

1 Efecto del consumo de soja en relación al tratamiento de los síntomas de la  
2 menopausia

3

4 Effect of soy intake in relation to the treatment of menopausal symptoms

5 Andrea Pérez

6 <sup>a</sup>Àrea de Ciències de la Salut, Institut Internacional de Postgrau de la Universitat

7 Oberta de Catalunya (UOC)

8

9

10

11

12

13

14

15

16

17

18

19 Trabajo tutorizado por Núria Mach

20

## 21 Resumen

22 La menopausia se caracteriza por el cese de la función ovárica y la disminución  
23 hormonal de estrógenos, específicamente el estradiol. Estos cambios conllevan  
24 una serie de trastornos que pueden afectar la vida de la mujer. En la actualidad,  
25 la medicina en los países occidentales, debido a la presión asistencial y de la  
26 industria farmacéutica, tiende a actuar de forma agresiva frente a cualquier  
27 sintomatología y como consecuencia tenemos una población polimedicada. Los  
28 médicos suelen recetar tratamientos, como la terapia hormonal sustitutiva (THS),  
29 que reduce los síntomas de la menopausia. No obstante, han surgido diversos  
30 estudios en los que se le atribuyen efectos adversos a la THS, tanto a corto como  
31 a largo plazo.

32 Actualmente es conocida la influencia de la dieta en muchas de las patologías  
33 que afectan a la población de los países occidentales. Por ejemplo,  
34 recientemente se han puesto de manifiesto los efectos beneficiosos de las  
35 isoflavonas de soja sobre la reducción y paliación de los síntomas de la  
36 menopausia. En varios estudios publicados se ha demostrado que las isoflavonas  
37 tienen una gran potencia estrogénica y pueden disminuir los trastornos derivados  
38 de la menopausia sin la necesidad de tomar la THS, evitando así la carga  
39 medicamentosa de los pacientes y sus efectos secundarios. No obstante, los  
40 estudios epidemiológicos sobre la relación entre la menopausia y las isoflavonas  
41 consumidas muestran resultados dispares. Para esclarecer esta información, el  
42 objetivo de esta revisión es describir algunos de los mecanismos mediante los  
43 cuales ejercen su acción las isoflavonas y sus acciones beneficiosas sobre la  
44 menopausia, postulando que, como suplementos alimentarios, podrían ser  
45 utilizados para reducir la carga medicamentosa de los pacientes.

46 **Key words:** fitoestrógenos - isoflavonas de soja – menopausia – terapia  
47 hormonal sustitutiva  
48

49 Abstract

50 The menopause is characterized by the reduction of ovarian functions and by the  
51 reduction of estrogens, more specifically, the estradiol. These changes lead to a  
52 series of disorders that can affect the woman's life.

53 Currently, the medicine in occidental countries, due to a patient assistance and  
54 pharmaceutical industry pressure, is prone to act in an aggressive way in front of  
55 any symptomatology. As a consequence we have a polymedicated population.  
56 Doctors use to prescribe treatments, like the Hormonal Replacement Therapy  
57 (HRT), which reduce the symptoms and made easier the transition. But several  
58 studies have emerged affirming that this treatment gives adverse effects, in short-  
59 term and long-term.

60 Up to the present, the negative influence of the diet on several chronic diseases  
61 that devastate the western societies is well known. Therefore, the knowledge and  
62 interest about the beneficial effects of on human health of soy isoflavons has  
63 grown up, within them, the properties to palliate the typical symptoms of the  
64 menopause. Several published studies have shown that isoflavones have a great  
65 estrogenic power and can lower these disorders without the need to take the  
66 HRT, reducing drug charge from our patients and avoiding its secondary effects.

67 However, epidemiological studies about the relation between menopause and  
68 isoflavones consumed show heterogenous results. In order to solve such a  
69 dichotomy, the objective of this review is to address some of the mechanisms of  
70 isoflavones and their role in menopause period, postulating that, as food  
71 supplements, they could be used to reduce drug charge from the patients.

72 **Key words:** Hormonal Replacement Therapy – menopause - phytoestrogens -  
73 soy isoflavones

74

## 75 Introducción

76 La menopausia se caracteriza por el cese de la función ovárica y la  
77 disminución de estrógenos, específicamente el estradiol. Consecuentemente, la  
78 menstruación se vuelve menos frecuente hasta que cesa <sup>(1)</sup>. Los síntomas  
79 causados por esta reducción de la función ovárica <sup>(2)</sup> son: latidos cardíacos  
80 acelerados, sofocos, sudores fríos, e insomnio. Además puede estar relacionada  
81 con otros síntomas como: disminución del interés sexual, pérdida de memoria,  
82 dolores de cabeza, cambios en el estado de ánimo incluyendo irritabilidad,  
83 depresión; también resequedad vaginal, dolores articulares y palpitaciones <sup>(1,2)</sup>,  
84 así como la disminución de la masa ósea y un cambio en la distribución de la  
85 grasa corporal. Estas consecuencias no son únicamente estéticas, sino que, el  
86 aumento de peso y la distribución central de la grasa están considerados como  
87 uno de los factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares <sup>(2)</sup>. Debido a  
88 que la mayoría de los síntomas de la menopausia están relacionados con el  
89 descenso de los estrógenos, los médicos tienden a administrar terapias  
90 hormonales, como la terapia hormonal sustitutiva (THS) basada en estrógenos o  
91 derivados para disminuir sus síntomas <sup>(3)</sup>. No obstante, se ha observado que las  
92 isoflavonas presentes en la soja podrían paliar los síntomas provocados por la  
93 disminución de estrógenos. Las isoflavonas son compuestos químicos no  
94 esteroideos con potencia estrogénica <sup>(4)</sup>.

95 En estudios realizados a mujeres menopáusicas se ha observado la  
96 relación entre los síntomas de la menopausia, la densidad mineral ósea o el perfil  
97 lipídico y el consumo de las isoflavonas de soja <sup>(5,6,7)</sup>. Estos estudios confirman  
98 que las isoflavonas son una alternativa natural o complemento a la THS. No  
99 obstante, otros estudios epidemiológicos sobre la relación entre la menopausia y

100 las isoflavonas muestran resultados dispares contribuyendo a crear confusión  
101 entre la asociación de la ingesta de las isoflavonas y la reducción de la  
102 sintomatología de la menopausia. Existe, pues, la necesidad de contrastar los  
103 datos publicados y revisar las evidencias científicas existentes hasta el presente.  
104 Así, el objetivo de la presente revisión es realizar una relación de los estudios  
105 más recientes sobre los efectos de la ingesta de las isoflavonas, en especial  
106 mención la soja como fuente principal de isoflavonas, en el control de los  
107 síntomas de la menopausia y su importancia en la reducción o complementación de  
108 la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos.

109

## 110 **La menopausia**

111 La menopausia es un proceso fisiológico caracterizado por el cese de la  
112 función ovárica y la disminución hormonal de estrógenos, específicamente el  
113 estradiol, así como la consecuente desaparición del periodo menstrual. Aparece  
114 alrededor de los 50 años y se establece después de doce meses consecutivos de  
115 ausencia de menstruación, sin estar asociada a causas fisiológicas <sup>(2)</sup>.

116 El déficit estrogénico es el causante de los síntomas típicos de la  
117 menopausia. Los efectos vasomotores transitorios como los sofocos y la  
118 sudoración son de las manifestaciones más características de la menopausia <sup>(2)</sup>.  
119 Además, existe una pérdida de elasticidad de la piel debido a la reducción de la  
120 producción de colágeno, así como de firmeza de las mamas. El déficit de  
121 estradiol también provoca sequedad vaginal y resistencia a la tracción, así como  
122 incontinencia urinaria, una mayor susceptibilidad a infecciones de orina y  
123 osteoporosis <sup>(3)</sup>. Los estrógenos favorecen la absorción de calcio a nivel  
124 intestinal, disminuyen la sensibilidad de la parathormona y estimulan los

125 receptores específicos en el osteoblasto, activando la producción de la matriz  
126 ósea y el depósito de calcio en el hueso. La reducción de la producción de  
127 estrógenos en la menopausia hace que en los primeros 5 años se produzca una  
128 mayor pérdida de masa ósea, derivando en un aumento significativo del riesgo de  
129 padecer osteoporosis <sup>(8)</sup>. Paralelamente, la disminución de la secreción de  
130 andrógenos disminuye la libido.

131 La menopausia, a largo plazo, puede contribuir al desarrollo de un mayor riesgo  
132 de enfermedad cardiovascular. Esta prevalencia puede ser agravada, asimismo,  
133 por los cambios que ocurren en los lípidos a nivel de la sangre. Durante la  
134 menopausia se ha descrito un incremento de LDL y un descenso de HDL, lo que  
135 favorece la aparición de aterosclerosis, además de un aumento de riesgo de  
136 formación de la placa ateromatosa <sup>(9)</sup>. Por último, a nivel psicológico pueden  
137 aparecer cambios como humor depresivo e irritabilidad. Los estrógenos afectan  
138 la síntesis de neurotransmisores así como el número y sensibilidad de sus  
139 receptores, lo cual puede participar en todo ello <sup>(10)</sup>.

140 Cuando una mujer llega a la menopausia se le recomiendan ciertos hábitos  
141 de vida para reducir la sintomatología de la menopausia: evitar el sobrepeso,  
142 ingerir cantidades adecuadas de calcio y vitamina D, practicar ejercicio regular, y  
143 evitar el consumo de tabaco y el alcohol. Asimismo, debido a que la mayoría de  
144 los síntomas de la menopausia están relacionados con el descenso de los  
145 estrógenos, los médicos tienden a administrar terapias hormonales a base de  
146 estrógenos o derivados <sup>(3, 11)</sup>.

147

148 **La terapia hormonal sustitutiva (THS)**

149 La terapia hormonal sustitutiva (THS) consiste en la administración de estrógenos  
150 o derivados para paliar los síntomas producidos por el descenso de estrógenos  
151 en la menopausia. La función básica de la THS es disminuir la frecuencia de los  
152 sofocos, sudoraciones, molestias genitourinarias y los cambios emocionales<sup>(11)</sup>, a  
153 parte de aumentar la densidad mineral ósea. El objetivo principal de la THS es  
154 restituir unos niveles de estradiol parecidos a los de la premenopausia, lo cual  
155 mejorará los síntomas y protegerá de la osteoporosis y alteraciones  
156 cardiovasculares <sup>(3,11)</sup>.

157 No existe ningún consenso sobre la duración óptima del tratamiento. De  
158 hecho, en estudios observacionales, se ha visto que la administración constante  
159 de la THS desde el inicio de la menopausia y por un período de 5-10 años  
160 reduce del riesgo de fracturas. No obstante, los mismos estudios han demostrado  
161 que si se interrumpe el tratamiento se retoma el proceso de pérdida ósea <sup>(8,12)</sup>.  
162 Asimismo, la THP está relacionada con diferentes efectos secundarios: cefaleas,  
163 tensión mamaria, depresión o nerviosismo, hinchazón abdominal, sensación  
164 nauseosa, calambres musculares, aumento de pecho entre otros <sup>(14)</sup> y desarrollo  
165 de cáncer de mama <sup>(12,15)</sup>. Estudios recientes demuestran un aumento de la  
166 incidencia de cáncer de mama entre las pacientes que han seguido una THS  
167 durante más de 5 años, siendo el riesgo relativo mayor en las mujeres de más de  
168 65 años. Se sugiere que riesgo aumenta con la edad y el tiempo de exposición a  
169 la THS <sup>(16)</sup>. Además existen ensayos clínicos que evidencian un aumento del  
170 riesgo de trombo embolismo venoso en las mujeres que utilizan la THS <sup>(1)</sup>.

171

172 **La soja y sus isoflavonas**

173 Los fitoestrógenos son compuestos químicos no esteroideos con gran semejanza  
174 química a los estrógenos. Su estructura química guarda una relación estrecha  
175 con los estrógenos naturales, por eso presentan una gran actividad estrogénica  
176 se debe a <sup>(4)</sup>.

177 Son dos las principales acciones de los fitoestrógenos que centran las  
178 investigaciones, una es su poder antioxidante (se ha demostrado que inhiben la  
179 formación de radicales libres) <sup>(14)</sup> y la otra es su potencia estrogénica. En el  
180 organismo humano, los fitoestrógenos mimetizan y modulan las acciones de los  
181 estrógenos endógenos (estradiol y estroma). La principal causa de esta influencia  
182 positiva, como ya hemos mencionado, reside en la semejanza de su estructura  
183 química <sup>(4)</sup>.

184 Las isoflavonas constituyen la familia de fitoestrógenos más numerosa y  
185 estudiada y la genisteína y la daidceína las que más isoflavonas contiene por  
186 gramo de proteína <sup>(17)</sup>.

187 Existen dos tipos de receptores para estrógenos: el receptor  $\alpha$  distribuido por el  
188 SNC, el endometrio, la mama y el hígado. El receptor  $\beta$  se localiza en el hueso, la  
189 pared vascular, el tracto urogenital y también en el SNC.

190 Las isoflavonas, en general, y la genisteína en particular, parecen tener más  
191 afinidad por el receptor para estrógenos  $\beta$ , por lo que, dada la diferente  
192 distribución de los receptores, su acción será más marcada en aquellos órganos  
193 y tejidos diana en los que predominan los receptores  $\beta$  <sup>(18)</sup>.

194 De este modo las isoflavonas pueden actuar en los mismos lugares que los  
195 estrógenos, supliendo en parte el papel de los mismos ayudando a aliviar los  
196 efectos que se producen durante el síndrome climatérico.

197 Las isoflavonas también intervienen en la prevención de la descalcificación ósea,  
198 por el efecto estrogénico evitan la movilización de calcio de los huesos. Además,  
199 se evita el bloqueo de absorción del calcio que se provoca cuando desciende el  
200 nivel de estrógenos en plasma sanguíneo. En estudios experimentales, se ha  
201 observado que unos 80 mg de isoflavonas/día durante 6 meses puede contribuir  
202 a evitar la pérdida de masa ósea en la columna vertebral <sup>(6)</sup>.

203 Además, se considera que la contribución de las isoflavonas de soja en la  
204 disminución del riesgo cardiovascular puede ser debida a su capacidad para  
205 modificar el perfil lipídico y a su poder antioxidante. Se considera que las  
206 isoflavonas podrían inhibir la agregación plaquetaria ya que actúan impidiendo la  
207 formación de trombina en la placa aterosclerótica. A nivel vascular, la mayoría  
208 de los estudios, realizados en primates, han mostrado un efecto similar al del  
209 estradiol. En consecuencia, se considera que los fitoestrógenos ejercen un efecto  
210 protector sobre el endotelio vascular. En cuanto a los niveles del colesterol sérico,  
211 diferentes ensayos clínicos confirman los efectos beneficiosos de la soja, aunque  
212 todavía no se conoce con exactitud el mecanismo de esta acción <sup>(19)</sup>.

213 A raíz de los múltiples efectos positivos de los fitoestrogenos sobre la  
214 menopausia, por su potencial efecto protector en este ciclo de la mujer, en la  
215 prevención de cánceres dependientes de hormonas e incluso de enfermedades  
216 coronarias se han hecho varios estudios donde se prevé que podrían ser  
217 considerados como tratamiento alternativo a la THS <sup>(4)</sup>.

218 La divulgación de las propiedades de estos compuestos ha aumentado el interés  
219 por el consumo de productos alimenticios con alto contenido en fitoestrogenos y  
220 en isoflavonas de soja. Sobre todo el consumo de soja y sus derivados, pero en

221 menor medida también encontramos estas isoflavonas en otras legumbres,  
222 frutas, semillas y plantas aromáticas <sup>(20)</sup> (tabla 1) <sup>(21)</sup>.

223 Tabla 1: Tabla comparativa de contenido de isoflavonas de alimentos presentes  
224 en la dieta española

Alimento	Porción media comestible del total de isoflavonas (mg/100g)
Huevo entero, crudo	0,05
Aceite de oliva	0,04
Albaricoques	0,02
Espárragos	0,03
Brócoli	0,04
Ajo	0,03
Patatas	0,01
Pistachos	3,63
Café	0,04
Te verde	0,03
Surimi	0,10
Arroz	0,07
Pasta	0,01
Frijoles	0,59
Garbanzos	0,02
Lentejas	0,06
Bebida de soja	7,85
Harina de soja	178,10
Lecitina de soja	15,70
Pasta de soja	38,24
Salsa de soja	1,18
Yogur de soja	33,17
Tofu	34,68
Soja (semillas verdes)	128,83
Tempeh	60,61

225

226 Aunque actualmente se desconoce la dosis óptima de isoflavonas, si podemos  
227 destacar que las mujeres asiáticas, que consumen alrededor de 60mg de  
228 isoflavonas/día, tienen menores tasas de cáncer de mama, osteoporosis y  
229 enfermedades cardíacas <sup>(22,23)</sup>. Hasta la fecha, no se ha observado ningún efecto  
230 adverso por el uso de las proteínas de soja o de las isoflavonas <sup>(7)</sup>.

231 Consumo de fitoestrogenos en la población europea comparado con el consumo  
232 en la población oriental

233 La soja es básica en la dieta de los países orientales, en estas áreas con dietas  
234 enriquecidas con soja, los estudios epidemiológicos revelan una incidencia menor  
235 de enfermedades dependientes de hormonas como cáncer de mama y ovario y la  
236 enfermedad coronaria <sup>(7)</sup>.

237 El interés por los fitoestrógenos surgió a partir de la observación de algunos  
238 estudios epidemiológicos en los que se comparaba la dieta de la población  
239 occidental con la de la población oriental, aun teniendo en cuenta que  
240 relacionamos dos poblaciones con perfiles genéticos distintos y dietas basales  
241 diferentes, en estos países orientales que consumen una dieta rica en soja, hay  
242 una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y de algunos cánceres  
243 hormono-dependientes. En Japón por ejemplo, las mujeres japonesas gozan de  
244 una de las tasas más bajas de cáncer de mama en el mundo <sup>(7)</sup>.

245 Los estudios epidemiológicos también revelan tasas más bajas de las  
246 enfermedades cardiovasculares en los países de Asia oriental <sup>(7)</sup>. Asimismo, las  
247 mujeres asiáticas también presentan una menor incidencia, en relación con las  
248 mujeres occidentales, de trastornos asociados al climaterio como los sofocos <sup>(22)</sup>.

249 Es importante destacar que en Europa el consumo de fitoestrógenos no supera  
250 el miligramo al día, en cambio en la población oriental el consumo se eleva a los  
251 60mg diarios y los expertos calculan que es a partir de estas cantidades que los  
252 fitoestrogenos pueden generar efectos fisiológicos <sup>(22, 24)</sup>.

253 Las principales fuentes de soja en las mujeres japonesas son la cuajada de soja  
254 (47%), seguido de la soja fermentada (30%) y pasta de soja (11%). Estos  
255 productos de soja representan aproximadamente el 88% de las ocho fuentes de  
256 isoflavonas <sup>(6)</sup>.

257 **Estudios que relacionan el consumo de las isoflavonas de soja con los**  
258 **síntomas de la menopausia**

259 Desde años atrás se han estado estudiando los efectos beneficiosos que los  
260 fitoestrogenos pueden aportar a nuestra salud. Por eso se han hecho multitud de  
261 estudios a mujeres menopáusicas y se ha observado la relación entre los  
262 síntomas de la menopausia, la densidad mineral ósea o el perfil lipídico con el  
263 consumo de las isoflavonas de soja <sup>(5,6,7)</sup>. Con la intención de mostrar si la ingesta  
264 de isoflavonas puede ser una alternativa o complemento a la THS desarrollamos  
265 a continuación una revisión de algunos de los estudios más recientes publicados.

### 266 *Isoflavonas de soja y problemas cardiovasculares*

267 El papel de estrógenos en la prevención de la enfermedad cardiovascular sigue  
268 siendo controvertido. Son muchos los estudios realizados sobre el tema, por  
269 ejemplo, en un experimento llevado a cabo con conejos, a unos se les dio una  
270 alimentación con una dieta de soja y a otros una dieta de caseína. Los  
271 alimentados con soja desarrollaron menos aterosclerosis en comparación con el  
272 grupo alimentado de caseína <sup>(7)</sup>.

273 En otro caso encontramos que los experimentos demostraron que el colesterol  
274 LDL aislado después de la ingesta de soja fue menos sensible a la oxidación en  
275 comparación con los niveles de colesterol LDL aislados de individuos en una  
276 dieta libre de soja. Las hipótesis demostraron que, como los estrógenos, cuando  
277 las isoflavonas se incorporaron al colesterol LDL, la resistencia oxidativa de las  
278 partículas de LDL aumenta. Este es uno de los mecanismos propuestos por el  
279 cual los fitoestrógenos de la soja podrían ser cardioprotectores <sup>(7,25)</sup>.

280 Un reciente análisis que incluyó 38 ensayos clínicos estudió la relación entre el  
281 consumo de soja y las concentraciones séricas de lípidos. Reveló que el  
282 consumo de soja disminuyó significativamente el colesterol total, colesterol LDL, y

283 los niveles de triglicéridos. En la mayoría de los estudios, la ingesta de proteína  
284 de soja era de un promedio de unos 47 mg/d<sup>(7)</sup>.

285 En otro estudio en mujeres peri y postmenopáusicas, la ingestión de isoflavonas  
286 (80 mg/d) mejoró la distensibilidad arterial sistémica (medida de la elasticidad de  
287 las arterias del conducto principal, considerado un factor de riesgo independiente  
288 para la enfermedad cardiaca) en un 26%, una mejoría similar a del estrógeno.  
289 Este puede ser otro mecanismo por el cual las isoflavonas de soja ayudan a  
290 reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares<sup>(7)</sup>.

291 En 1995, una revisión de 38 estudios sobre la soja y la enfermedad cardíaca  
292 concluyó que la soja es efectiva para mejorar el perfil del colesterol<sup>(7)</sup>.

293 Recientemente, un estudio de doble ciego, el cual incluyó a 66 mujeres ancianas,  
294 también encontró mejoras en el colesterol HDL. Se dividió a las mujeres en tres  
295 grupos: El primer grupo recibió 40g/día de proteína de leche descremada, el  
296 segundo se le administró 40g/día de proteína de soja y el tercer grupo 40g de  
297 proteína de soja con isoflavonas extras de soja. En comparación con el grupo de  
298 la leche descremada (grupo placebo), ambos grupos de soja mostraron mejoras  
299 significativas tanto en el colesterol total como en el HDL<sup>(26)</sup>. Aunque existen  
300 ciertas evidencias de que las isoflavonas son responsables de la mejora en el  
301 perfil del colesterol, varios estudios contradicen esta hipótesis. Los componentes  
302 de soja sin isoflavonas, como las proteínas, pueden ser también las causantes de  
303 estos efectos<sup>(27)</sup>.

304 En un estudio realizado a 478 mujeres japonesas posmenopáusicas, fueron  
305 divididas en cuatro grupos según la ingesta de isoflavonas: el primer grupo, grupo  
306 A, con menos de 35 mg/día de isoflavonas, el grupo B de 35–50 mg/día, el C de  
307 50–65 mg/día, y el grupo D con más de 65 mg/día. Las diferencias en el

308 colesterol sérico total, los triglicéridos séricos, el colesterol LDL y el HDL no  
309 fueron significativas entre los cuatro grupos.

310 Pero hay otros estudios que demuestran la disminución del colesterol con el  
311 consumo de isoflavonas. En octubre de 1999, la US Food and Drug  
312 Administration autorizó el uso en las etiquetas de los alimentos con propiedades  
313 saludables asociadas con proteína de soja y la reducción del riesgo de  
314 enfermedades coronarias. Llegó a la conclusión que incluir la proteína de soja en  
315 una dieta baja en grasas saturadas y colesterol puede reducir el riesgo de  
316 enfermedad coronaria al reducir los niveles de colesterol en sangre. La evidencia  
317 se basó en estudios que indican que una ingesta diaria de 25g de proteína de  
318 soja provoca reducciones clínicamente importantes de niveles de colesterol total  
319 y LDL <sup>(7)</sup>.

#### 320 *Isoflavonas de soja y la densidad mineral ósea*

321 En varios estudios en animales se observó que la genisteína tiene efectos  
322 conservadores de los huesos. Hasta la fecha, los estudios en humanos han sido  
323 a corto plazo, y las muestras han sido pequeñas, pero en algunos estudios se  
324 informó de avances significativos en la densidad mineral ósea y el contenido óseo  
325 de la columna en mujeres posmenopáusicas tratadas con productos de soja  
326 enriquecida con isoflavonas al cabo de 6 meses <sup>(7)</sup>.

327 Por ejemplo, en un pequeño estudio controlado con placebo, se dio a consumir a  
328 30 mujeres posmenopáusicas 60 mg/día de proteína de soja durante 6 meses y  
329 se observó una reducción de resorción ósea. En otro estudio de 12 meses, a 90  
330 mujeres de 47 a 57 años de edad, a unos se les proporcionó genisteína, a otros  
331 THS y al tercer grupo placebo. Los resultados mostraron que la genisteína  
332 incrementó la densidad ósea aproximadamente en el mismo grado que la THS

333 sin observarse efectos adversos en el útero o en la mama. De forma interesante,  
334 la evidencia sugiere que a diferencia del estrógeno, la genisteína también podría  
335 ayudar a crear nuevos huesos <sup>(7, 28)</sup>.

336 En un estudio realizado a 478 mujeres japonesas posmenopáusicas, se  
337 dividieron en cuatro grupos: el grupo A: con un consumo de isoflavonas inferior a  
338 35 mg/día; el grupo B de 35–50 mg/día; el grupo C de 50–65 mg/día y el grupo D  
339 con más de 65 mg/día. Se observó que el grupo con un aporte mayor de  
340 isoflavonas tuvo una mayor densidad mineral ósea que el grupo de consumo más  
341 bajo <sup>(6)</sup>.

342 Tenemos otro ejemplo en un estudio realizado a 389 mujeres posmenopáusicas  
343 con osteopenia, de entre 49 y 67 años con una densidad mineral ósea menor de  
344 795 g/ cm<sup>2</sup> en el cuello femoral, unas recibieron placebo y las otras genisteína,  
345 ambos a la vez recibieron calcio y vitamina D. Se observó que el promedio de la  
346 densidad mineral ósea del cuello femoral aumentó en las que recibieron  
347 genisteína en contraste con las que recibieron placebo. Similarmente, el  
348 promedio de densidad mineral ósea de la columna lumbar aumentó más después  
349 de 2 años de tratamiento con genisteína, comparado con una disminución del  
350 promedio de la densidad mineral ósea después de años de placebo. Este reporte  
351 da evidencia convincente que 54 mg de genisteína/día junto con 500 mg de  
352 carbonato de calcio y 400 UI de vitamina D dos años aumenta la densidad  
353 mineral ósea de la espina lumbar y el cuello femoral. Además, los autores  
354 observaron que las mujeres con genisteína aumentaban los niveles circulantes de  
355 marcadores de formación ósea, la fosfatasa alcalina específica para hueso y la  
356 IGF- 1 y disminuía significativamente los marcadores urinarios de resorción ósea.  
357 Estas observaciones fortalecen el argumento de que la genisteína tiene una  
358 acción directa en la actividad de remodelado óseo similar a los estrógenos <sup>(29)</sup>.

359 En otro estudio a 203 mujeres chinas posmenopáusicas, asignadas al azar a uno  
360 de los tres grupos de tratamiento: grupo placebo (0 mg de Isoflavonas de soja +  
361 500 mg calcio + 125 IU vitamina D) el grupo de dosis media de isoflavonas (40  
362 mg/día de isoflavonas de soja + 500 mg calcio + 125 IU vitamina D) y el grupo de  
363 altas dosis de isoflavonas (80mg/día de isoflavonas de soja + 500 mg calcio +  
364 125 IU vitamina D). En los tres tipos de intervención no se observaron diferencias  
365 estadísticamente significativas en la ingesta diaria y la actividad física. Los  
366 resultados que se observaron fueron un efecto significativo favorable de los  
367 suplementos de isoflavonas sobre las tasas del contenido mineral óseo. Se vio un  
368 mayor porcentaje de variación positiva del contenido mineral óseo en las mujeres  
369 del grupo de dosis alta, en comparación con los del grupo placebo y de dosis  
370 media. Sin embargo, no se observó ninguna diferencia significativa en la  
371 densidad mineral ósea entre los tres grupos de tratamiento <sup>(5)</sup>.

#### 372 *Isoflavonas de soja y síntomas del climaterio*

373 Recientemente se publicó en nuestro país un ensayo clínico realizado en 190  
374 mujeres pertenecientes a 9 comunidades autónomas distintas, que fueron  
375 tratadas con un preparado de isoflavonas de soja. Después de 4 meses de  
376 tratamiento se observó una disminución significativa del número de sofocos en un  
377 80-82% de las mujeres. Además, se observó una mejoría significativa en los  
378 trastornos del sueño, nerviosismo, estado de ánimo depresivo y disminución de la  
379 libido <sup>(30)</sup>.

380 Aunque los resultados del estudio no son completamente consistentes, las  
381 isoflavonas pueden ser útiles para los síntomas de la menopausia, especialmente  
382 para los sofocos. Por ejemplo, un estudio de doble ciego controlado con placebo  
383 que incluyó a 104 mujeres encontró que la proteína de soja rica en isoflavonas

384 proporcionaba alivio significativo de los sofocos comparada con el placebo.  
385 Además, un ensayo clínico de doble ciego controlado con placebo de 12  
386 semanas en 30 mujeres posmenopáusicas encontró que el uso de las isoflavonas  
387 de trébol rojo en una dosis de 80 mg al día reducía significativamente los  
388 síntomas de sofocos en comparación con el placebo <sup>(31,26)</sup>.

389 En un estudio aleatorio con 58 mujeres menopáusicas que presentaban alrededor  
390 de 14 sofocos o más al día, tanto la harina de trigo como la harina de soja  
391 redujeron el número de sofocos de manera significativa durante un periodo de 3  
392 meses. Otro ensayo controlado con placebo en que 75 mujeres  
393 posmenopáusicas consumieron alimentos enriquecidos con isoflavonas no reveló  
394 ninguna mejora en los síntomas de la menopausia en comparación con los  
395 sujetos de control. En otro estudio, a 104 mujeres posmenopáusicas que  
396 consumieron una dieta rica en soja durante 6 meses, se vio una mayor reducción  
397 en el número de sofocos en comparación con aquellos que habían recibido  
398 placebo. A pesar de la significación estadística que se observó, la diferencia entre  
399 los dos grupos no fue importante, con soja se redujeron los sofocos un 45% y con  
400 placebo un 30% en comparación con una reducción aproximada del 70% con  
401 THS <sup>(7)</sup>.

402 En el estudio citado anteriormente, realizado a 478 mujeres posmenopáusicas  
403 japonesas divididas en cuatro grupos según la ingesta total de isoflavonas (el  
404 grupo A menos de 35 mg/día de isoflavonas, el B con 35–50 mg/día, el C con 50–  
405 65 mg/día, y el D con más de 65 mg/día). Se les pidió que informasen de los  
406 síntomas que presentaban y los puntuasen, cada síntoma fue estratificado en  
407 cuatro grados de gravedad: grado 0 en el que no se produjo ningún síntoma;  
408 grado 1: se produjo un síntoma leve que no interfirió con la vida habitual; grado 2:  
409 síntoma moderado que interfirió en cierta medida con las actividades habituales y

410 el grado 3: se produjo un síntoma grave que impidió las actividades diarias  
411 rutinarias. Las puntuaciones de los síntomas como las palpitaciones y los  
412 articulares fueron significativamente menores en el grupo de consumo mayor que  
413 en el grupo de consumo menor. Las puntuaciones de los síntomas menopáusicos  
414 de síntomas vasomotores, psicológicos, físicos y el total de síntomas de la  
415 menopausia en el grupo de mayor consumo tienden a ser menor, pero la  
416 diferencia no fue significativa entre los grupos <sup>(6)</sup>.

#### 417 *Isoflavonas de soja y cáncer de mama*

418 Los estudios epidemiológicos demuestran que la incidencia de este cáncer es  
419 bastante menor en las mujeres menopáusicas orientales que en las occidentales.  
420 Además, también se ha comprobado que las mujeres asiáticas que emigran a  
421 Occidente y adoptan los hábitos dietéticos occidentales, incrementan el riesgo de  
422 padecer este tipo de cáncer. Por todo ello, se cree que una dieta rica en  
423 fitoestrógenos de la soja confiere cierta protección ante esta enfermedad <sup>(32)</sup>.

424 El riesgo de algunos tipos de cáncer de mama podría disminuir mediante el  
425 consumo de isoflavonas de soja, según un estudio del Instituto del Cáncer del  
426 Parque Roswell de la Universidad de Buffalo (Estados Unidos) <sup>(33)</sup>. Este trabajo,  
427 cuya responsable es Anne Weaver, examinó subtipos específicos de cáncer de  
428 mama y descubrió indicios que la menopausia podría jugar un papel en el riesgo  
429 de cáncer. El equipo de Weaver evaluó a mujeres con cáncer de mama y las  
430 comparó con mujeres sanas. El consumo de isoflavonas se dividió en tres  
431 grupos. Las mujeres con un mayor consumo tenían alrededor de un 30% menor  
432 riesgo de tener cáncer de mama invasivo y aproximadamente un 60% menor  
433 riesgo de padecer un tumor en grado I. Las observaciones del estado  
434 menopáusico revelaron que entre las mujeres premenopáusicas el mayor

435 consumo de isoflavonas se asociaba con un 30% menor riesgo de enfermedad  
436 en fase I y un 70% menor riesgo de tener un tumor mayor, mientras que tenían  
437 un 60% menor riesgo de tener cáncer de mama en fase II. Estas conexiones no  
438 se detectaron entre las mujeres postmenopáusicas. No obstante, Weaver señaló  
439 que los resultados no son definitivos y necesitan considerarse en el contexto de  
440 un seguimiento y confirmación aunque merecen investigaciones posteriores.

#### 441 Conclusiones

442 En los países orientales, donde se consumen grandes cantidades de  
443 fitoestrógenos, especialmente isoflavonas, tienen las tasas más bajas de cáncer  
444 de mama y presentan una menor incidencia, en relación con las occidentales de  
445 los trastornos asociados al climaterio como la reducción de la densidad mineral  
446 ósea. Estos resultados incitan a pensar que los fitoestrógenos presentes en las  
447 isoflavonas de soja pueden ser una buena alternativa a los tratamientos de THS.  
448 Pero basándonos en la tendencia de estos países asiáticos esperaba obtener  
449 resultados más concluyentes.

450 Isoflavonas y problemas cardiovasculares:

451 El efecto del consumo de isoflavonas de soja en relación con el perfil lipídico  
452 (colesterol total, colesterol HDL y LDL y triglicéridos) y las enfermedades  
453 cardiovasculares, es hasta el momento impreciso. En uno de los estudios se  
454 observó que los fitoestrogenos son cardioprotectores ya que la resistencia  
455 oxidativa de las partículas LDL aumenta cuando se ingiere la soja. En otros  
456 estudios se observó que el consumo de 40-45mg al día de soja disminuye las  
457 concentraciones de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos. También se  
458 manifiestan buenos resultados en estudios realizados con animales de laboratorio

459 donde los que se alimentaron con soja presentaron menos problemas de  
460 arteriosclerosis. Pero en cambio en otros estudios no se evidenciaron diferencias  
461 significativas en las mujeres que tomaron distintas cantidades de soja,

462 Isoflavonas y climaterio:

463 En la relación del consumo de soja con los síntomas típicos de la menopausia  
464 tales como los sofocos y sudoraciones los datos que tenemos hasta ahora son  
465 insuficientes. Por un lado parece que las isoflavonas si son un buen remedio  
466 contra estos síntomas ya que en diversos estudios así se observó. En el estudio  
467 realizado en nuestro país las mujeres tratadas con isoflavonas durante 4 meses  
468 redujeron los sofocos y otros síntomas del climaterio. También en otros estudios  
469 controlados con placebo, el grupo que tomó las isoflavonas obtuvo un alivio  
470 significativo de los sofocos. Pero en otros estudios en cambio, la diferencia entre  
471 los grupos de mujeres que tomaron diferentes concentraciones de isoflavonas no  
472 fue significativa.

473 Isoflavonas y densidad mineral ósea:

474 La relación entre el consumo de isoflavonas y la densidad mineral ósea parece  
475 ser que es un poco más evidente. En los estudios realizados a mujeres que  
476 consumieron isoflavonas de soja durante 6 meses se observó una reducción de  
477 la resorción ósea. Los diferentes estudios parecen indicar que las isoflavonas de  
478 soja como la genisteína pueden aumentar la densidad mineral ósea.

479 Es prematuro para extraer conclusiones definitivas en relación con el uso de  
480 isoflavonas como alternativa al estrógeno de reemplazo hormonal en mujeres  
481 posmenopáusicas. Mientras que los beneficios de la THS en estos síntomas está  
482 demostrado, no está tan claro que pueda hacer lo mismo el consumo de

483 fitoestrogenos. Se requiere de más estudios para extraer datos concluyentes y  
484 sustituir así el tratamiento hormonal por el consumo elevado de isoflavonas.

485

486

487

488

489

490

491

492

493 **Bibliografía**

494 (1) Atsma F, Bartelin M, Grobbee D, van der Schouw Y. Postmenopausal status  
495 and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a  
496 meta-analysis. *Menopause*. 2006; 13: 265-279.

497 (2) Becerra A. La edad de la menopausia. 2003; Madrid: SA Ediciones Díaz de  
498 Santos.

499 (3) MacLennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute  
500 contraindications? *Climateric*. 2011; 14: 409-17.

501 (4) López Luengo, T. Fitoestrógenos, eficacia y seguridad. *Ámbito farmacéutico*.  
502 2010; 29: 86-90.

503 (5) Yu-ming C, Suzanne C, Silvia SH, Susan SS, Pharm D, Jean L F. Society  
504 Beneficial effect of soy isoflavones on bone mineral content was modified by

- 505 years since menopause, body weight, and calcium intake: a double-blind,  
506 randomized, controlled trial. *Menopause*. 2004; 11: 246-254.
- 507 (6) Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy Intake Related to  
508 Menopausal Symptoms, Serum Lipids, and Bone Mineral Density in  
509 Postmenopausal Japanese Women. *Obstet Gynecol*. 2001; 97: 109-115.
- 510 (7) Vincent A, Lorraine A, Fitzpatrick MD. Soy Isoflavones: Are They Useful in  
511 Menopause? *Mayo Clin Proc*. 2000; 75: 1174-1184.
- 512 (8) Recker MD, Lappe J, Davies M, Heaney R. Bone remodelling increases  
513 substantially in the years after menopause and remains increased in older  
514 osteoporosis patients. *J Bone Mineral Res*. 2004; 19: 1628-1633.
- 515 (9) Carr M. The emergence of the metabolic síndrome with menopause.  
516 *Cardiovascular End*. 2003; 88: 2404-2411.
- 517 (10) Birkhäuser, M. Depression, menopause and estrogens: is there a  
518 correlation? *Maturitas*. 2002; 41: 3-8.
- 519 (11) López A, Costa i Pagés J. Tractament de la simptomatologia menopáusica.  
520 *Butlletí Inf Terap*. 2007; 19: 47-52.
- 521 (12) Alberti R, Altimiras J, Bosch M, Camós F, Catalán A. Tractament hormonal  
522 substitutiu. *Butlletí Inform Terap*. 2001; 13: 1-4.
- 523 (13) Blitshteyn S, Crook J, Jaeckle K. Is there an association between  
524 meningioma and hormone replacement therapy? *J Clin Onc*. 2008; 2: 279-282.
- 525 (14) MacLennan A, Lester S, Moore V. Oral estrogen replacement therapy  
526 versus placebo for hot flushes: a systematic review. *Climacteric*. 2001; 1: 58-  
527 74.
- 528 (15) Women's College Research Institute. Hormone replacement therapy and  
529 the risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011; doi: 10.1038/nrclinonc  
530 2011.110.

- 531 (16) Steinberg K, Thacker S, Smith J, Stroup D, Zack M, Flanders D, et al.  
532 JAMA. 1991; 265: 1985-1990.
- 533 (17) Lemos ML. Effects of soy phytoestrogens genistein and daidzein on breast  
534 cancer growth. Ann Pharmacother. 2001; 35: 118-1121.
- 535 (18) Angelis M, Stossi F, Walbei M, Katzenellenbogen S, Katzenellenbogen J.  
536 Isocoumarins as estrogen receptor beta selective ligands: isomers of  
537 isoflavone phytoestrogens and their metabolites. Bioorganic Med Chem. 2005;  
538 23: 6529-6542.
- 539 (19) Kahwati LC, Haigler L, Rideout S. What is the best way to diagnose  
540 menopause? J Family Pract. 2005; 54: 1000-1002.
- 541 (20) Wahlqvist M, Dalais F. The tradition and science of estrogenic plants. J  
542 Herbs, Spices Med Plants. 2001; 8:183-192.
- 543 (21) Bhagwat S, B. Haytowitz D, M. Holden J. Database for the isoflavone  
544 content of selected foods. Beltsville human nutrition research center; 2008.
- 545 (22) Gold E, Sternfeld B, Kelsey J, Brown C, Mouton C, Reame N, Salamone K,  
546 Stellato R. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a  
547 multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. AM J Epidemiol.  
548 2000; 152: 463-473.
- 549 (23) Cornwell T, Cohick W, Raskin I. Dietary phytoestrogens and health.  
550 Phytochemistry. 2004; 65: 995-1016.
- 551 (24) Kurzer M. Phytoestrogen supplement use by women. J Nutr. 2003; 133:  
552 1983S-1986S.
- 553 (25) Saleh F, Afnan F, Ara F, Yasmin S, Nahar K, Khatun F, Ali L.  
554 Phytoestrogens intake and cardiovascular risk markers in Bangladeshi  
555 postmenopausal women. Mymensingh Med. 201; 20:219-25.

- 556 (26) Potter SM, Baum JA, Teng H, et al. Soy protein and isoflavones: their  
557 effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin*  
558 *Nutr.* 1998;68(6 suppl):1375S - 1379S.
- 559 (27) Weggemans R, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavons  
560 and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a metanalysis. *Eur J*  
561 *Cli Nutr.* 2003; 57: 940-946.
- 562 (28) Legette LL, Lee WH, Martin BR, Story JA, Arabshahi A, Barnes S, Weaver  
563 CM. Genistein, a phytoestrogen, improves total cholesterol, and synergy, a  
564 prebiotic improves calcium utilization, but there were no synergistic effects.  
565 *Menopause.* 2011; 18:923-31.
- 566 (29) Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A,  
567 Mazzaferro S et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone  
568 metabolism in osteopenic postmenopausal women. A randomized trial. *Ann*  
569 *Inter Med.* 2007; 146: 839-847.
- 570 (30) Durán M. Fitoestrógenos. *Rev Gin Obst.* 2001; 2(3):138-47.
- 571 (31) Han KK, Soares JM, Haidar MA et al. Benefits of soy isoflavone therapeutic  
572 regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol.* 2002; 99: 389 - 394.
- 573 (32) Mathew BC, Reji SD, Jamal AB, Campbell IW. Phytoestrogens and cáncer.  
574 *J Inst Med.* 2009; 21: 11-19.
- 575 (33) Reiter E, Gerster P, Jungbauer A. Red clover and soy isoflavones-an in  
576 vitro asesment. *Gynecol Endocrinol.* 2011; 27(12): 1037-1042.

577