

Efectos de la soya en la arteriosclerosis posmenopáusica

Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. Stroke 2011;42:3168-3175.

HODIS HN, MACK WJ, KONO N, ET AL, FOR THE WOMEN'S ISOFLAVONE SOY HEALTH RESEARCH GROUP.

Nivel de evidencia: I

Resumen. ¿Las isoflavonas de proteína de soya por año (ISP) reducen la arteriosclerosis carótida, medida como progresión del grosor de la íntima-media de la arteria carótida?

Este ensayo doble ciego controlado con placebo evaluó 350 mujeres posmenopáusicas entre 45 y 92 años de edad, sin diabetes y enfermedad cardiovascular. Las pacientes se randomizaron a dos dosis iguales de 25 g de proteína de soya con 91 mg equivalentes de aglicon isoflavonas o placebo por 2.7 años.

La tasa de progresión del grosor de la íntima-media fue de 4.77 μm por año en el grupo de ISP y 5.68 μm por año en el grupo placebo, aunque este efecto de tratamiento no es estadísticamente significativo ($p = 0.36$). En mujeres randomizadas con cinco años de menopausia, las mujeres con ISP hubo un promedio de 68% menor tasa de progresión del grosor de la íntima-media de la carótida que con el placebo. La ingesta de ISP tenía un efecto nulo en mujeres con más de cinco años de menopausia cuando fueron randomizadas.

Comentario. La enfermedad cardíaca coronaria (ECC) permanece liderando la causa de mortalidad en las mujeres posmenopáusicas, quienes usualmente no tienen síntomas de aviso previo^{1,2}. Por esta razón la identificación de nuevos factores de riesgo y estrategias tempranas de detección son de mayor importancia.

Como la comunidad científica busca nuevas maneras de prevenir y tratar la ECC, especialmente a la luz de la controversia desatada sobre la terapia hormonal (TH), la proteína de soya y las isoflavonas de soya han ganado mucha atención.

Mientras los estudios epidemiológicos y el estudio en modelos animales sugirieron que la proteína de soya y las isoflavonas de soya son benéficas para la arteriosclerosis arterial^{3,4}, hay falta de estudios bien diseñados.

Interesantemente, en el 2000, la American Heart Association (AHA) recomendó proteína e isoflavonas de soya para prevención de ECC⁵. Pero más tarde reversó las recomendaciones⁶. Ellos cambiaron su posición basados principalmente en el poco efecto en los lípidos plasmáticos en la mayoría de más de veinte estudios randomizados, sugiriendo que la protección no aparecía⁶. En los estudios de la revisión de la AHA, la concentración de LDL colesterol fue o estuvo ligeramente disminuida, con un efecto promedio del 3% y sin efecto significativo en la disminución de la presión arterial, triglicéridos, HDL colesterol o lipoproteínas(a)⁶.

La mejoría de la concentración de lípidos plasmáticos es solo uno de varios mecanismos por el cual la soya y las isoflavonas podrían impactar la salud cardiovascular. La presencia de receptores de estrógenos (RE) arteriales, particularmente los RE- β , se ha mostrado en modelos en animales, ser necesario para los beneficios arteriales de los suplemento de soya, sugiriendo importantes efectos en el metabolismo arterial. Al lado del efecto directo mediado por RE, los efectos independientes de los RE sobre los factores de riesgo cardiovasculares, y el desarrollo de una dieta más sana por el desplazamiento de las proteínas animales, puede llevar a beneficio cardiovascular⁷.

Por estas razones, una relación independiente de los lípidos entre los beneficios cardiovasculares y la proteína de soya/isoflavonas de

soya parece posible. De hecho, estudios en monos con menopausia quirúrgica han mostrado que proteínas de soya/isoflavonas de soya están asociadas con disminución de la inflamación sistémica^{8,9}, lo cual igualmente se ha visto que influye en la salud cardiovascular.

El 2008, Walker y col. mostraron que podría haber beneficios cardioprotectores de los suplementos de soya independientemente de los efectos de disminución plasmática (de lípidos). Esos resultados mostraron, en una muestra de monos cynomolgus en edad reproductiva (aproximadamente equivalentes a 30-35 años), que la soya en la dieta puede reducir el tamaño de la placa.

De manera importante, relativo a la pregunta de beneficios independientes de los lípidos, el estudio encontró que en un subgrupo control para tamaño de la placa y concentración de lípidos la soya en la dieta disminuye los marcadores inflamatorios, mostrando más bien efecto robusto en el efecto lípido independiente sobre la arterogénesis en monos premenopáusicos.

Desde la liberación del women's Health Initiative¹¹ en el 2002, hemos aprendido bastante acerca de TH y arteriosclerosis arterial coronaria. Probablemente la lección más relevante y significativa ha sido la «hipótesis del tiempo» –de administración– sugiriendo que la TH iniciada a edad temprana, más cerca de la menopausia, puede ser benéfica; cuando aún las placas de ateromatosis no están establecidas, la TH no puede prevenir progresión posterior de la placa^{12,13}.

Aplaudimos a Odis y col. y el grupo de investigación del estudio Women's Isoflavone Soy Heath (WISH) por su contribución a este tópico. Sus resultados se conectan mucho con los datos previos, como se describe arriba. Mientras estudios previos han sugerido que la medida del grosor de la media íntima de la carótida está asociada con la predicción de riesgo de ECV¹⁴, y es importante puntualizar la limitación de este resultado subrogado¹⁵.

Sin embargo este es un estudio prospectivo bien diseñado con resultados intrigantes. Esta publicación, en conjunto con el artículo del 2008 de Walker y col.¹⁰, sugiere tres puntos

claves. Primero, la misma hipótesis del tiempo vista con TH puede también existir con la proteína de soya. Segundo, a pesar de la frecuentemente citada mínima acción sobre los lípidos por la soya e isoflavonas dietarias, los efectos lípido-independientes son una probable y sustancial contribución a los beneficios ateroprotectores. Tercero, se ha especulado que solamente las mujeres que pueden convertir la daizeina en equol derivarían beneficios cardiovasculares de los suplementos de soya.

Claramente, los resultados del WISH nos dan bases para esa especulación. Por lo tanto, la proteína y las isoflavonas de soya iniciadas temprano y cerca del tiempo de la menopausia pueden probablemente proveer beneficios cardiovasculares, incluyendo mecanismos lípido dependientes y lípido independientes. Serán de mucha ayuda investigaciones adicionales para confirmar estos hallazgos, con resultados cardiovasculares primarios.

Peter F. Schnatz, DO, FACOG, FACP, NCMP
Associate Chairman and Residency Program
Director
Department of Obstetrics & Gynecology
The Reading Hospital and Medical Center
Reading, PA
Member, NAMS Board of Trustees
Thomas B. Clarkson, DVM
Professor of Comparative Medicine
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, NC
Member, NAMS Board of Trustees

Referencias

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levey D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet* 1999;353:89-92.
2. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. AHA Statistical Update: Heart Disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011;123:e18-e209.
3. The North American Menopause Society. Complementary and alternative medicine. In: Menopause Practice: A Clinician's Guide, 4th ed. Mayfield Heights, OH; The North American Menopause Society 2010:7.5-7.7.

4. Clarkson TB. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 2002;132:566-569.
5. Erdman JW. AHA Science Advisory: Soy Protein and Cardiovascular Disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000;102:2555-2559.
6. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. AHA Science Advisory: Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-1044.
7. Clarkson TB, Utian WH, Barnes S, et al. For the NAMS/Utian Isoflavone Translational Symposium. The role of soy isoflavones in menopause health; report of The North American Menopause Society/Wulf H. Utian Translational Science Symposium in Chicago, IL (October 2010). *Menopause* 2011;18:732-753. Available at: <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e31821fc8e0>. Accessed February 24, 2012.
8. Register TC, Cann JA, Kaplan JR, et al. Effects of soy isoflavones and conjugated equine estrogens on inflammatory markers in atherosclerotic, ovariectomized monkeys. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1734-1740.
9. Register TC. Primate models in women's health: inflammation and atherogenesis in female cynomolgus macaques (*Macaca fascicularis*). *Am J Primatol* 2009;71:766-775.
10. Walker SE, Register TC, Appt SE, et al. Plasma lipid-dependent and -independent effects of dietary soy protein and social status on atherogenesis in premenopausal monkeys: implications for postmenopausal atherosclerosis burden. *Menopause* 2008;15:950-957.
11. 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;288:321-333.
12. Schnatz PF. Hormonal therapy: does it increase or decrease cardiovascular risk? *Obstet Gynecol Surv* 2006;61:673-681.
13. Clarkson TB, Mehaffey MH. Coronary heart disease of females: lessons learned from nonhuman primates. *Am J Primatol* 2009;71:785-793.
14. Poredos P. Intima-media thickness: indicator of cardiovascular risk and measure of the extent of atherosclerosis. *Vasc Med* 2004;9:46-54.
15. Simon A, Megnien JL, Chironi G. The value of carotid intima-media thickness for predicting cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:182-185.