

Isoflavonas y densidad mineral ósea

SERGIO AUGUSTO ALVERNIA GONZÁLEZ*

Existen en la literatura varios estudios clínicos que valoran el efecto neto de los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas, sobre la densidad mineral ósea. Para efectos de medicina basada en la evidencia sólo se analizarán los ensayos comparativos aleatorizados (ECAs), para poder dar una conclusión objetiva sobre la acción de las isoflavonas sobre el hueso.

Los primeros estudios que justifican un efecto benéfico de los fitoestrógenos sobre la densidad mineral ósea, se realizaron con la isoflavona sintética: Ipriflavona. Agnusdei y cols. encontraron que la administración de ipriflavona 600 mg/día previene la pérdida ósea a nivel del radio distal en mujeres posmenopáusicas osteoporóticas, y demuestran que esta isoflavona sintética inhibe el reclutamiento osteoclástico^{1, 2}. Gambacciani y cols. realizaron un estudio en 80 mujeres posmenopáusicas, y demostraron que la administración de ipriflavona 600 mg/día previene la pérdida mineral ósea que sigue a la menopausia, al igual que la combinación de ipriflavona 400 mg/día más estrógenos conjugados equinos 0.3 mg/día³. Se ha demostrado que esta isoflavona inhibe la resorción ósea, aumenta la retención de calcio en el hueso, y potencia la acción de los estrógenos sobre el hueso²; sin embargo, Alexanderson y cols., en el 2001, en un estudio multicéntrico, prospectivo, comparativo, aleatorizado, placebo controlado, con una duración de tres años, demostraron que no es mejor que el placebo en la prevención de la pérdida mineral ósea posmenopáusica, y reportan algunos episodios de linfocitopenia relacionados con su uso⁴.

Con respecto a las isoflavonas, existen en la literatura múltiples estudios relacionados con la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas;

llama la atención la heterogeneidad de los estudios, en cuanto a diseño, dosis utilizadas, y duración del tratamiento; sin embargo, la mayoría demuestran un aumento significativo de los parámetros de densidad mineral ósea tanto a nivel lumbar como femoral. Potter y cols. demuestran que la administración de isoflavonas en una dosis de 90 mg/día, a partir de una dieta rica en proteína de soya (40g/día) durante seis meses, resulta en un incremento significativo de la densidad mineral ósea comparado con placebo (caseína); además hacen énfasis en que una dosis de 54 mg/día no fue efectiva, y por lo tanto el efecto neto de las isoflavonas de soya sobre la densidad mineral ósea lumbar es dependiente de la dosis⁵. Alekel y cols. encontraron que el uso de un suplemento de 80 mg/día de isoflavonas después de seis meses, aumenta de manera significativa la densidad mineral ósea lumbar, cuando se compara con una dosis de 4.4 mg/día y suero de leche 40 g/día⁶. Gallagher y cols. encontraron que la administración de isoflavonas 96 mg/día y 52 mg/día, a partir de una dieta rica en proteína de Soya, durante nueve meses, no se traduce en cambios significativos de la densidad mineral ósea lumbar y femoral, comparado con placebo⁷.

Clifton-Bligh y cols. diseñan un estudio con diferentes dosis de isoflavonas de derivadas del trébol rojo (*red clover*), encontrando que una dosis de 85.5 mg/día durante seis meses, se asoció a un aumento significativo de la densidad mineral ósea en cúbito y radio comparado con placebo, y que además una dosis de 57 mg/día resultó en una disminución significativa de la densidad mineral ósea, haciendo énfasis nuevamente en los diferentes efectos de acuerdo a las dosis de Isoflavonas utilizadas⁸. Vitolins y cols. encontraron que diferentes esquemas dietarios a

* Médico Ginecólogo-Obstetra, Universidad del Rosario, Endocrinología, FUCS – Hospital de San José. Especialista en menopausia, Instituto Palacios – España.
Recibido: 8 de julio de 2006. Aceptado: 30 de agosto de 2006.

partir de proteína de Soya, equivalentes a unas dosis de Isoflavonas de 48 mg/día, 42 mg/día, y 5 mg/día, durante 24 meses, no se asocian a cambios significativos en la densidad mineral ósea⁹. Chen y cols. encontraron en mujeres chinas posmenopáusicas, que las isoflavonas de soya en una dosis de 80 mg/día durante 12 meses, tienen un efecto leve pero significativo en el mantenimiento de la densidad mineral ósea de la cadera, especialmente en mujeres que ingresaron al estudio con una densidad mineral ósea baja; por otro lado, una dosis de 40 mg/día no se asoció a cambios significativos de la densidad mineral ósea, lo cual ratifica el uso de dosis de isoflavonas de soya que oscilan entre 80 y 90 mg/día, para lograr incrementos significativos cuando se compara con placebo¹⁰. Con respecto a estudios que evalúen el uso de isoflavonas de soya frente a terapia hormonal convencional, Morabito y cols. en el 2002, publican los resultados de un ECA, que compara el uso de genisteina 54 mg/día, estradiol 1 mg/día + noretisterona 0.5 mg/día y

placebo, durante 12 meses, encontrando un aumento significativo de la densidad mineral ósea lumbar y femoral, equiparable entre el grupo de isoflavonas y el grupo de terapia hormonal, cuando se les compara con placebo¹¹; es bien conocido el efecto benéfico de la terapia hormonal convencional sobre la osteoporosis posmenopáusica, y la prevención del riesgo de fractura (Figura 1).

Es importante anotar que el efecto de aumento en la densidad mineral ósea observado en la mayoría de los estudios, ha sido significativo solamente cuando se compara con placebo, y dado que las mujeres posmenopáusicas que reciben placebo pierden masa ósea de forma acelerada (especialmente en la posmenopausia temprana), el efecto neto de las isoflavonas es la prevención de la pérdida mineral ósea que ocurre en la posmenopausia, más que un incremento de la masa ósea, ya que la significancia estadística se alcanza sólo al analizar las diferencias encontradas con respecto a la pérdida mineral ósea asociada al placebo (Tabla 1).

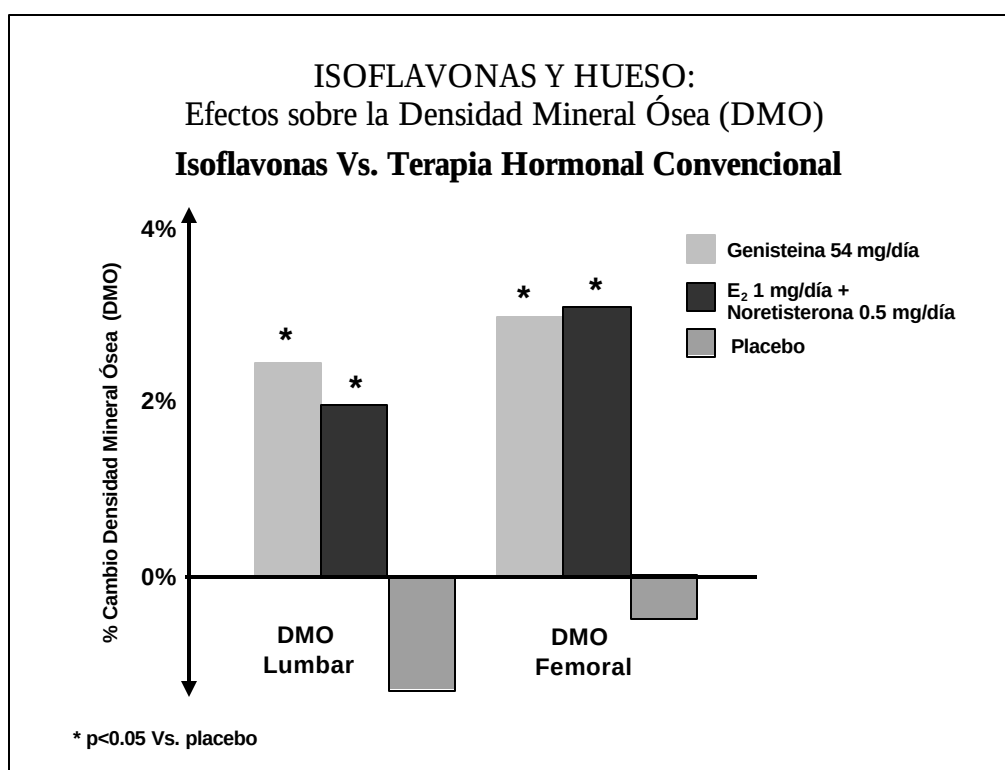


Figura 1. Comparación de los efectos de la administración de Genisteina 54 mg/día Vs. Terapia Hormonal Convencional, sobre la Densidad Mineral Ósea lumbar y Femoral. Modificado de Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, y cols. J Bone Miner Res 2002; 17: 1904-1912¹¹.

Tabla 1. Ensayos Comparativos Aleatorizados (ECAs) sobre Isoflavonas y Densidad Mineral Ósea.

Referencia	Duración	Dosis	Resultados	
Potter, 1998 ⁽⁵⁾ Posmenopausia Promedio: 60.8 a n = 66 Todas suplemento de calcio	6 Meses	•Isoflavonas 90 mg/día 56 mg/día Caseína	DMO lumbar ↑ 2.2% (p<0.05) ↓ 0.2% ↓ 0.2%	
Alekel, 2000 ⁽⁶⁾ Posmenopausia Promedio: 50.6 a n = 69 Todas suplemento de calcio	6 Meses	•Isoflavonas 80 mg/día 4.4 mg/día •Suero de la leche 40gr/día	DMO lumbar ↑ 5.6% (p<0.02) ↓ 0.7% ↓ 0.7%	
Gallagher, 2001 ⁽⁷⁾ Posmenopausia Promedio: 55 a n = 65 Sin calcio	9 Meses	•Isoflavonas 96 mg/día 52 mg/día •Placebo	DMO lumbar y femoral No cambios significativos	
Clifton-Bligh, 2001 ⁽⁸⁾ Posmenopausia Promedio: 56.7 a n = 45	6 Meses	•Isoflavonas 85.5 mg/día 57 mg/día 28.5 mg/día	DMO cúbito y radio ↑ 3.0% (p<0.02) ↓ 4.1% (p<0.02) No significativo	
Morabito, 2002 ⁽¹¹⁾ Posmenopausia n = 69	12 Meses	•Genisteína 54 mg/día E2 1 mg/día+ Noretisterona 0.5 mg/día Placebo	DMO lumbar ↑ 3.0% (p<0.05) ↑ 2.4% (p<0.05) ↓ 1.6%	DMO fémur ↑ 3.6% (p<0.05) ↑ 3.8% (p<0.05) ↓ 0.65%
Vitolins, 2002 ⁽⁹⁾ Postmenopausia Promedio: 55 a n = 172	24 Meses	•Isoflavonas 48 mg/día 42 mg/día 5 mg/día	DMO lumbar y femoral No cambios significativos	
Chen, 2003 ⁽¹⁰⁾ Posmenopausia Edad: 48-62 a n = 203 Suplemento de calcio y Vit. D	12 Meses	•Isoflavonas 80 mg/día 40 mg/día •Placebo	DMO fémur ↑ 0.97% (p<0.01) ↓ 0.77% ↑ 0.21% Mayor efecto en pacientes con DMO basal baja	

Isoflavonas y riesgo de fractura

No existen en la literatura ECAs que evalúen uso de isoflavonas sobre el riesgo de fractura; sólo se ha publicado un estudio observacional cohortes prospectivo realizado en mujeres chinas (The Shanghai Women's Health Study), que tiene gran valor debido a la gran muestra de pacientes estudiadas. En dicho estudio, publicado por Zhang y cols., en el 2005, se estudiaron 24.403 mujeres entre 40 y 70 años, sin antecedentes de fractura o cáncer, con respecto al consumo de soya durante un tiempo promedio de 4.5 años; se agruparon los diferentes consumos de soya en quintiles, encontrando que a medida que se incrementa el consumo, disminuye de manera significativa el riesgo de fractura. Esta relación inversa fue más evidente en mujeres en estado posmenopáusico temprano (0.52 IC 95%: 0.38-0.70), comparado con mujeres en estado posmenopáusico tardío (0.71 IC 95%: 0.56-0.89), y hacen énfasis en que estos resultados fueron similares cuando se analizó el consumo de isoflavonas¹² (Figura 2).

Conclusiones

A pesar de la marcada heterogeneidad de los estudios que evalúan el uso de isoflavonas y las modificaciones en la densidad mineral ósea (DMO), estos compuestos (especialmente genisteína), se constituyen como una terapia prometedora para la prevención de la pérdida mineral ósea en la mujer posmenopáusica. Es importante aclarar que cuando una mujer presenta el estado de deficiencia estrogénica característico de la menopausia, empieza a perder masa ósea a una tasa de 5% por año, lo cual condiciona que en los primeros cinco años de posmenopausia puede perder hasta el 25% de su masa ósea; por lo tanto se puede concluir que estos compuestos previenen la pérdida mineral ósea característica de los años que siguen a la menopausia, lo cual no hace referencia a que sean un tratamiento efectivo para la osteoporosis posmenopáusica ya establecida, ni que sean una manejo eficaz para la prevención del riesgo de fractura; sobre estos dos últimos parámetros no existe aún una evidencia contundente al respecto. Además es importante concluir que el efecto benéfico de estos compuestos sobre el metabolismo óseo, es mas evidente cuando se inician en la posmenopausia

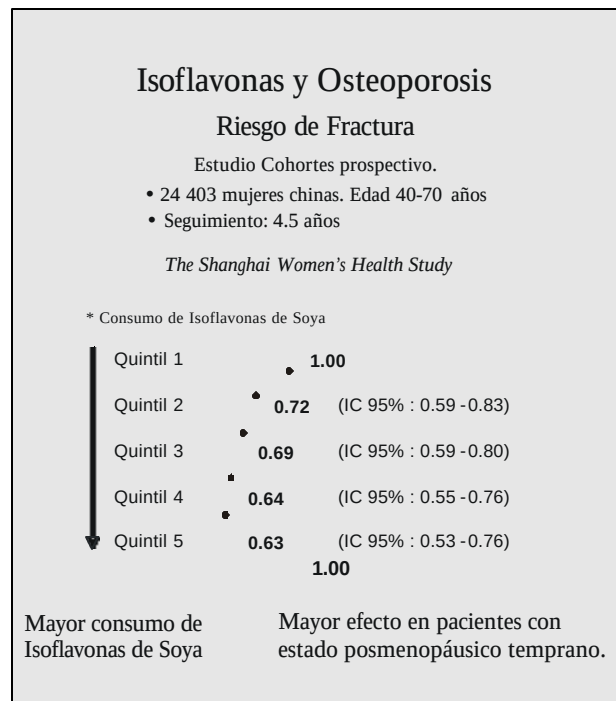


Figura 2. Isoflavonas de Soya y Riesgo de Fractura. *The Shanghai Women's Health Study*. Modificado de Zhang X, Shu XO, Li H, y cols. Arch Intern Med. 2005 Sep 12; 165(16): 1890-1895.¹²

temprana, lo cual es congruente con el efecto preventivo sobre la pérdida mineral ósea posmenopáusica, y que la dosis terapéutica efectiva de isoflavonas de soya –al menos desde el punto de vista de incremento de la densidad mineral ósea– se sitúa entre 80 y 90 mg/día.

Referencias

1. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19: S43-S48.
2. Agnusdei D, Gennari C, Bufalino L, et al. Prevention of early postmenopausal bone loss using low doses of conjugated estrogen and non-hormonal, bone active drug ipriflavone. *Osteoporos Int* 1995; 5: 462-466.
3. 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; 28(1): 75-81.

4. Alexanderson P, Toussaunt A, Christiansen C, et al. Ipriflavone in the treatment of postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 1484-1488.
5. 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; 68(suppl): 1375S-1379S.
6. 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; 72: 844-852.
7. Gallagher JC, Rafferty K, Haynatzka V, Wilson M. The effects of soy protein on bone metabolism. *J Nutr* 2000; 130: 667S(abstr.).
8. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery M-L, Moreton T. The effect of isoflavones extract from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259-265.
9. Vitolins M, Anthony M, Lenschik L, Bland DR, Burke GL. Does soy protein and its isoflavones prevent bone loss in pre and postmenopausal women? _Results of a two year randomized clinical trial. *J Nutr* 2002; 132: 582S(abstr.).
10. Chen YM, Ho SC, Lam SSH, Ho SCH, Woo JLF. 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(10): 4740-4747.
11. 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.
12. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005; 165(16): 1890-1895.