

Sergio Alvernia Gonzalez*,
Santiago Palacios Gil-Antuñano**

RESUMEN

gilllcomplaints, osteoporosis, and menstrual disorders. These compounds show estrogenic and antiestrogenic tissue-specific activity, and have been grouped in the SERMs. However they can have specific binding to the estrogen receptor b.

Many studies have showed the efficacy of phytoestrogens for improving the hot flushes, cardiovascular risk, postmenopausal osteoporosis, and genito-urinary atrophy. Moreover these compounds have been implicated in the differentiation and growing of in vitro breast cancer cells.

Key words: menopause, cancer, osteoporosis, phytoestrogens, tissue-specific activity (TSA).

1. Introducción

El interés creciente en los componentes de la dieta en algunas culturas, ha sido asociado en los últimos años con las diferencias en la incidencia y prevalencia de ciertas enfermedades, y por consiguiente el suprimir o involucrar en la dieta ciertos alimentos podría ser una de las estrategias de prevención en salud más importante a conseguir dentro de un sistema sanitario. Esta premisa ha traído consigo que una explicación loable para las diferencias epidemiológicas encontradas entre los países occidentales y orientales, sea en parte, el mayor contenido de soya en la dieta de algunos países asiáticos, en comparación con la típica dieta occidental, la cual es rica en grasas saturadas, baja en fibra, y baja en alimentos derivados de la soya.^{1,2}

Varios estudios han demostrado una relación entre el consumo de comidas ricas en soya, y la baja frecuencia de ciertas entidades como la enfermedad cardiovascular, algunos cánceres hormonodependientes, como el cáncer de mama, endometrio, próstata y colon, la osteoporosis, sintomatología menopáusica, y alteraciones del ciclo menstrual. Dada la asociación hormonal de estas enfermedades, han sido implicados dentro de este contexto unos compuestos derivados de la soya, que poseen una débil actividad estrogénica y, que reciben el nombre de fitoestrógenos.²

La presente revisión quiere dar una visión objetiva de la utilidad clínica de estas moléculas, teniendo en cuenta que aunque son limitados los estudios al respecto, los datos actuales sugieren que los fitoestrógenos son unos compuestos que brindan grandes beneficios a mujeres posmenopáusicas, especialmente en el campo de los medicamentos alternativos a la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS).³⁻⁶

2. Definición y Clasificación

Los fitoestrógenos son moléculas que han recibido este nombre por tratarse de compuestos derivados de las plantas que han demostrado tener algún tipo de actividad estrogénica, y dentro de los cuales se incluyen los siguientes grupos químicos: lignanos, isoflavonas, cumestanos, y lactonas del ácido resorcílico.⁷⁻⁹

Estos compuestos se encuentran en una gran variedad de plantas, especialmente cereales, legumbres y hortalizas, sin embargo, los granos de soya y los granos enteros parecen ser las fuentes más abundantes. En el caso de los lignanos, se encuentran preferiblemente en los granos enteros, las isoflavonas en la soya, los cumestanos en la alfalfa y las coles, y las lactonas del ácido resorcílico son producidas por algunos hongos (moho) que contaminan los cereales, y por lo tanto se considera que estos últimos compuestos deben ser agrupados dentro del término micoestrógenos.⁹ (Tabla 1)

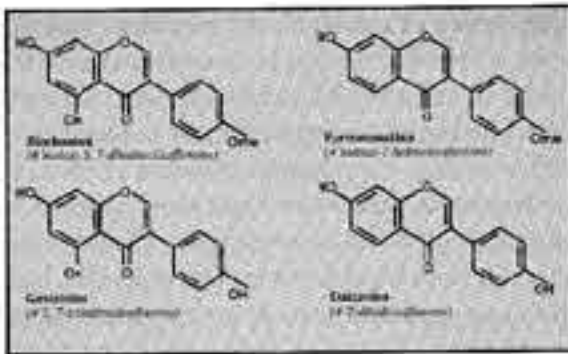
3. Estructura bioquímica, absorción y metabolismo

Los fitoestrógenos son moléculas no esteroideas que poseen una estructura difenólica heterocíclica común^{7,8}, a la cual se encuentran unidos grupos oxo, ceto, hidroxilo, y ésteres de metilo, cada uno de los cuales está implicado en la diferente actividad biológica exhibida por estos compuestos.¹⁰ (Figura 1). Es importante destacar que en su forma nativa en los vegetales se encuentran como precursores, y que solamente después de ser ingeridos, y mediante la acción enzimática de las bacterias intestinales, se transforman en sus formas activas, las cuales son entonces absorbidas, ingresan a la circulación enterohepática y pueden ser excretados en la bilis, desconjugados por la flora intestinal, reabsorbidos, reconjugados nuevamente por el hígado, y excretados en la orina.⁷ Es por ello, que su absorción por la mucosa intestinal está definitivamente condicionada por las bacterias de la flora intestinal, y por lo tanto el uso de antibióticos, o las enfermedades gastrointestinales, van a afectar el metabolismo de estos compuestos.⁷

Tabla 1. Clasificación y origen de los principales fitoestrógenos

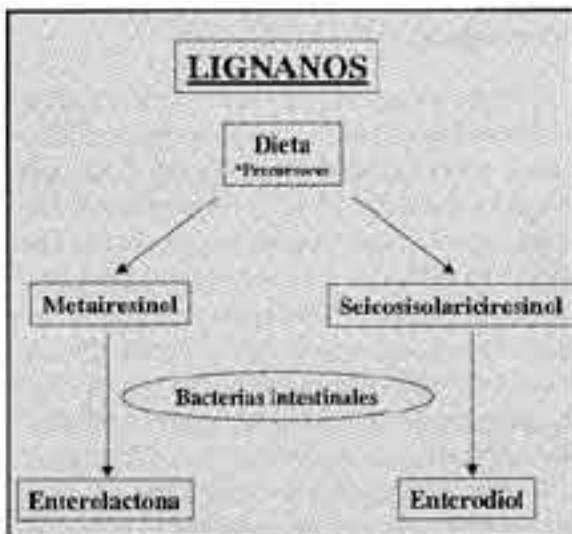
Grupo	Compuestos	Alimentos
Lignanós	Enterodiol Enterolactona	Granos enteros Cereales Lentejas
Isoflavonas	Genisteína Daidzeína	Granos de soja Harina de soja Tofu
Cumestanos	4'-cumestrol Metoxycumestrol	Alfalfa Coles

Figura 1. Isoflavonas.
Precusores y formas activas



Los principales lignanos son la enterolactona y el enterodiol, los cuales se producen por acción de las bacterias intestinales a partir de sus precursores metairesinol y secoisolariciresinol, respectivamente (Figura 2). Los cumestanos son el 4'-cumestrol y el metoxicumestrol.⁹

Figura 2. Lignanós.
Precusores y formas activas



Dentro del grupo de las isoflavonas encontramos la genisteína, la daidzeína y la gliciteína, las cuales son formas activas no glicosiladas que provienen de sus precursores glicosilados genistin, daidzein y glicitein, y que son producidas por acción de las glicosidasas de la flora intestinal. Además, la genisteína y daidzeína se producen a partir de los precursores biochanina A y formononetina mediante demetilación efectuada por las bacterias intestinales, y previo a su absorción sufren una serie de eventos enzimáticos, también por acción de la flora intestinal, que las transforman en el caso de la genisteína a dihidro-genisteína y 6'-hidroxi-O-desmetilangiolensina, las cuales son entonces absorbidas, y posteriormente metabolizadas a su forma inactiva p-etilfenol; en el caso de la daidzeína, es transformada en equol y O-desmetilangiolensina, y de esta manera se absorbe a través del epitelio intestinal ^{8,11} (Figura 3).

Figura 3. Isoflavonas
Precusores y formas activas



Otro compuesto cuyos efectos se han venido estudiando en los últimos años, es la ipriflavona, que se trata de una isoflavona sintética producida a partir de una lactona del ácido resorcílico, que como parte de su metabolismo es convertida a genisteína, con una tasa de conversión equivalente al 10%, y de esta forma ejerce sus acciones biológicas.^{7,8,12}

Otro punto a destacar es la actividad estrogénica de estos compuestos, para lo cual se ha medido la potencia relativa

en cultivos de células humanas usando como punto de referencia arbitrario un valor de 1.00 para el estradiol, y de esta forma se han obtenido los siguientes resultados: cumestrol 0.202, genisteína 0.084, equol 0.061, daidzeína 0.013, biochanina A 0.0006, y formononetina menor a 0.0006.^{7,8} Además, se ha visto que la bioactividad de los complejos hormona-receptor producidos por las isoflavonas y el estradiol son funcionalmente equivalentes, aunque la disociación constante de genisteína en el receptor estrogénico determinada en estudios de unión competitiva, es 100 a 10.000 veces mayor que el estradiol y el dietilestilbestrol.⁸

4. Historia

Desde 1927 se conoce que los extractos de plantas muestran actividad estrógena,¹³ y fue Walz en 1931, quien descubre que los alimentos ricos en soya tienen un alto contenido de isoflavonas, especialmente genisteína y daidzeína,¹⁴ sin embargo, es solamente a partir de 1946 cuando se identifica que estos compuestos pueden tener actividad biológica, al identificarse una isoflavona (equol) como factor etiológico de la infertilidad en un grupo de ovejas en Australia occidental que comían una especie de Trébol llamado *Trifolium subterraneum*. Estas ovejas presentaron quistes ováricos y endometriosis.¹⁵ Posteriormente, en 1973, Utian publica los resultados de un compuesto estrogénico no esteroideo llamado P1496 (ipriflavona), en el manejo de la sintomatología climatérica.¹⁶ Más adelante, en 1975, Farnsworth identifica varias plantas que contenían compuestos con actividad estrogénica y su potencial para el control de la fertilidad,¹⁷ y en 1979 se descubren concentraciones de fitoestrógenos en la orina de animales.¹⁸ En 1982, Axelsson,¹⁹ y en 1984, Setchell,²⁰ identifican isoflavonas en la orina de humanos, y es a partir de allí cuando se inician estudios epidemiológicos para aclarar la importancia de estos compuestos en la dieta.

5. Epidemiología

Desde hace unos años se han venido publicando en la literatura varios estudios epidemiológicos que sugieren que una dieta rica en fitoestrógenos se relaciona con un menor riesgo de padecer enfermedad cardiovascular, y algunos cánceres como el de mama, endometrio, próstata y colon.^{1,21-24} Estos estudios han comparado la dieta occidental con la dieta oriental, especialmente la de Japón y otros países asiáticos, encontrando que el consumo de productos derivados de la soya, y en especial de isoflavonas, varía ampliamente.^{1,24} La dieta occidental contiene 5 mg/día de isoflavonas, los países asiáticos 40-50 mg/día, y el Japón 200 mg/día.⁷ A partir de estos hallazgos se han medido la concentración de lignanos e isoflavonas en plasma y orina, encontrando relación con bajas concentraciones de estos compuestos y la mayor incidencia y prevalencia de las enfermedades anteriormente citadas,²⁵⁻²⁷ lo cual se refuerza aún más cuando descubren que inmigrantes japoneses en los Estados Unidos, que cambian sus hábitos dietarios, al cabo del tiempo igualan su riesgo con respecto a la población general, lo cual ingiere que no solamente los

factores raciales y genéticos están implicados en el desarrollo de estas enfermedades.^{22,28}

Otro tema que ha sido motivo de estudios epidemiológicos es la sintomatología climatérica, y en especial los sofocos, dado que aproximadamente 75-85% de las mujeres occidentales los experimentan, mientras que sólo un 15-25% de las mujeres japonesas aquejan este síntoma.²⁹ Además, en Japón no existe una palabra para describir este tipo de sintomatología vasomotora,^{2,9} lo que ha hecho pensar que no solamente existen diferencias culturales con respecto a las implicaciones sociales e individuales de la menopausia, sino que también existen otros factores, especialmente los dietarios, que estarían vinculados a la alta ingesta de comidas ricas en soya, y por consiguiente de fitoestrógenos, que disminuirían la incidencia de sofocos. Adlercreutz y colaboradores, estudiaron tres grupos de mujeres con dietas omnívoras: japonesas, americanas y finlandesas, encontrando que los niveles de isoflavonas en orina eran 100 a 1.000 veces mayores en el grupo de mujeres japonesas cuando se les comparaba con los otros dos grupos.²⁴

Como hemos visto se le atribuyen a los fitoestrógenos propiedades estrogénicas y antiestrogénicas, ya que en la prevención de la enfermedad cardiovascular y los sofocos actuarían como agonistas, mientras que en la reducción de cánceres hormonodependientes actuarían como antagonistas. A partir de esta hipótesis, actualmente se ubica a estos compuestos dentro de los SERMs (del inglés: Selective Estrogen Receptor Modulator), es decir moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

6. Mecanismos de acción

Después de analizar los datos encontrados en la literatura acerca de los fitoestrógenos, podemos lanzar algunas hipótesis acerca de su mecanismo de acción, teniendo en cuenta como ya hemos dicho, que su perfil farmacológico los incluye dentro del grupo SERM. Por lo tanto su unión al receptor estrogénico conformaría una estructura tridimensional específica, que le permitiría ejercer su acción a nivel de un elemento de respuesta a nivel del DNA, también específico, y de esta manera tendría efectos estrogénicos y antiestrogénicos, que dependerían de proteínas adaptadoras que se acoplarían al complejo hormona-receptor, y que condicionarían una acción diferente en cada órgano (Figura 4). Además, podemos postular que existirían otro tipo de receptores diferentes a los estrogénicos, y cuya activación por parte de estas moléculas sería la responsable de los mecanismos anticancerígenos.

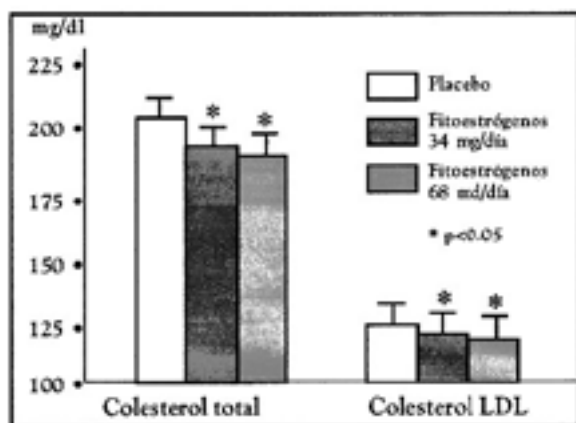
7. Efectos biológicos

A. Premenopausia

Varios estudios demuestran que la ingesta de una dieta rica en soya, aumenta la duración del ciclo menstrual. Cassidy y colaboradores demostraron que la ingesta de 60 g/día de

proteína de soya (isoflavonas 45 mg/día) incrementa la duración de la fase folicular, asociado a una reducción del 300% en los niveles de LH y del 200% en los niveles de FSH.³⁰ Además, Lu y colaboradores demostraron que la ingesta de 12 onzas de leche de soya 3 veces al día, disminuye los niveles séricos de 17 β -estradiol y progesterona durante la fase lútea.³¹ Aunque in vitro se ha observado un aumento en la síntesis de SHBG (del inglés: Sexual Hormone Binding Globuline),³² los estudios in vivo realizados en pacientes premenopáusicas no han mostrado dicho incremento.³⁰

Figura 4. Efectos de los fitoestrógenos en el perfil lipídico



Estos hallazgos darían una explicación al por qué las mujeres japonesas tienen ciclos menstruales más largos, y además soportarían la hipótesis de que los ciclos menstruales más cortos en las mujeres occidentales aumentarían el riesgo de padecer un cáncer de mama. Esta hipótesis se basa en que durante la fase lútea existe una tasa mitótica en el tejido mamario que es casi cuatro veces mayor que la observada durante la fase folicular, de tal forma, que una mujer con ciclos menstruales más prolongados tendría menos fases lúteas durante su período reproductivo, y por lo tanto se disminuiría la posibilidad de desarrollar un cáncer mamario.³⁰

Los anteriores efectos biológicos, traerían implícita la posibilidad que durante el período premenopáusico, caracterizado por unos niveles normales de estrógenos, las isoflavonas actuarían como agonista estrogénicos, especialmente a nivel del sistema nervioso central, dado que disminuirían la producción y secreción de las gonadotropinas hipofisarias.

B. Postmenopausia

Uno de los principales interrogantes que han suscitado los fitoestrógenos es su uso como alternativa no hormonal a la THS,^{3,5,33,34} por lo tanto en este apartado haremos referencia al efecto de estos compuestos sobre los sofocos, el riesgo cardiovascular, la osteoporosis, la atrofia genitourinaria y, el cáncer.

I. Sofocos

A este respecto son pocos los estudios que se han llevado a cabo, y el principal problema radica en que el placebo produce una mejoría del 25-30% después de 12 semanas de tratamiento, y además, ésta sintomatología tiende a disminuir con el paso del tiempo, lo cual dificulta la valoración de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos.^{7,9}

Murkies y colaboradores, encontraron que suplementar la dieta con harina de soya disminuyó significativamente los sofocos (40%) después de 12 semanas, al comparar los resultados con el grupo control (25%).³⁵ Albertazzi y colaboradores, administraron 60 g/día de proteína de soya 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; además describen como principales efectos secundarios los problemas gastrointestinales, especialmente el estreñimiento (48% de las pacientes).³⁶ Brzezinski y colaboradores en un estudio de casos y controles, también encontraron una disminución de la sintomatología menopáusica en 114 mujeres a quienes se les administró una dieta rica en fitoestrógenos por 12 semanas.³⁷

Estos resultados apuntan a un efecto positivo de los fitoestrógenos sobre la sintomatología climática, particularmente los sofocos, ya que se ha comprobado que las mujeres japonesas tienen una incidencia similar de otro tipo de manifestaciones asociadas a la menopausia (insomnio, cefalea, lumbago, dolores articulares).³⁶ Además, este efecto se explica con la hipótesis de una acción agonista estrogénica a nivel del centro termorregulador en el hipotálamo

2. Riesgo Cardiovascular

La contribución de los fitoestrógenos en la disminución del riesgo cardiovascular depende de las modificaciones en el perfil lipídico, de su actividad antioxidante, la inhibición de la agregación plaquetaria, y sus efectos directos a nivel vascular. Anderson y colaboradores, realizaron en 1995 un meta-análisis de 38 estudios clínicos controlados, encontrando que el consumo promedio de 47 g/día de proteína de soya, disminuía el colesterol total en un 9.3%, el colesterol LDL en 12.9%, y los triglicéridos en 10.5%.³⁸ Eden y colaboradores encontraron que la administración de 40 mg/día de isoflavonas a 36 mujeres posmenopáusicas durante 12 semanas producía un incremento del 18% en el colesterol HDL, y también encuentran un efecto bifásico dependiente de la dosis, ya que con la administración de 160 mg/día no hubo efecto sobre el colesterol HDL.³⁹ Wang y colaboradores compararon los efectos de administrar fracciones de alto peso molecular de grano de soya, con la administración de proteína de soya y placebo (caseína), encontrando una mayor disminución del colesterol LDL y un mayor aumento del colesterol HDL, con los derivados de alto peso molecular, además de un aumento en la excreción fecal de esteroides.⁴⁰

Tabla 2. Los fitoestrógenos y el perfil lipídico

Efectos de los fitoestrógenos sobre el metabolismo lipídico
Efectos de los fitoestrógenos sobre el metabolismo lipídico 1. Acción a nivel hepático.11 2. Modulación de la acción de algunas hormonas esteroideas.11 3. Aumento de la excreción fecal de esteroides.40 4. Interferencia con la circulación entero hepática de colesterol y ácidos biliares.40 5. Disminución en los niveles plasmáticos de insulina. (Aumento sensibilidad a la insulina).11

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.11. Ruiz-Larrea y colaboradores realizan 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 = genistin = biochanina A = daidzeína > formononetina, y dan como conclusión que la isoflavona con mayor poder antioxidante es la genisteína, dado por su estructura química 5,7-dihidroxi y de un grupo 4'-hidroxilo, además de resaltar la importancia de este efecto sobre la oxidación del colesterol LDL, y por consiguiente su efecto preventivo en la aterosclerosis.10

Las isoflavonas, y en especial la genisteína, inhiben la agregación plaquetaria tal como fue demostrado por Raines y Wilcox en 1995, y por tanto actúan inhibiendo la formación de trombina en la placa aterosclerótica. Además, inhiben la adhesión y proliferación celular.42,43 Con respecto a sus acciones a nivel vascular, la mayoría de los estudios han sido realizados en primates no humanos y han mostrado efectos similares a los del estradiol. Honore y colaboradores encontraron una respuesta vasodilatadora a la acetil-colina en macacos hembras con aterosclerosis, y concluyen que los fitoestrógenos derivados de la soya pueden tener un efecto protector a nivel del endotelio vascular similar al del estradiol.44

3. Osteoporosis

Pocos estudios clínicos en humanos existen al respecto, aunque se ha demostrado in vitro la acción de la genisteína y daidzeína sobre osteoblastos y osteoclastos.11 Dalais y

colaboradores demostraron que la ingesta de 45 mg/día de isoflavonas por un período doble de 12 semanas en 13 mujeres posmenopáusicas incrementó la densidad mineral ósea.45 Agnusdei y colaboradores, 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.46 Gambacciani y colaboradores realizaron un estudio en 80 mujeres posmenopáusicas, y de-

mostraron 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 mas estrógenos conjugados equinos 0.3 mg/día.49

Sin embargo, otros estudios no han mostrado dicha acción sobre la pérdida mineral ósea asociada a la menopausia. Eden y colaboradores investigaron el efecto de la administración de 160 mg/día de isoflavonas por 12 semanas, sin encontrar cambios en los marcadores de recambio óseo.39 Kardinaal y colaboradores estudiaron la relación entre la tasa de pérdida ósea y la excreción de fitoestrógenos en orina, para lo cual seleccionaron 32 mujeres con una tasa $\leq 0.5\%/año$ y 35 mujeres con una tasa $\geq 2.5\%/año$, sin encontrar diferencias significativas, excepto la excreción urinaria de enterolactona que fue mayor en el grupo con mayor pérdida ósea.47

4. Atrofia genitourinaria

Igualmente la mayoría de estudios se han realizado en animales, sin embargo, es claro que los ensayos clínicos en humanos han fallado en probar algún efecto de los fitoestrógenos en el aparato genital. Cline y colaboradores estudiaron el efecto de los fitoestrógenos derivados de la soya sobre el índice de maduración vaginal en primates no humanos (macacos hembras), sin encontrar efectos estrogénicos.48 Tansey y colaboradores al estudiar la acción de los fitoestrógenos derivados de la soya en el tracto reproductor de ratas ooforectomizadas, no encontraron efectos a nivel del peso del útero o de la citología vaginal.49

Murkies y colaboradores no encontraron cambios en el índice de maduración vaginal al suplir la dieta con harina de soya.35 Baird y colaboradores no encontraron efectos en la citología vaginal después de suplementar la dieta con soya durante 4 semanas.50 Además, en lo que se refiere a la acción de estos compuestos a nivel del endometrio, Baber y colaboradores estudiaron 43 pacientes posmenopáusicas a quienes administraron un extracto de trébol (isoflavonas) por 12 semanas, mediante la medición de el grosor endometrial por ecografía transvaginal, encontrando que sólo dos mujeres presentaron aumento, y al realizar la biopsia respectiva una mostró endometrio inactivo, y la otra endometrio proliferativo.51

5. Cáncer

El mecanismo mediante el cual los fitoestrógenos exhiben su potencial anticancerígeno se debe primordialmente a la inhibición de ciertas enzimas, como son: DNA topoisomerasas I y II, tirosina cinasa, cinasa ribosómica S6, y aromatasas; todas implicadas en la diferenciación y crecimiento tumoral.^{7,8,52} Además, la genisteína ha mostrado en estudios in vitro inhibir la angiogénesis y la progresión del ciclo celular, así como bloquea la proliferación de células humanas de cáncer de mama RE(+) (positivas para receptores estrogénicos).⁵³ Otro efecto que ha sido estudiado es el aumento en la concentración plasmática de SHBG observado en pacientes posmenopáusicas (acción contraria a la observada en pacientes premenopáusicas). Adlercreutz y colaboradores estudiaron 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 sugieren 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.³²

La mayoría de los estudios han analizado el consumo de alimentos ricos en soya y su relación con el cáncer de mama,⁵⁴⁻⁵⁶ ya que se ha visto en estudios epidemiológicos que las mujeres japonesas, además de tener una incidencia más baja de ésta patología, cuando la desarrollan 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.^{8,55} Uno de los ensayos clínicos más ilustrativo al respecto fue el conducido

por Ingram y colaboradores en 1997, quienes realizan un estudio de casos y controles, donde comparan 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.⁵⁷ Estos hallazgos apoyan la hipótesis de un efecto antiestrogénico y anticancerígeno a nivel del tejido mamario.

El consumo de soya también ha sido asociado a una menor incidencia de cáncer de colon, lo cual es valorado por estudios in vitro que demuestran un efecto inhibitorio de la genisteína sobre el crecimiento de células de adenocarcinoma rectal bien diferenciado. Otra hipótesis que puede explicar este efecto, es el cambio en los niveles estrogénicos intraluminales asociado al cambio en la concentración de ácidos biliares; lo cual se ha documentado en las dietas ricas en alimentos derivados de la soya.⁸

8. Suplementos dietéticos

Como ya hemos anotado, una dieta occidental promedio tiene apenas 5mg/día de isoflavonas, y todos los estudios han mostrado efectos benéficos de estos compuestos con ingesta mayores a 40 mg/día, por lo tanto se hace indispensable suplir la dieta con alimentos ricos en soya, o administrar medicamentos que contengan este tipo de moléculas en una forma concentrada. Con respecto a la primera

medida, es bastante difícil modificar los hábitos dietéticos de las personas, aun más si entendemos que la soya nunca ha sido elemento esencial en los países occidentales (Ver tabla 3). Es por ello que la medida más plausible es la administración de soya concentrada en preparados farmacéuticos.

Tabla 3. Cantidades de isoflavonas en ciertos alimentos.

Alimentos	Daidzeína (mg /100 g)	Genisteína (mg/100g)	Gliceteína (mg./100g)
Granos de Soya	56.3	86.9	19.3
Proteína vegetal (fibra)	47.3	70.7	20.2
Harina de soya	22.6	81.0	8.8
Tofu	14.6	16.2	2.9
Yoghurt Tofu	5.7	9.4	1.2
Salchicha de soya	3.4	8.2	3.4
Fideos de soya	0.9	3.7	3.9

Actualmente contamos en el mercado farmacéutico con un producto rico en isoflavonas (35 mg por cápsula) derivadas de la soya, y por tanto la dosis recomendada es de 2 cápsulas/día.

Bibliografía

1. Barnes, S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(3): 386-92.
2. Isoflavone-Technical notes. Formula Pharmazeutische produkte GmbH. 1998.
3. Lien LL, Lien EJ. Hormone therapy and phytoestrogens. *J Clin Pharm Ther* 1996; 21(2): 101-11.
4. McKinney KA, Thompson W. A practical guide to prescribing hormone replacement therapy. *Drugs* 1998; 56(1): 49-57.
5. Clarkson TB, Anthony MS, Williams JK, Honore EK, Cline JM. The potential of soybean phytoestrogen for postmenopausal hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(3): 365-8.
6. Whitehead M. Treatments for menopausal and post menopausal problems: present and future. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1996; 10(3): 515-30.
7. Murkies AI, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(2): 297-303.
8. Knight DC, Eden JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996; 87(5 Pt 2): 897-904.
9. Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. *Climacteric* 1998; 1: 302-308.
10. 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.
11. Mayo JL. The remarkable health benefits of soy isoflavones. *Clinical Nutrition Insights* 1998; 6(13): 1-4.
12. Gambacciani M, Ciaponi 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.
13. Loewe S, Lange F, Spohr E. Über weibliche sexual hormone (Thelytropine). *Biochem Zeitschr* 1927; 180: 1-26.
14. Walz E. Isoflavon-und Sapogenin-glucoside in Sojahispia. *Justus Liebig's Ann Chem* 1931; 489: 118-55.
15. Bennetts HN, Underwood EJ, Shien FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust J Agric Pres* 1946; 22: 131-8.
16. Utian WH. Comparative trial of P1496, a new non steroidal oestrogen. *Br Med J* 1963; 1: 579-81.
17. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HHS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. *L Pharm Sci* 1975; 64: 717-54.
18. Setchell KDR, Adlercreutz H. The excretion of two new phenolics compounds (180/442 and 180/410) during the menstrual cycle and in pregnancy. *J Steroid Biochem* 1979; 11:xv.
19. Axelson M, Kirk DN, Farrant RD, Cooley G, Lawson AM, Setchell KDR. The identification of the weak oestrogen equol (7-hidroxi-3'-(hidroxifenil) cromano) in human urine. *Biochem J* 1982; 201: 353-57.
20. Setchell KDR, Borriello SP, Kirk DN, Axelson M. Non-steroidal estrogens of dietary origin: possible roles in hormone dependent disease. *Am J Clin Nutr* 1984; 40: 569-78.
21. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR. The isoflavones genistein and daidzein in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* 1993; 41:1961-7.
22. Kolonel LN. Variability in diet and its relation to risk in ethnic and migrant groups. *Basis Life Sci* 1988; 43: 129-35.
23. Stemmerman GN, Catts A, Fukunaga FH, Horie A, Nomura AMY. Breast cancer in women of japanese and caucasian ancestry in Hawaii. *Cancer* 1985; 56: 206-9.
24. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanism and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50(suppl): 210: 3-23.
25. Adlercreutz H, Fotsis T, Lampe J, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T. Quantitative determination of lignans and isoflavonoids in plasma of omnivorous and vegetarian women by isotope dilution gas chromatography-mass spectrometry. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1993; 215: 5-18.
26. Zeleniuch-Jacquotte A, Adlercreutz H, Akhmedkhanov A, Toniolo P. Reliability of serum measurements of lignans and isoflavonoid phytoestrogens over a two-year period. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7(10): 885-9.
27. Shoff SM, Newcomb PA, Mares-Perlman JA, Klein BE, Haffner SM, Storer BE, Klein R. Usual consumption of plant foods containing phytoestrogens and sex hormone levels in

- postmenopausal women in Wisconsin. *Nutr Cancer* 1998; 30(3): 207-12.
28. Smith RL. Recorded and expected mortality among the Japanese of the United States and Hawaii, with special reference to cancer. *J Natl Cancer Inst* 1956; 17: 459-73.
 29. Mc Kinlay SM, Jeffreys M. The menopausal Syndrome. *Br J Med Soc Med* 1974; 28: 108-15.
 30. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 333-40.
 31. Lu LJ, Anderson KE, Grady J. Effects of soya consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. *Cancer epidemiology, Biomarkers and prevention* 1996; 5: 63-70.
 32. Adlercreutz H, Mousavi Y, Clark J, Hockerstedt K, Hamalainen E, Wahala K, Makela T, Hase T. Dietary phytoestrogens and cancer: in vitro and in vivo studies. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992; 41(3-8): 331-7.
 33. Kessel B. Alternatives to estrogen for menopausal women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217(1): 38-44.
 34. Seidl MM, Stewart DE. Alternative Treatments for menopausal symptoms. Systematic review of scientific and lay literature. *Can Fam Physician* 1998; 1299-308.
 35. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flashes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
 36. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 1: 6-11.
 37. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R. Short term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 89-94.
 38. 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.
 39. Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones. Presented at the 8th International Congress on the Menopause, Sydney. Section D: Abstr 320. 1996.
 40. 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.
 41. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997; 17: 353-81.
 42. 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.
 43. Wilcox JN, Blumenthal BF. Thrombotic mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. *J Nutr* 1995; 125: 631s-638s.
 44. 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.
 45. 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.
 46. Agnusdei D, Adami S, Cervetti R. Effects of ipriflavone on bone mass and calcium metabolism in postmenopausal osteoporosis. *Bone Miner* 1992; 19: S43-S48.
 47. Kardinaal AF, Morton MS, Bruggemann-Rotgans IE, van Beresteijn EC. Phytoestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr* 1992; 52(11): 850-5.
 48. 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.
 49. 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.
 50. 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.
 51. Baber R, Templeman C, Morton T. A study of clover extract as a treatment of menopausal symptoms. In Proceedings of the 1st Australian Menopause Society Congress, Perth, October. Oestrogen and the Meaning of life 73. 1997.
 52. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S. Genistein: A specific inhibitor of tyrosine specific protein kinase. *J Biol Chem* 1987; 262:

5592-5.

53. Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. *J Nutr* 1995; 125: 777s-783s.
54. Horn-Ross PL. Phytoestrogens, body composition, and breast cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6(6): 567-73.
55. Cohen LA, Rose DP, Wynder EL. A rationale for dietary intervention in postmenopausal breast cancer patients: An update. *Nutr cancer* 1993; 19: 1-10.
56. Murkies A. Phytoestrogens-What is the current knowledge? *Aust Fam Physician* 1998; 27(1): 47-51.
57. Ingram D, Sanders K, Kolybaba M. Case-control study of phytoestrogens and breast cancer. *Lancet* 1997; 350: 990-4.
58. Van Thiel DH, Galvao-Teles A, Monteiro E, Rosenblum E, Gavalier JS. The phytoestrogens present in de-ethanolized bourbon are biologically active: a preliminary study in a postmenopausal women. *Alcohol Clin Exp Res* 1991; 15(5): 822-3.
59. Zava DT, Dollbaum CM, Blen M. Estrogen and progestin bioactivity of foods, herbs, and spices. Estrogen and progestin activity of foods. *Society for experimental biology and medicine*. 1998.