. Ali AA, Velasquez MT, Hansen CT, Mohamed AI, Bhatena SJ. Modulation of carbohydrate metabolism and peptide hormones by soybean isoflavones and probiotics in obesity and diabetes. *J Nutr Biochem.* 2005 Aug 2; [Epub ahead of print]
211. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, Atkin SL. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1709-14
212. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr.* 1998 Dec;68(6 Suppl):1347S-1353S.
213. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmaili-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr.* 2003 Oct;57(10):1292-4.
214. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, Jones R, Prabhudesai M, Marshall WP, Erdman JW Jr. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr.* 2004 Aug;134(8):1874-80.
215. Stephenson TJ, Setchell KD, Kendall CW, Jenkins DJ, Anderson JW, Fanti P. Effect of soy protein-rich diet on renal function in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2005 Jul;64(1):1-11.
216. Hintz KK, Phytoestrogenic isoflavones daidzein and genistein reduce glucose-toxicity-induced cardiac contractile dysfunction in ventricular myocytes. *Ren J Endocr Res.* 2004 May;30(2):215-23.

Consenso en ginecología fitoterápica



Extracto del primer consenso en ginecología fitoterápica

Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF)

Marbella, 24, 25 y 26 de Marzo de 2006

Justificación del consenso

El estudio científico y el uso adecuado de las sustancias de origen natural con fines terapéuticos han sido sin duda tan antiguos como la astronomía, la física y la medicina. Así surge la fitoterapia, como ciencia que estudia la utilización de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica, ya sea para prevenir, atenuar o curar un estado patológico, y que consiste en el tratamiento de enfermedades a través de las especies vegetales y sus derivados.

El ser humano desde su origen ha procurado su bienestar y una gran parte lo ha encontrado en la naturaleza. Las noticias más antiguas que han llegado hasta nosotros se refieren a la milenaria civilización China donde 5.000 años a.C. ya se conocía y utilizaba el té, el ruibarbo (empleado para combatir el estreñimiento); el opio lo utilizaban para aliviar los dolores y otra serie de remedios, para combatir diversas enfermedades, e incluso conocían y empleaban un extracto de soja fermentada con el que trataban forúnculos y otros abscesos en una especie de terapéutica precursora de la antibiótica, aunque las pruebas escritas más antiguas que se conocen se corresponden con tablillas de arcilla en escritura cuneiforme de la antigua Mesopotamia, donde se recogen unos 250 vegetales, 120 minerales y alrededor de 180 remedios de origen animal que utilizaban por sus propiedades terapéuticas (algunos de ellos, todavía sin identificar).

Todas las civilizaciones han empleado las plantas medicinales como medio de curación y ésta ha sido la única forma terapéutica conocida hasta el siglo XVIII. De hecho, muchas de las especies vegetales utilizadas por sus virtudes curativas entre los antiguos egipcios, griegos y romanos pasaron a formar parte de la farmacopea medieval, que más tarde se vio enriquecida por el aporte de los conocimientos del Nuevo Mundo. Muchas de estas plantas medicinales y los remedios que entonces se utilizaban se siguen usando en la actualidad.

En los últimos años se ha producido un cambio radical en el estudio, la investigación y el interés por las plantas medicinales. El aumento del consumo de productos fitoterápicos se ha traducido en un interés creciente por estas alternativas y en que muchas de estas especies medicinales se evalúen de un modo científico y se compruebe si realmente existe una eficacia clínica, mediante la realización de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que confirmen estas observaciones. En este ambiente, se viene observando la llegada al campo de la Ginecología de productos fitoterápicos para el tratamiento de los problemas de la menopausia y progresivamente se va extendiendo el uso de plantas a otros problemas femeninos.

En este sentido, desde hace casi 60 años, el tratamiento de los sofocos, problema que sufre más del 50% de las mujeres que alcanza la menopausia, ha consistido en administrar estrógenos para compensar la "caída" hormonal que se produce en esta etapa, pero, después de que una investigación relacionase este tratamiento con ciertos riesgos (cáncer de mama, problemas cardiovasculares), se ha hecho necesario investigar otras alternativas terapéuticas, dentro de las cuales está tomando cierta relevancia la fitoterapia, con el estudio de principios activos como las isoflavonas.

La primera Reunión de Consenso en Fitoterapia Ginecológica, en la que han participado ginecólogos, médicos de atención primaria, farmacéuticos y profesores y catedráticos de Universidad, ha intentado aunar y discutir la evidencia científica disponible sobre el uso de la fitoterapia y, en concreto, de las isoflavonas de soja, para el tratamiento de la sintomatología climatérica, y ofrecerle al profesional sanitario una herramienta de trabajo que le permita resolver las dudas y problemas más usuales en el manejo clínico de las isoflavonas.

La cantidad de información existente sobre productos fitoterápicos en Ginecología es enorme. Y además, su volumen está experimentando un crecimiento exponencial. Ello, muchas veces, más que aclarar la situación para los médicos clínicos, lo que ocasiona es confusión, dado que no es posible valorar adecuadamente todos los pormenores de lo publicado, y en ocasiones los datos publicados son contradictorios.

Es por esto por lo que es necesario el análisis de esa inmensa información existente por expertos, siguiendo la metodología de la Medicina Basada en la Evidencia, proporcionando así a los clínicos datos resumidos, claros y contrastados, que faciliten la labor asistencial. Esto es de especial relevancia en determinados temas que, por diversos motivos, pueden estar envueltos en polémica.

Aunque el impulso fundamental provenía de la SEGIF, como sociedad que intenta vincular la fitoterapia y la Ginecología, el consenso había de ser necesariamente multidisciplinar, para de este modo recoger los diversos aspectos y puntos de vista de la fitoterapia en Ginecología. Es por ello por lo que seleccionamos profesionales de variados ámbitos: médicos clínicos, tanto ginecólogos como de Atención Primaria, farmacólogos, farmacéuticos, y profesores y catedráticos de la Universidad.

Todos ellos pertenecen a diversas sociedades médicas y científicas: Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SE GIF), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), y Sociedad Española de Medicina Rural y General (SEMERGEN).

Fruto del trabajo conjunto de todos ellos ha sido un consenso riguroso y científico, pero a la vez práctico y útil en el día a día de la consulta, como podrá comprobar el lector.

Así, las conclusiones que se recogen en este documento de consenso están basadas en una exhaustiva revisión de la literatura científica disponible y en la experiencia de los participantes.

Por otro lado, los consensos no son algo muerto o estático. Por ello pretendemos reunirnos con periodicidad, al menos dos veces al año, para de este modo ampliar el consenso en aquellos temas que sean de particular interés desde el punto de vista práctico. De este modo, proporcionaremos a los clínicos una valiosa herramienta para su trabajo cotidiano.

1ª Pregunta: Isoflavonas. Efectividad sobre los sofocos (1-3)

A. Hormigo, médico de Atención Primaria.

La terapia hormonal (TH) sigue siendo la alternativa más eficaz para el tratamiento de los sofocos severos. No obstante, para muchas mujeres, la TH no es la terapia más indicada, o no es de su elección.

Tras la revisión de la literatura científica, existen multitud de ensayos clínicos que avalan, con nivel de evidencia B, la eficacia de las isoflavonas para el tratamiento de los sofocos. No obstante, también hay algún ensayo que no ha encontrado eficacia superior al placebo.

Tabla I. Estudios clínicos controlados de isoflavonas y sintomatología climatérica

Autor y año	Población de estudio	Duración	Tratamiento	Control	Objetivos primarios	Resultados
Murkies y cols., 1995	58 ♀ con un (30-70 años) número de sofocos \geq 14 semanas	12 semanas	45 g harina de soja semanales	45 g harina semanales (placebo)	Disminución del número e intensidad de sofocos	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja
Albertrazzi y cols., 1998	104 ♀ (45-62 años) con > 7 episodios diarios de sofocos	12 semanas	60 g polvo de soja (76 mg isoflavonas)	60 g caseína (placebo)	Disminución del número de sofocos	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja
Dalais y cols., 1998	52 ♀ (\approx 58 años) con FSH	12 semanas	45 g soja (52,64 \pm 8,68 mg isoflavonas)	45 g trigo (placebo)	Disminución del número de sofocos	Disminución del número de sofocos mayor en el grupo de la soja
Washburn y cols., 1999	51 ♀ (51 \pm 4 años) con 1 episodio de sofocos diarios	6 semanas	20 g proteína de soja (34 mg isoflavonas) 2 veces al día	20 g complejo de carbohidratos diarios	Disminución síntomas vasomotores	Disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de la soja

Tabla I (continuación). Estudios clínicos controlados de isoflavonas y sintomatología climatérica

Autor y año	Población de estudio	Duración	Tratamiento	Control	Objetivos primarios	Resultados
Upmalis y cols., 2000	177 ♀ (54,8 años) con ≥ 5 episodios diarios de sofocos	12 semanas	50 mg isoflavonas	Placebo	Disminución síntomas vasomotores	Mayor disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de las isoflavonas
Scambia y cols., 2000	39 ♀ (\approx 53 años) con ≥ 5 episodios diarios de sofocos	6 semanas	400 mg extracto estandarizado de soja (50 mg isoflavonas)	Placebo	Disminución síntomas vasomotores	Mayor disminución de los síntomas vasomotores en el grupo de las isoflavonas
Kotsopoulos y cols., 2000	94 ♀ (50-75 años) 12 meses de amenorrea y FSH elevada	12 semanas	Bebida de soja (118 mg isoflavonas)	Bebida de caseína (placebo)	Cuestionario validado para síntomas de menopausia	Disminución de sintomatología climatérica en el grupo de la soja mayor que en el placebo
Knight y cols., 2001	24 ♀ (\approx 55 años) con 6 meses de amenorrea y síntomas climatéricos	12 semanas	60 g bebida de soja (134,4 mg isoflavonas)	Bebida isocalórica basada en caseína (placebo)	Escala de Greene	Mayor disminución en la escala de Greene en el grupo de la soja
Rosano y cols., 2001	55 ♀ (47-61) postmenopáusicas	6 meses	1 cápsula diaria de 80 mg de isoflavonas		Reducción de intensidad y frecuencia de síntomas vasomotores	Reducción en más del 86% de las pacientes de la intensidad y frecuencia de los síntomas
Han y cols., 2002	80 ♀ (45-55 años) perimenopáusicas con 12 meses con síntomas climatéricos	16 semanas	3 cápsulas de soja (33,3 mg isoflavonas) diarios (100 mg totales)	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución del índice de Kupperman en el grupo de soja
Faure y cols., 2002	75 ♀ (\approx 53 años) con menopausia natural o quirúrgica con ≥ 7 episodios de sofocos diarios	16 semanas	2 cápsulas de soja (70 mg isoflavonas)	Placebo	Intensidad y frecuencia de sofocos	Mayor disminución en intensidad y frecuencia de sofocos en el grupo de la soja
Petri y cols., 2004	50 ♀ (\approx 53 años) amenorrea ≥ 1 año, FSH elevada y THS contraindicada	6 meses	1 cápsula de isoflavonas (60 mg) al día	Placebo	Índice de Kupperman	Mayor disminución del índice de Kupperman en el grupo de soja

2ª Pregunta: Isoflavonas.

Efectividad en otros aspectos del síndrome climatérico (4-9)

J. Allué Creus, Profesor de Fisiología Vegetal de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Dada la complejidad de la sintomatología climatérica, y a diferencia de los sofocos, existen datos insuficientes que evidencien la eficacia de las isoflavonas sobre otros síntomas de este síndrome. Aun así, distintos estudios apuntan hacia una influencia positiva de las isoflavonas en la mejoría de la calidad de vida de la mujer climatérica.

Tras la amplia revisión de la bibliografía, no parece que exista una clara evidencia de la eficacia en la mejoría del tropismo vaginal. De cualquier manera, sí pudiera ser que las formas tóxicas tuvieran una cierta efectividad a este nivel, especialmente en su forma aglicona (forma activa de las isoflavonas).

Tabla II. Mecanismo de acción no estrogénico**Actividad antioxidante****Disminución radicales libres, inhiben SOD...****Inhibición enzimática****Tiroxínquinasa (acción sobre tromboxanos)
Topoisomerasa I y II (apoptosis)...****Otras acciones****Óxido nítrico: Activan NOS – ↑NO – vasodilatación****Inhibición Tromboxano A2 (antiagregante plaquetario)**

SOD: Superóxido dismutasa; NOS: Óxido nítrico sintetasa; NO: Óxido nítrico.

Con respecto a la osteoporosis posmenopáusia, ha quedado demostrada, en una amplia variedad de estudios, la eficacia de las isoflavonas en cuanto a la mejoría de diversos parámetros del hueso, como densidad mineral ósea y marcadores de metabolismo óseo (nivel de evidencia B). Ya existen datos de disminución de fracturas con isoflavonas (nivel de evidencia B).

Con respecto a la protección cardiovascular, existen metaanálisis (nivel de evidencia A) que señalan una ligera, pero significativa, disminución del colesterol total y LDL, mejorando el balance HDL/LDL. Esto supone una posible disminución del riesgo de enfermedad cardiovascular. Es posible que el efecto antioxidante de las isoflavonas aumente la protección cardiovascular que ya supone la mejoría del perfil lipídico.

Tabla III. Mecanismo de protección cardiovascular de las isoflavonas**Actividad directa sobre RE-B vasculares****Modificación del perfil lipídico****Mejoría del funcionalismo arterial: reducción arterioesclerosis****Inhibición factores coagulación (trombina) y agregación plaquetaria (TXA₂) → reducción de la génesis de trombos****Disminución presión arterial: efecto vasodilatador por aumento niveles NO**

3ª Pregunta: Isoflavonas. Seguridad de las Isoflavonas (10-16)

A. R. Jurado, médico de Atención Primaria.

A la vista de los datos revisados en los ensayos clínicos, podemos considerar a las isoflavonas como un tratamiento seguro y con una magnífica tolerabilidad.

Los efectos secundarios son muy infrecuentes, siendo las molestias gastrointestinales leves los más habituales. Estas molestias pueden ser achacadas, en ocasiones, más a la composición de la cápsula contenedora, que a las mismas isoflavonas.

A las dosis habituales, la seguridad en el útero parece estar demostrada (nivel de evidencia B).

En relación a la mama, tras la revisión de la evidencia científica, no se encuentran datos que sustenten adecuadamente un efecto protector de las isoflavonas sobre el desarrollo del cáncer de mama. Sí está establecido que las isoflavonas no suponen un factor de riesgo para el desarrollo de neoplasias mamarias.

Sin embargo, no existen datos sobre su seguridad en pacientes con antecedente personal de cáncer de mama, por lo que en estas últimas su uso debería valorarse en cada caso individualmente. En pacientes hipotiroideas en tratamiento con tiroxina, se debería contemplar un posible ajuste de dosis, por la posible disminución en la absorción de la T4 causada por las isoflavonas.

Tabla IV. Dosis utilizadas en los ensayos clínicos con isoflavonas

Autor y año	Dosificación diaria
Murkies y cols, 1995	76 mg isoflavonas
Dalais y cols, 1998	52,64±8,68 mg isoflavonas
Colacurci y cols, 1999	50 mg isoflavonas/75 mg isoflavonas
Washburn y cols, 1999	34 mg isoflavonas 2 veces al día - 68 mg/día
Upmalis y cols, 2000	50 mg isoflavonas
Scambia y cols, 2000	50 mg isoflavonas
Albert y cols, 2001	34 mg isoflavonas
Rosano y cols, 2001	80 mg isoflavonas
Han y cols, 2002	3 cápsulas 33,3 mg isoflavonas (100 mg totales)
Faure y cols, 2002	70 mg isoflavonas
Crisafulli, 2004	54 mg isoflavonas
Petri y cols, 2004	60 mg isoflavonas

4ª Pregunta: Isoflavonas. Dosis y número de tomas recomendadas. Rapidez de acción (tiempo de latencia) (17-22)

D. Beltrán, ginecólogo.

La evidencia científica disponible nos hace postular que la dosis mínima eficaz de isoflavonas puede establecerse en 40 mg/día, pudiendo aumentarse a 80 mg/día para obtener los resultados clínicos esperados. Probablemente, dosis más elevadas no aportan mayores beneficios. En general, se recomienda la toma única diaria, para facilitar el cumplimiento. Las características farmacológicas y farmacocinéticas de las isoflavonas determinan un período de latencia de 4-10 semanas para que empiecen a ejercer su acción. Este hecho debe ser conocido por las pacientes cuando inicien el tratamiento.

5ª Pregunta: Isoflavonas. Causas de NO RESPUESTA (23-27)

María de la Calle, ginecóloga.

Dentro de las causas que pueden justificar una ausencia de efecto terapéutico, podemos destacar:

1. No esperar a que transcurra el período de latencia (4-10 semanas).
2. Poca actividad de la flora intestinal en la transformación de las isoflavonas inactivas (gliconas) a sus formas activas (agliconas), debida, entre otras causas, al uso de antibióticos.
3. Pacientes con escasa capacidad de transformación de daidzeína en equol.
4. Actividad hepática aumentada por el uso de tabaco, alcohol o fármacos inductores hepáticos.
5. Dosificación insuficiente. Hay que tener presente mayor necesidad de dosis en pacientes con un IMC aumentado (aumento del volumen de distribución).
6. Uso de preparados inadecuados: productos comercializados que no aportan realmente la dosis que indican (algunos suplementos alimenticios).

Consejos para mejorar la efectividad de las isoflavonas. Dentro de las recomendaciones para lograr un efecto terapéutico óptimo de las isoflavonas, señalamos las siguientes:

1. Esperar a que transcurra el período de latencia antes de pensar en el fracaso terapéutico.
2. Administrar las isoflavonas preferentemente con comida, a fin de favorecer la actividad bacteriana de transformación de las isoflavonas a sus formas activas. Para aumentar la actividad bacteriana se recomienda una dieta equilibrada, rica en fibra y pobre en grasas saturadas.
3. Mejorar la flora intestinal mediante la administración de productos prebióticos y probióticos.
4. Ajustar la dosis en pacientes con actividad hepática aumentada (fumadoras, consumidoras de alcohol, uso de otros inductores enzimáticos).
5. Personalización del tratamiento. Ajustar la dosis según las características físicas de la paciente (prestar atención al peso de la paciente) y según la respuesta clínica a las isoflavonas (aumentar la dosis si inicialmente no se consigue respuesta).

Bibliografía

1. Huntley AL, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms—a systematic review. *Maturitas*. 2004;47:1-9.
2. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1161-72.
3. Kaari C, Haidar MA, Junior JM y cols. Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study. *Maturitas*. 2006; 53:49-58.
4. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newwell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333: 276-82.
5. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr*. 2005;81:397-408.
6. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, y cols. Prospective Cohort Study of Soy Food Consumption and Risk of Bone Fracture Among Postmenopausal Women. *Arch Intern Med*. 2005;165: 1890-1895.
7. Dang ZC, Lowik C. Dose-dependent effects of phytoestrogens on bone. *Trends Endocrinol Metab*. 2005 Jul;16:207-13.
8. Setchell KD, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr*. 2003 Sep;78:593S-609S.
9. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, y cols. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68: 1375S-1379S.
10. Doerge DR, Sheehan DM. Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect*. 2002;110:349-53.
11. Persky VW, Turyk ME, Wang L, Freels S, y cols. Effect of soy protein on endogenous hormones in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2002;75:145-53.
12. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, y cols. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr*. 2004;134:3089-94.
13. Madej A, Persson E, Lundh T, Ridderstrale Y. Thyroid gland function in ovariectomized ewes exposed to phytoestrogens. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2002;777:281-7.
14. Mishra SI, Dickerson V, Najm W. Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence?. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;188:566-70.
15. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, DeFerrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig*. 2002;9:238-42.
16. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, y cols. Endometrial effects of longterm treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril*. 2004;82:145-8.
17. Haya J, Álamo C, Guerra JA, López-Muñoz F. Implicaciones terapéuticas del mecanismo de las isoflavonas. *Toko-Gin Pract*. 2005;64:138-146.
18. Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp Biol Med*. 2005;230:155-70.
19. Albertazzi P, Purdie DW. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas*. 2002; 42: 173-85.

20. Glazier M, Bowman M. A Review of the Evidence for the Use of Phytoestrogens as a Replacement for Traditional Estrogen Replacement Therapy. *Arch Int Med*. 2001; 161; 1161-72.
21. Huntley A, Ernst E. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms-a systematic review. *Maturitas*. 2004; 47:1-9.
22. Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry*. 2004. 65. 995-1016.
23. Breinholt VM, Offord EA, Brouwer C, Nielsen SE, y cols. In vitro investigation of cytochrome P450-mediated metabolism of dietary flavonoids. *Food Chem Toxicol*. 2002;40:609-16.
24. Steer TE, Johnson IT, Gee JM, Gibson GR. Metabolism of the soyabean isoflavone glycoside genistin in vitro by human gut bacteria and the effect of prebiotics. *British Journal of Nutrition*. 2003; 90; 635-642.
25. Atkinson C, Frankenfeld CI, Lampe JW. Gut Bacterial Metabolism of the Soy Isoflavone Daidzein: Exploring the Relevance to Human Health. *Exp Biol Med* 2005; 230:155-170.
26. Haya J, Álamo C, Guerra JA, López-Muñoz F. Implicaciones terapéuticas del mecanismo de las isoflavonas. *Toko-Gin Pract*. 2005;64:138-146.
27. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TAB, Adlercreutz H , Bowey EA. Interindividual Variation in Metabolism of Soy Isoflavones and Lignans: Influence of Habitual Diet on Equol Production by the Gut Microflora. *Nutr. Cancer*, 2000; 36: 27-32.

Extracto del segundo consenso en ginecología fitoterápica

Sociedad Española de Ginecología Fitoterápica (SEGIF)
Zaragoza, 20-22 de Octubre de 2006

Nuevas aportaciones y actualización del primer consenso. Efectividad de las isoflavonas en sofocos

Javier Haya, ginecólogo

- De acuerdo con los últimos trabajos publicados (1,2) (2 metaanálisis), se refuerzan las conclusiones de eficacia de las isoflavonas del consenso anterior.
- Estos estudios indican que las isoflavonas de soja son eficaces en el alivio de los sofocos asociados a la menopausia, con un nivel de evidencia A (máxima), frente al nivel B (media) del anterior consenso.
- A la luz de los últimos estudios, señalamos que los preparados con isoflavonas de trébol rojo no han podido demostrar eficacia con estos niveles de evidencia.
- Según los últimos estudios, la eficacia de las isoflavonas de soja es más patente cuanto más intensa es la sintomatología inicial.
- La eficacia parece ser dosis-dependiente hasta la dosis de 80 mg/día.

- Probablemente, la dosis de 80 mg/día sea la óptima.
- Dosis más elevadas, posiblemente no aportan mayores beneficios.
- Algunos estudios refieren que los preparados de isoflavonas deben tener como mínimo 15 mg de genisteína (3).
- Sería deseable que los productos farmacéuticos indicaran la proporción y/o cantidad de genisteína y daidzeína.
- Las demás conclusiones del I Consenso siguen estando vigentes.

Mecanismo de acción de las isoflavonas

David Beltrán, ginecólogo

En la actualidad, los datos existentes demuestran que los beneficios aportados por las isoflavonas están mediados por dos grupos de mecanismos de acción diferentes:

- Actividad sobre receptores estrogénicos.
- Otros mecanismos, independientes de la acción sobre estos receptores.

El mecanismo de acción de las isoflavonas sobre el receptor estrogénico implica una actividad como agonista parcial sobre estos receptores.

- Esta acción es mayor sobre receptor estrogénico β , tanto en términos de afinidad como de actividad, que sobre el α .
- Probablemente, las isoflavonas pueden actuar también sobre receptores estrogénicos de membrana, siendo esto importante a nivel del sistema nervioso central.

Otros mecanismos de acción de las isoflavonas, no mediados por el receptor estrogénico, incluyen:

- La inhibición de distintos sistemas enzimáticos (tirosín-cinasa, 5- α -reductasa, ADN topoisomerasa II, etc..).
- Actividad inhibidora de la angiogénesis.
- Inducción de la apoptosis celular.

Todo ello puede contribuir a algunos de los efectos beneficiosos imputados a las isoflavonas.

Dentro de los mecanismos no mediados por el receptor estrogénico, cabe destacar la acción antioxidante, de especial relevancia a nivel cardiovascular y en la piel.

Isoflavonas en varones

Juan Carlos Ruiz de la Roja, urólogo

En los países orientales, los varones consumen isoflavonas de soja con su alimentación en cifras similares a las que ingieren las mujeres, sin que se haya observado en ellos ningún problema por esto.

Pese a la inexistencia de ensayos clínicos, el empleo de las isoflavonas en el varón pudiera ser útil en:

- Prevención de carcinoma de próstata.
- Protección cardiovascular.
- Prevención de osteoporosis (presente en más del 20 % de varones mayores de 50 años).
- Alivio de sofocos, en relación con:
 - Los procesos derivados de la andropenia fisiológica
 - La deprivación androgénica secundaria al tratamiento de cáncer de próstata.

A la luz de los datos clínicos preliminares, la dosis recomendada en varones podría establecerse en 80 mg al día.

Isoflavonas tópicas: utilidad y usos

Juan José Escribano, ginecólogo

Con respecto al uso tópico de las isoflavonas, podemos diferenciar claramente dos actividades:

- **A nivel de la piel:**
 - Estimulan los receptores estrogénicos β cutáneos, con aumento del colágeno de la dermis y la concentración de ácido hialurónico.
 - También presentan actividad antioxidante y fotoprotectora.
- **Sobre la mucosa vaginal:** disminuyen la sensación de sequedad vaginal.

Todo ello se refiere a la forma de aglicona, que es la activa y la de mejor absorción.

Para la sequedad vaginal, es recomendable el uso de geles vaginales hidratantes con isoflavonas agliconas, que combinen el efecto beneficioso de éstas sobre el trofismo vaginal, con otros componentes que mantengan el pH ácido y respeten el equilibrio de la flora bacteriana, impidiendo así el desarrollo de infecciones vaginales.

Son necesarios más estudios clínicos bien diseñados para evaluar la intensidad del efecto trófico de las isoflavonas tópicas.

Análisis de productos comercializados con isoflavonas tópicas

Alberto Sacristán, médico de Medicina Familiar y Comunitaria

Los productos con isoflavonas de uso tópico los podemos dividir en dos grupos:

- Los cosméticos, fundamentalmente preparados para la piel (lociones solares y cremas).
- Los productos sanitarios, representados por los geles vaginales.

Los productos cosméticos tienen una composición muy variada y nada clara con respecto a la concentración y tipo de isoflavonas que contienen, con una serie de aplicaciones o indicaciones que carecen de soporte científico.

- En el análisis de los geles vaginales que presentan en su composición isoflavonas de soja, hemos encontrado muy variadas presentaciones y composiciones.
- Sólo uno de los productos tiene en su composición isoflavonas agliconas.

Desde el punto de vista médico, recomendamos la utilización de productos de aplicación vaginal que presenten en su composición isoflavonas agliconas, por ser las activas y las de más fácil absorción, y con especificación de la concentración de isoflavonas que contienen.

Bibliografía

1. Laurence G. Howes, Jan B. Howes, David C. Knight. *Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis*. *Maturitas* 55, 2006, 203–211
2. Heidi D. Nelson, Kimberly K. Vesco, Elizabeth Haney, Rongwei Fu, Anne Nedrow, Jill Miller, Christina Nicolaidis, Miranda Walker, Linda Humphrey. *Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes: Systematic Review and Meta-analysis*. *JAMA*. 2006;295: 2057-2071
3. Patricia S. Williamson-Hughes, Brent D. Flickinger, Mark J. Messina, and Mark W. Empie. *Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies*. *Menopause* 2006. Vol. 13, No. 5, pp. 831-839.

