



# ISOFLAVONAS DE SOJA Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DE LA MENOPAUSIA.

---

## *UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA*

Alumna: M<sup>a</sup> PILAR GRACIA PUEYO

Tutora: M. ÁNGELES SÁENZ GALILEA

Título del trabajo:

**ISOFLAVONAS DE SOJA Y SU POSIBLE IMPACTO EN LA  
MEJORÍA DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DE LA  
MENOPAUSIA. UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**

Alumna: M<sup>a</sup> PILAR GRACIA PUEYO

Tutora: M. ÁNGELES SÁENZ GALILEA

Profesora Titular de Farmacología

Departamento de Farmacología y Fisiología

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

**INDICE**

<b>1. Resumen.....</b>	<b>2 págs.</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>3 págs.</b>
<b>3. Métodos.....</b>	<b>10 págs.</b>
<b>4. Resultados.....</b>	<b>16 págs.</b>
<b>5. Discusión y conclusiones.....</b>	<b>31 págs.</b>
<b>6. Referencias bibliográficas.....</b>	<b>37 págs.</b>
<b>7. ANEXO I.....</b>	<b>47 págs.</b>

## 1. Resumen

### **Introducción:**

Los primeros años de la menopausia a menudo se acompañan de síntomas vasomotores, síntomas somáticos y síntomas psicológicos. Los sofocos son el síntoma más común de la menopausia en América del Norte y Europa, afectando hasta el 70% de las mujeres. La prevalencia de los sofocos es mucho menor en los países asiáticos. Esta diferencia se relaciona con el consumo de dietas ricas en fitoestrógenos de soja.

Los estrógenos son eficaces en la disminución de la frecuencia y gravedad de estos síntomas, sin embargo, el manejo de la menopausia ha cambiado desde la publicación de los resultados del WHI en el 2002, donde se refiere un aumento del riesgo de cáncer de mama y de eventos tromboembólicos así como una serie de efectos secundarios como tensión mamaria o sangrados, lo que ha inducido a muchas mujeres a abandonar el tratamiento hormonal y al mismo tiempo ha despertado el interés por otras pautas terapéuticas-

Los datos de los ensayos clínicos en humanos que evalúan los posibles efectos beneficiosos de los productos ricos en isoflavonas proporcionan una gran variedad de resultados en salud.

El objeto del presente estudio es la realización de una revisión sistemática de los estudios publicados sobre la acción de las isoflavonas de la soja sobre los síntomas secundarios de la menopausia en los últimos 5 años (enero 2007- enero 2012), centrándonos en los síntomas vasomotores.

### **Métodos:**

Se realizó una búsqueda en las bases Medline, IME – Biomedicina y CINDOC.CSIC, de ensayos clínicos controlados, revisiones bibliográficas y metanálisis, publicados durante el periodo de enero de 2007 a enero de 2012, que evalúen el efecto de las isoflavonas en mujeres con síndrome climatérico.

Se incluyeron aquellos estudios que comparan el tratamiento con isoflavonas frente a un placebo no estrogénico, de una calidad media-alta evaluada mediante la escala de Jadad, que aporten los datos obtenidos junto con el estudio de la significación estadística de los mismos.

### **Resultados:**

Hemos encontrado 24 trabajos en los que se observa una reducción del número, frecuencia e intensidad de los sofocos, además de tres metanálisis sobre un total de 34 ECAs, que también reflejan este resultado. Hay 21 trabajos en los que no se encuentran efectos significativos sobre estos síntomas. En cuanto a los efectos sobre las hormonas sexuales, solo hay un trabajo en el que se observan efectos sobre estas aunque poco significativos. En dos trabajos se observan efectos favorables sobre la hipertensión. En 4 estudios se indican efectos reductores sobre la concentración del colesterol plasmático, reduciendo el riesgo de enfermedades cardiovasculares, mientras que no se observa efecto significativo en un estudio. Por lo que respecta a la resistencia a la insulina, se observa reducción de ésta en cuatro artículos. Y por último se observa incremento de la vasodilatación endotelial en 4 artículos

### **Discusión y conclusiones:**

La conclusión que se desprende de este trabajo es que los tratamientos con isoflavonas de soja, sobre todo con judías de soja completas, presentan una eficacia variable aunque ésta depende mucho de cada individuo, de la dosis administrada y obviamente de los efectos perseguidos. Las isoflavonas parecen ser unos sustitutos válidos de los tratamientos con estrógenos exógenos, ya que, aunque los efectos son menores, son mucho más seguros ya que provocan menos reacciones indeseables y presentan menor riesgo de producir enfermedades graves como cáncer de mama o trombo embolismos.

## 2. Introducción:

Los primeros años de la menopausia a menudo se acompañan de síntomas vasomotores como los sofocos y los sudores nocturnos, síntomas somáticos tales como fatiga, dolor corporal y sequedad vaginal y síntomas psicológicos como irritabilidad, ansiedad, depresión, disminución de la libido y dificultad para dormir. La frecuencia, gravedad y duración de los síntomas vasomotores pueden variar en función de la población estudiada (Sturdee DW et al, 2008).

Los sofocos son el síntoma más común de la menopausia en América del Norte y Europa, donde se ven afectadas hasta el 70% de las mujeres. Los síntomas pueden comenzar durante la transición menopáusica, incluso dos años antes de que cese la menstruación. La duración media de los sofocos es de 6 meses a 5 años, aunque el 20% de las mujeres continúa con los síntomas hasta los 70 - 80 años. Los sudores nocturnos pueden interferir con el sueño y conducir a la privación crónica de éste, fatiga crónica y cambios de humor (Rossouw JE et al, 2002).

La prevalencia de los sofocos es mucho menor en los países asiáticos que en los occidentales, del 10 al 25% de las mujeres chinas y del 10 al 20% de las indonesias experimentan sofocos frente al 58–93% de las mujeres occidentales. Estos hallazgos se relacionan, al menos en parte, con el consumo de dietas ricas en fitoestrógenos de soja (Tham DM et al, 1998; Beaglehole R et al, 1990). El consumo medio diario de soja es de 17–36 g. en Japón, Corea, Taiwán e Indonesia frente a los 4 g. de Estados Unidos. El consumo de soja ha provocado niveles variables de alivio de los sofocos, según se refleja en diversos estudios clínicos publicados (Messina M et al, 2003; Welty FK et al, 2007B).

La exposición a las isoflavonas se produce sobre todo por el consumo de productos de soja que normalmente contienen de un 0.01 a 0.3% de isoflavonas, principalmente glucósidos de genisteína, daidzeína y gliciteína asociados a la fracción proteica de la soja. Franke AA et al. (2009) sugieren que los isoflavonoides protegen frente a muchas enfermedades crónicas incluidas el cáncer, la osteoporosis y los problemas cardiovasculares y mejoran los síntomas secundarios de la menopausia.

Por el contrario, una recomendación reciente de la AHA (American Heart Association) concluye que “el beneficio directo de los suplementos de isoflavonas de soja sobre la salud cardiovascular es como mucho, discreto” y que las isoflavonas de soja no tienen efecto sobre los lípidos ni sobre la presión arterial (Sacks FM et al, 2006). Sin embargo, estudios *in vitro* utilizando células endoteliales y otros estudios realizados en animales de experimentación, han demostrado que un amplio rango de moléculas relacionadas con la arterioesclerosis son reguladas por las isoflavonas, incluyendo rutas anti oxidativas, anti inflamatorias y el óxido nítrico (Cassidy A et al, 2003; Mann GE et al,

2007). Se ha sugerido que las isoflavonas protegen el endotelio, correlacionando positivamente la ingesta habitual de isoflavonas con el aumento de los marcadores de la vasodilatación endotelial (van der Schouw YT et al, 2002; Hall, W L et al, 2008).

Los estrógenos son eficaces en la disminución de la frecuencia y gravedad de estos síntomas y se utilizan comúnmente como control positivo en los ensayos clínicos. El tratamiento hormonal de sustitución estrogénica es la terapia más común para los síntomas menopáusicos, con una eficacia media de un 70-80% en cuanto a la reducción de los sofocos en relación con el placebo (Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, 2002; Buist DS et al, 2004). La terapia con estrógenos exógenos también reduce las concentraciones plasmáticas del colesterol-LDL e incrementa las del colesterol-HDL (Erberich LC et al, 2002). Sin embargo, el manejo de la menopausia ha cambiado considerablemente desde la publicación de los resultados del WHI (Women's Health Initiative) en 2002 (Rossouw JE et al, 2002), donde se refiere un aumento del riesgo de cáncer de mama y de eventos tromboembólicos en las usuarias del mismo (Newton K et al, 2008; Wei F et al, 2005), así como una serie de efectos secundarios como tensión mamaria o sangrados, lo que ha inducido a muchas mujeres a abandonar el tratamiento hormonal. Al mismo tiempo ha despertado el interés por otras pautas terapéuticas por parte del personal sanitario y de las pacientes (Nagata C et al, 2001).

Los componentes proteínicos de las judías de soja parecen tener efectos beneficiosos sobre la salud cardiovascular y, probablemente, la combinación de proteínas de soja e isoflavonas sería más beneficiosa que tomarlas por separado (Steinberg FM et al, 2003; Sirtori CR et al, 2001; Crouse JR III et al, 1999; Fuchs, D et al, 2007).

Las propiedades estrogénicas y potencialmente cardioprotectoras de las isoflavonas han sido objeto de numerosos estudios en alimentación animal desde principios de los años sesenta (Howard AN et al, 1965).

Teniendo en cuenta que el riesgo cardiovascular se incrementa con la reducción de la producción de estrógenos durante la menopausia (Kannel WB et al, 1976), nos llama la atención que la incidencia de enfermedad coronaria relacionada con hipertensión y de los cánceres hormono-dependientes (mama y próstata) sea menor entre los asiáticos que entre los occidentales, este hallazgo se ha relacionado, en parte, con el consumo de soja dietética (Tham DM et al, 1998; Beaglehole R et al, 1990).

Algunos autores refieren que los efectos protectores frente al cáncer son especialmente intensos si el consumo de soja se inicia a edades muy tempranas, las isoflavonas podrían jugar un papel importante en este contexto ya que se ha encontrado una correlación negativa entre su consumo y los cánceres de mama y próstata (Franke, AA et al, 2010).

El NCEP (programa norteamericano perteneciente al departamento de salud: grupo de tratamiento para adultos del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol) recomienda la terapia de cambio de estilo de vida, incluyendo cambios en la dieta, para reducir el riesgo de enfermedad coronaria (NCEP, 2001; Welty, FK et al, 2007).

Otro problema relacionado con la menopausia es que algunos datos sugieren que la incidencia del síndrome metabólico está aumentando a un ritmo alarmante (Cankurtaran M et al, 2006; Ford ES et al, 2004). El síndrome metabólico es un conjunto de anomalías metabólicas frecuentes en la menopausia que aparecen en personas con alteraciones en la sensibilidad a la insulina (Lau DC et al, 2006; Das UN et al, 2002). La etiología de este síndrome es poco conocida, donde factores genéticos, metabólicos y medioambientales, incluida la dieta, podrían jugar un papel importante (Hollenberg NK et al, 2002). Numerosos estudios informan de los efectos beneficiosos del consumo de soja sobre la salud humana. La mayoría de estas investigaciones se realizaron en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, pacientes con hipercolesterolemia (Jayagopal V et al, 2002; Azadbakht L et al, 2003; Anderson JW et al, 1995; Anderson JW et al, 1998) o personas sanas (McVeigh BL et al, 2006). El consumo de soja puede reducir el riesgo de síndrome metabólico gracias a sus componentes: carbohidratos complejos, ácidos grasos insaturados, proteínas vegetales, fibra soluble, oligosacáridos, vitaminas, minerales, sustancias derivadas del inositol y fitoestrógenos, en concreto las isoflavonas: genisteína, daidzeína y gliciteína (Wangen KE et al, 2001; Merz-Demlow BE et al. 2000; Jenkins DJ et al, 2002; Kim JI et al, 2005; Crisafulli A et al, 2005; von Post-Skagegard M et al, 2006; Azadbakht, L et al, 2007).

En cuanto a sus características químicas y posible mecanismo de acción podemos comentar que los fitoestrógenos son un amplio grupo de compuestos no esteroideos de origen vegetal, que presentan similitudes estructurales y funcionales con el estradiol. De acuerdo con su estructura química se clasifican en 4 grupos: isoflavonas, estilbenos, lignanos y cumestanos. Las isoflavonas son la categoría mejor conocida y estudiada; se encuentran en gran variedad de plantas, principalmente en leguminosas (como la soja y el trébol rojo) y mayoritariamente ligadas a glúcidios que, tras su hidrólisis, dan lugar a las formas libres o agliconas. Las agliconas más importantes y conocidas son: genisteína, daidzeína, gliciteína, biochanina A y formononetina. (Juliá, M et al, 2008; Ferrer et al, 2008).

El mecanismo hipotético por el cual las isoflavonas podrían mejorar los síntomas vasomotores relacionados con los sofocos, radicaría en su capacidad, experimentalmente observada, de reducir la temperatura corporal central (Bu LH et al, 2005), mediada, al menos en parte, por su capacidad de actuación sobre los receptores estrogénicos cerebrales, dada su similitud estructural con los estrógenos. Por otra parte se han determinado muchos otros efectos biológicamente independientes de los receptores estrogénicos, entre los que se incluyen su capacidad

antioxidante y antiproliferativa y efectos anti-inflamatorios (Kuiper et al, 1997; Setchell y Cassidy, 1999; Gallo et al, 2005; Hwang et al, 2006; Messina et al, 2007).

Tras el consumo de pequeñas cantidades de soja, circulan bajas concentraciones de orden micromolar de isoflavonas, entre 100 - 1000 veces superior que los niveles de estrógenos endógenos, aunque predominantemente en la forma conjugada que es menos activa biológicamente (Axelson et al, 1984; Adlercreutz y Mazur, 1997). Estos compuestos pueden afectar a la acción del estrógeno uniéndose directamente a receptores estrogénicos, preferentemente el receptor  $\beta$ , lo que podría afectar directamente a la transcripción de los genes productores de estrógenos reduciendo su actividad. Los receptores  $\beta$ , presentes en algunas células de la sangre, pulmones, próstata, vejiga, huesos y timo, son los responsables de los efectos beneficiosos. Los fitoestrógenos se unen a estos receptores cuando la cantidad de estrógenos es baja y funcionan imitando la acción de los estrógenos. La afinidad de las isoflavonas por estos receptores está determinada por su estructura química, que a pesar de no ser derivada del colesterol, es muy parecida a la de los estrógenos animales.

La actividad estrogénica de los diferentes fitoestrógenos comparada con la del estradiol es del 8,4% en el caso de la genisteína, del 1.3% en el de la daidzeína y del 6.1% en el caso del equol (resultante de procesos de metabolización de la daidzeína). La afinidad de los fitoestrógenos por los receptores  $\beta$  es 30 veces mayor que por los receptores  $\alpha$ , por esto se les considera moduladores selectivos de dichos receptores (Kuiper et al, 1997; Pike et al, 1999; An et al, 2001; Lacey et al, 2005; Hwang et al, 2006), y actúan como agonistas en algunos contextos y antagonistas en otros. Las isoflavonas también pueden influir en los estrógenos en virtud de los efectos sobre las enzimas implicadas en el metabolismo de los esteroides, incluyendo la aromatasa (Rice et al, 2006), la 17 $\beta$ -hidroxiesteroido-deshidrogenasa, las esteroide-sulfatasas y las sulfotransferasas, pudiendo provocar alteraciones de los estrógenos circulantes (Lacey et al, 2005).

Como ya se ha mencionado anteriormente, los datos de los ensayos clínicos en humanos que evalúan los posibles efectos beneficiosos de los productos ricos en isoflavonas, proporcionan una gran variedad de resultados de salud. Por ejemplo, algunos estudios sugieren que las isoflavonas inhiben la pérdida ósea o alivian los sofocos (Howes et al, 2006; Williamson-Hughes et al, 2006; Marini et al, 2007; Ma et al, 2008), mientras que otros no observaron ningún efecto (Balk et al, 2005; Nelson et al, 2006; Sacks et al., 2006).

Aunque la evidencia de efectos sobre la salud en los seres humanos es discutible, se ha informado de la modulación endocrina en varias especies animales tras su exposición a altos niveles de isoflavonas de soja y trébol rojo (Bennetts et al, 1946; Setchell y col, 1987; Adams, NR et al 1995). Estos efectos hormonales en los animales han planteado preguntas sobre la seguridad de los alimentos de soja (la principal

fuente de isoflavonas en la dieta humana) a pesar de una larga historia de consumo de alimentos con soja por muchas poblaciones de Asia Oriental (Hooper L et al, 2009).

Algunos investigadores han sugerido que las isoflavonas, en especial la genisteína, podrían causar daños en el genoma celular. La genisteína induce la reducción de la topoisomerasa II dependiente de ADN en cultivos de células mamarias aisladas (Yamashita Y et al, 1990) y a altas dosis inducen la producción de gran cantidad de micronúcleos (indicativos de daño cromosómico) en cultivos de esplenocitos de ratón (Record IR et al, 1995). Sin embargo, otros estudios no confirman este hecho (Miltyk W et al, 2003) ya que no se encontraron daños en el ADN.

Existe una correlación positiva significativa entre la acciones estrogénicas de las isoflavonas y la proliferación de receptores de estrógenos indicadores de cáncer de mama (Allred CD et al, 2001).

También es controvertido el papel de las isoflavonas, que pueden actuar como agonistas (Hargreaves DF et al, 1999; Allred CD et al, 2001; Hsieh CY et al, 1998) o como antagonistas de los efectos estrogénicos (Shao ZM et al, 2000). Una posible explicación es la variabilidad hallada entre mujeres en relación con su capacidad de metabolizar las isoflavonas en equol. El equol se une tanto a RE $\alpha$  como a RE $\beta$  y permanece en la circulación mas tiempo que la genisteína o la daidzeína (Setchell KD et al, 2006; Setchell KD et al, 2005). La capacidad de producir equol depende de la colonización intestinal de una bacteria, lo cual sucede en el 20–35% de las mujeres occidentales y en el 50–55% de las mujeres asiáticas (Setchell KD et al, 2006; Pop E et al, 2008).

Estas diferencias individuales podrían explicar, al menos parcialmente, las diferencias entre los efectos biológicos observados tras el consumo de soja. En un estudio de dos años de duración llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas que bebieron 500 ml de leche de soja con y sin isoflavonas, la mayor parte de los efectos beneficiosos sobre la salud ósea se detectaron entre las mujeres capaces de producir equol (Lydeking-Olsen et al 2002; Chanteranne B et al, 2008).

La importancia de la microflora intestinal en el metabolismo de las isoflavonas se ha demostrado en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. Las isoflavonas procedentes de la dieta son principalmente glucósidos y para su absorción intestinal se requiere deglucosilación (Scalbert a et al, 2002). Las  $\beta$ -Glucosidasas tanto de la mucosa como de la microflora intestinal están implicadas en su hidrolisis (Day AJ et al, 1998; Xu X et al, 1995). Estas agliconas activas se conjugan durante y después de la absorción a través de la barrera intestinal (Scalbert a et al, 2002). Las enzimas bacterianas pueden desconjugar los ésteres glucósidos y sulfatos excretados en la bilis y, por lo tanto, incrementar la utilización de las isoflavonas (circulación entero-hepática) (Rowland I et al, 2003).

También hay reacciones microbianas específicas en el colon, donde la genisteína se puede transformar en dihidrogenisteína y 6'-hidroxi-O-desmetilangolensina o en ácido 2, 4, 6- trihidroxibenzoico y *p*-etilfenol, mientras que la daidzeína se transforma en dihidrodaidzeína (DHD), 11 equol, y O-desmetilangolensina (O-DMA). La intensidad de estas metabolizaciones microbianas varía considerablemente de unos individuos a otros (Lampe JW et al, 1998; Rowland IR et al, 2000; Bolca S et al, 2007).

Las glucosidasas bacterianas (procedentes de lactobacilos, bacteroides y bifidobacterias) tienen un importante papel en la absorción de las isoflavonas (Xu X et al, 1995). Las fibras insolubles dietéticas como los fructo-oligosacáridos y la inulina, pueden estimular el crecimiento de estas bacterias en el colon (McFarlane et al, 1991), por tanto, la suplementación con inulina puede influir en las concentraciones plasmáticas de isoflavonas de soja al incrementar su absorción (Piazza C et al, 2007).

Teniendo en cuenta todo lo referido anteriormente, resulta importante conocer si la soja produce efectos beneficiosos o no, y en qué medida, sobre los síntomas secundarios de la menopausia, ya que el porcentaje de población femenina que padece estos síntomas va en aumento (hay que tener en consideración el incremento de natalidad de los años 60-70 y el aumento de la esperanza de vida) y que los tratamientos hormonales son rechazados por muchas pacientes por los ya mencionados efectos secundarios.

Además, debemos tener presente la existencia de numerosos informes a cerca de la ausencia de efectos reales de muchos productos de herbolario, y aunque esto puede ser cierto, no debemos olvidar por otra parte que gran número de los medicamentos actuales proceden de productos naturales o se han sintetizado a partir de ellos.

El objeto del presente trabajo es la realización de una revisión sistemática de los estudios publicados relacionados con la acción de las isoflavonas de la soja sobre los síntomas secundarios de la menopausia en los últimos años (enero 2007- enero 2012), centrándonos en los síntomas vasomotores, aunque también se hará referencia a otros temas relacionados con los síntomas secundarios de la menopausia. En concreto se estudiarán revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados y metanálisis.

Para la realización del trabajo hemos buscado bibliografía tanto en español como en otros idiomas. En cuanto a la española es de señalar que, además de escasa, es algo anticuada, ya que el artículo de revisión más reciente es de 2009 (Beltrán Montalbán, E. et al, 2009), mientras que en la bibliografía internacional (Pubmed) se encuentran trabajos mucho más actuales, al menos en lo que respecta a ensayos clínicos, aunque se trata en su mayor parte de estudios muy específicos sobre cáncer de mama u osteoporosis.

Interesa especialmente el análisis de los factores que podrían explicar las diferencias observadas en los ensayos clínicos, intentando establecer qué variables pueden influir

de manera más o menos relevante en los efectos que ejercen las isoflavonas sobre los síntomas vegetativos, sin olvidar la mención de otros posibles efectos de las isoflavonas tanto beneficiosos como perjudiciales o la ausencia de estos.

También creemos que es importante analizar el porqué de los diferentes resultados en los ensayos clínicos porque sería interesante consensuar un método de investigación (concentraciones y dosis de isoflavonas, duración de los estudios, población de estudio, grupos control, analíticas, estudios estadísticos, etc.) que permita comparar resultados y obtener conclusiones más fiables.

#### PREGUNTA DE INVESTIGACION:

P= Mujeres perimenopáusicas

I= Uso de las isoflavonas de soja

C= Frente a placebo

O= Efecto sobre los síntomas secundarios vasomotores de la menopausia

**“Efecto del Uso de las isoflavonas de soja Frente a placebo sobre los síntomas secundarios vasomotores de la menopausia en Mujeres perimenopáusicas”**

### 3. Métodos:

Se realizó una búsqueda en las bases Medline, IME – Biomedicina y CINDOC.CSIC, de ensayos clínicos controlados, revisiones bibliográficas y metanálisis, publicados durante el periodo de enero de 2007 a enero de 2012, que evalúasen el efecto de las isoflavonas en mujeres con síndrome climatérico.

Se incluyeron aquellos estudios publicados de manera completa y los resúmenes si eran suficientemente informativos.

Para ser incluidos en esta revisión, hemos elegido los ensayos clínicos aleatorizados que comparan el tratamiento con isoflavonas en monoterapia (no en forma de asociaciones con otros productos) frente a un placebo no estrogénico, que sean de una calidad media-alta evaluada mediante la escala de Jadad (Jadad A et al, 1996), de diseño paralelo o cruzado, doble ciego y que aporten los datos obtenidos junto con el estudio de la significación estadística de los mismos.

Por otra parte, el estudio deberá establecer claramente la cantidad de isoflavonas administrada, y deberá ser realizado en pacientes con menopausia establecida o perimenopausicas.

#### Estrategia de búsqueda

##### **PUBMED**

("menopause"[MeSH Terms] OR "menopause"[All Fields] OR "menopausal"[All Fields]) AND ("soybeans"[MeSH Terms] OR "soybeans"[All Fields] OR "soya"[All Fields]) AND ("loattrfull text"[sb] AND "loattrfree full text"[sb] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (Clinical Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]) AND (("middle aged"[MeSH Terms] OR "aged"[MeSH Terms]) OR "aged"[MeSH Terms]) AND "2007/01/18"[PDat] : "2012/01/16"[PDat])

##### **CINDOC.CSIC**

Parámetros: JUNT="soja y menopausia", Autores="soja y menopausia", Revista="soja y menopausia", TC="soja y menopausia", SS="soja y menopausia", CG="soja y menopausia"

##### **IBECS**

Búsqueda: soja AND y AND menopausia

## **Agrupación de los resultados**

De entre los 46 ensayos identificados en la búsqueda, en los que se trataba de establecer la utilidad de las isoflavonas en el tratamiento de los sofocos de la menopausia, un total de 32 fueron excluidos por no cumplir con alguno de los criterios de inclusión previamente establecidos (1A-32AE), y otros 13 cumplieron con los criterios de selección expuestos (10, 12, 16, 21, 23, 32, 37, 38, 41, 77, 79, 103 y 104).

En vista de la escasez de resultados que pudieran ser incluidos según la estrategia inicial de búsqueda, solo los posteriores a 2006, se decidió utilizar dos revisiones sistemáticas que incluían bibliografía anterior a dicha fecha y que se basaron en la clasificación Jadad como criterio de inclusión (14 y 53), así como un metanálisis por las mismas razones (44).

Nos planteamos la posibilidad de hacer una nueva revisión bibliográfica ampliándola a los cinco años anteriores (2002-2007), pero presumiendo que se obtendrían los mismos artículos utilizados en las revisiones anteriormente mencionadas, se decidió usarlas como base para una búsqueda manual de artículos relacionados con el objetivo principal de la búsqueda. Estos estudios aparecen en la clasificación dentro del artículo en el que se localizaron (95, 12, 75, 74, 30, 49, 57, 56, 72, 46, 105, 109, 110, 51, 96, 23, 29).

*(Observación: En este apartado, las referencias bibliográficas se hacen utilizando los números en los que vienen consignados los artículos en la lista bibliográfica del final y no como en el resto del trabajo, en que se utiliza la referencia en la forma “autor y año de publicación”, la razón es principalmente para mejorar la legibilidad, ya que resulta complicado localizar en el listado bibliográfico tantas referencias seguidas en la forma habitual).*

## CLASIFICACIÓN

- **Mecanismo de acción**
  - Chanteranne B et al, 2008
  - Bolca S et al, 2007
  - Piazza C et al, 2007
  - Franke A et al, 2010 Jul
  - Juliá M et al, 2008
    - Squadrito F et al, 2002.
- **Síntomas vasomotores**
- Beltrán Montalbán E et al, 2009
  - Balk JL et al, 2002
  - Petri Nahas E et al, 2004
  - Penotti M et al, 2003
  - Duffy R et al, 2003
- Juliá M et al, 2008
  - Huntley AL et al, 2004
  - Kronenberg F et al, 2002
  - Krebs EE et al, 2004
  - Nelson HD et al, 2006
  - Howes LG et al, 2006
  - Williamson-Hughes PS et al, 2006
- Welty F K et al, 2007 (A)
- Welty F K et al, 2007(B)
- Hooper L et al, 2009
- Pop E et al, 2008
- Cheng G et al, 2007
- Petri Nahas EA et al, 2007
- D'Anna R et al, 2007
- **Isoflavonas y sistema cardiovascular**
- Juliá M et al, 2008
  - Zhan S et al, 2005
  - Zhuo XG et al, 2004
  - Jayagopal V et al, 2002
  - Steinberg FM et al, 2003
  - Colacurci N et al, 2005
  - De Klejin MJJ et al, 2002
- Fuchs D et al, 2007
- Hall W L et al, 2008
- Azadbakht L et al, 2007

Hay diversos los estudios que en la actualidad se están llevando a cabo sobre el efecto de las isoflavonas en diferentes áreas de la salud humana. Estos trabajos están en fase de realización, no están publicados y son posteriores a nuestra búsqueda, por ello no se incluyeron en la revisión. Esta información, del National Institute of Health, está disponible en la página web: [www.clinicaltrials.gov/ct/action/GetStudy77](http://www.clinicaltrials.gov/ct/action/GetStudy77).

En total, se han identificado en esta web 11 estudios, la mayoría son aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de asignación paralela o cruzada. El número de pacientes incluidos oscila entre 30 y 88, y en 3 estudios entre 120 y 203 pacientes. Cuatro están completados, dos en fase de reclutamiento y cinco están en fase desconocida por no haberse informado de cambios en los últimos dos años.

Sus objetivos en conjunto son: efectos de IF (isoflavonas) sobre el sueño, calidad de vida, síntomas y función cognitiva en mujeres menopáusicas; cambio en el numero de sofocos y sudoraciones nocturnas al final del estudio en mujeres menopáusicas; efectos tóxicos de isoflavonas; efectos de las IF sobre la hipercoagulación; cuantificación de sofocos y hormonas sexuales; efectos de IF sobre osteoporosis; efectos de IF sobre la expresión genética; IF e inositol, efectos sobre síndrome metabólico; efecto de ejercicio e IF sobre factores predisponentes de enfermedad cardiovascular; comparación efectos IF /NO (oxido nítrico).

## TABLA I: TRABAJOS EXCLUIDOS

1º autor, año (referencia)	Tipo de ensayo	Criterios de exclusión
Messina, M 2010 (A)	Revisión bibliográfica	No se incluye, no utiliza escala JADAD
Levis, S 2010(B)	Revisión bibliográfica	No se incluye, no utiliza escala JADAD
Mateos-Aparicio, I 2008 (C)	Revisión sistemática	No se incluye. No JADAD
Beasley, J 2010 (D)	Estudio observacional	No se incluye. E. OBSERVACIONAL
Palacios, S 2010 (E)	Estudio transversal	No se incluye. ESTUDIO TRANSVERSAL
Low, Y 2007 (F)	Estudio transversal	No se incluye. ESTUDIO TRANSVERSAL
Teas, J 2009(G)	ECA	NO SE INCLUYE (ALGAS Y SOJA)
García-Pérez, M. A. 2006 (H)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Gris Martinez, J M. 2006 (I)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Gutiérrez Martínez, M. 2006 (J)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Luis Román, D. A 2006 (K)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Esteban-Altirribia, J. 2005 (L)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Luis Román, D. A 2005 (LL)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Berdonces, J L 2000 (M)	No se indica.	No se incluye. Anterior a fecha límite (2007)
Cohen, L 2007 (N)	ECA	No se incluye. MUJERES JOVENES
Brando, L 2009 (Ñ)	ECA	No se incluye. INSOMNIO/STRESS
Sites, C 2007 (O)	ECA	No se incluye. OBESIDAD/ INSULINA
Matvienko, O 2010 (P)	ECA	No se incluye. OBESIDAD
CHRISTIE ,D 2010 (Q)	ECA	No se incluye. METABOLISMO:GRASAS Y GLUCOSA =OBESIDAD
Charles, C 2009 (R)	ECA	No se incluye. OBESIDAD/INSULINA
Liu, Z 2010 (S)	ECA	No se incluye. CONTROL GLUCEMIA/INSULINA
Trevisan, M 2010 (T)	ECA	No se incluye. EJERCICIO/SOJA/GASTO ENERGETICO
Alekel, D 2010 (U)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS

1º autor, año (referencia)	Tipo de ensayo	Criterios de exclusión
Weaver, C M 2009 (V)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS
Brink, E 2008 (X)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS
Keramat, A 2008 (Y)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS
Evans, E 2007 (Z)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS
Cheong, J M 2007 (AA)	ECA	No se incluye. OSTEOPOROSIS
Maskarinec, G 2009 (AB)	ECA	No se incluye. CANCER MAMA
Verheus, M 2008 (AC)	ECA	No se incluye. CANCER DE MAMA
Levis, S 2010 (AD)	ECA	NO HAY RESULTADOS TODAVIA
Crist, B L 2009 (AE)	ECA	No se incluye. NO ISOFLAVONAS

## TABLAS II, III, y IV: TRABAJOS INCLUIDOS (ANEXO I)

## 4. Resultados:

### Mecanismo de acción

#### *REVISIONES BIBLIOGRÁFICAS:*

Juliá, M et al, 2008 [Herramienta evaluación calidad: Escala Jadad, la utilizan para incluir estudios, calidad media/alta]

Las isoflavonas son derivados polifenólicos pertenecientes al amplio grupo de los isoflavonoides. A pesar de que su estructura no deriva del núcleo esteroide, su disposición espacial y la distancia existente entre 2 de sus grupos hidroxilos es similar a la del 17 $\beta$ -estradiol. Estas características estructurales de las isoflavonas justifican su capacidad de unión con los receptores estrogénicos (RE). Estos compuestos, en particular la genisteína, presentan una mayor afinidad hacia los RE $\beta$  (1/3 de la del 17 $\beta$ -estradiol) que hacia los RE $\alpha$  (Juliá M et al, 2008). Teniendo en cuenta la diferente distribución tisular de ambos RE, sus efectos pueden considerarse como no selectivos de tejido. No sólo existen diferencias de afinidad de la genisteína entre ambos RE, sino que además esta isoflavona se caracteriza por su capacidad de incrementar la unión del RE $\beta$  al elemento de respuesta estrogénico (ERE), y de reclutar coactivadores para el RE $\beta$  y no para el RE $\alpha$ , lo cual tiene como consecuencia un incremento de su actividad transcripcional (An JP et al, 2001), no coincidente en su totalidad con la del 17 $\beta$ -estradiol. Estos hechos determinan, en opinión de distintos autores, que las isoflavonas, en particular la genisteína, puedan actuar como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM) (Juliá M et al, 2008).

Además de su unión preferente con los RE $\beta$  nucleares, las isoflavonas se unen a los RE de membrana, implicados en las respuestas rápidas frente a los agonistas estrogénicos. En concentraciones 10 veces superiores a las requeridas para desencadenar la actividad transcripcional de los RE $\beta$ , la genisteína se une a otros receptores nucleares no estrogénicos, los denominados receptores de la activación de peroxisomas (PPAR), implicados en los procesos de osteogénesis, adipogénesis, proliferación celular y apoptosis (Juliá M et al, 2008).

Entre los posibles efectos beneficiosos de las isoflavonas se encuentran implicados otros mecanismos, como el de su demostrada actividad antioxidant, con repercusiones positivas en el grado de oxidación de las lipoproteínas y formación de la placa de ateroma. Por otra parte, las isoflavonas inhiben distintas enzimas, como la tirosincinasa; la importancia de este hecho reside en los procesos dependientes de la actividad de esta enzima (expresión de oncogenes, expresión de receptores para diversos factores de crecimiento, fosforilación de la tirosina, etc.). Igualmente, la genisteína inhibe otros sistemas enzimáticos relacionados con distintas fases de los procesos cancerosos, con el metabolismo hormonal y el del colesterol, así como con la

producción de mediadores de la inflamación. Además de estas acciones de las isoflavonas, cabe citar, entre otras, las relativas al incremento en la producción de óxido nítrico (Squadrito F et al, 2002), la disminución de las concentraciones intracelulares de calcio, el aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina y la inhibición de la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario (Juliá M et al, 2008).

En conjunto, estas acciones, si bien algunas son discretas, podrían conferir a las isoflavonas un amplio perfil de actividad farmacológica (Juliá M et al, 2008).

#### *ECAs (Ensayos Clínicos Aleatorizados)*

##### Chanteranne B et al, 2008 [Puntuación escala Jadad: 3]

Tras el consumo de soja las isoflavonas se biotransforman por acción de la flora intestinal, paso requerido para su absorción. Las isoflavonas (IF) se hidrolizan mediante las glucosidasas transformándose en las agliconas: daidzeína, genisteína y gliciteína. Otras transformaciones metabólicas dan lugar a equol, dihidrodaidzeína y *p*-etilfenol. El equol es más estrogénico que sus precursores mientras que *p*-etilfenol no es estrogénico. Daidzeína se forma a partir de la formononetina y se metaboliza en equol y O-DMA (desmetilangolensina). La genisteína se forma a partir de la biochanina A y se metaboliza en *p*-etilfenol. La eliminación de las IF es fundamentalmente por vía urinaria (sobre todo el equol), aunque la recuperación es menor de un 50% lo que sugiere que se pueden formar otros metabolitos desconocidos.

En este estudio los niveles plasmáticos de IF alcanzan su nivel máximo a los tres días de la ingesta de soja y regresan a niveles basales tras un periodo de una semana. La vida media de eliminación de genisteína y daidzeína son cortas: 8 a 10 h y 6 a 8 h respectivamente. Estos autores también encuentran en otros estudios que la circulación entero-hepática aumenta estos parámetros hasta 20 h para ambas IF.

Chanteranne B, et al (2008) describen que varios investigadores han informado de la importancia del papel de la variabilidad individual en la microflora intestinal sobre la determinación de las vías metabólicas de las IF. En estudios anteriores estos autores observaron que dos tercios de los adultos que consumen soja son capaces de convertir daidzeína en equol.

En este estudio, se han clasificado los pacientes en tres grupos según su capacidad de producir equol: altas, medias y bajas productoras. Las francesas tienen el mayor porcentaje de altas y medias productoras (42%), frente a las italianas (30%) o las holandesas (21%). Las holandesas tuvieron el mayor porcentaje de bajas productoras y también grandes variaciones individuales en los niveles plasmáticos de IF.

Bolca S et al, 2007 [Puntuación escala Jada: 2; aunque no es muy alta la puntuación se incluye debido al interés el tema].

La capacidad biológica de los fitoestrógenos como las isoflavonas de soja, se caracteriza por una considerable variabilidad entre individuos, lo cual puede influir en la bioactividad de estos compuestos. En este estudio se relacionan las diferencias entre la flora intestinal y los factores dietéticos con la variación de producción de equol *in vivo* e *in vitro*.

Para diferenciar los fenotipos en altos o bajos productores de equol, proponen identificar el metabolismo de la daidzeína mediante cultivos sin intervención dietética.

En el estudio se correlacionó bien la concentración de equol en orina y en heces, tanto en bajas como en altas productoras de equol, siendo algo más elevada en heces que en orina.

Las productoras de alta cantidad de equol se correlacionaron negativamente con la presencia de *Clostridium* y *Eubacterium rectale* y positivamente con bacterias sulfato reductoras. El hidrógeno formado en el colon por diversas bacterias hidrolíticas y sacarolíticas durante la fermentación es consumido por la microflora metanogénica, homoacetogénica y sulfato reductora. El H<sub>2</sub> tiene una gran importancia en la producción de equol, pero no se conoce bien esta interacción.

Las personas que ingieren altas cantidades de PUFA (Ácidos grasos polinsaturados) y alcohol son con mayor probabilidad altas productoras de equol. Los PUFA se encuentran en altas concentraciones en alimentos como pescado y marisco, que se consumen poco en los países occidentales. En cuanto al alcohol, teniendo en cuenta su rápida absorción en estomago e intestino delgado no parece que debiera ejercer un gran efecto sobre las bacterias intestinales, pero se ha descrito que tiene un efecto negativo sobre los microorganismos que producen la O-demetilación del isoxanthohumol, un fitoestrógeno presente en los suplementos dietéticos y en la cerveza. No se encontraron diferencias entre la ingesta de fibra dietética o el uso de preparados pre-, pro-, o simbióticos.

Piazza C et al, 2007 [Puntuación escala Jada: 3]

En este trabajo se investiga la relación entre la absorción de isoflavonas de soja y la presencia de inulina en la dieta. Los resultados indican que hay un aumento significativo en las concentraciones de isoflavonas plasmáticas en presencia de inulina. La absorción de daidzeína y genisteína es relativamente más rápida y las concentraciones máximas se encontraron de 2 a 8 horas tras la ingesta. Además, tras un periodo de 21 días de suplementación, ambas concentraciones plasmáticas fueron más altas en los individuos que tomaron inulina, sobre todo la concentración de

genisteína, que se incrementó un 91%, frente al incremento del 38% de la daidzeína. No es fácil explicar por qué sucedió esto.

Las fibras dietéticas insolubles como los fructo-oligosacáridos y la inulina, podrían estimular el crecimiento de las bacterias que favorecen la absorción de las isoflavonas en el colon, posiblemente induciendo la conversión de las isoflavonas en sus glucósidos.

Parece probable que las mujeres postmenopáusicas tengan reducida la absorción de isoflavonas y necesiten mayores dosis para alcanzar las concentraciones plasmáticas de las mujeres más jóvenes.

Franke A et al, 2010 [Puntuación escala Jadad: 3]

En este estudio se investigó la relación entre la excreción urinaria y las concentraciones plasmáticas de las isoflavonas de soja en mujeres postmenopáusicas, encontrándose una elevada correlación. Las ventajas de la recogida urinaria es que no es una técnica invasiva, la pueden realizar las propias mujeres, es rápida, cómoda y se puede guardar con facilidad. Además de poder obtenerse en distintos momentos del día y permitir la medición de la creatinina que puede relacionarse con el peso corporal y la edad de cada grupo.

### **Síntomas vasomotores**

#### ***REVISIONES SISTEMÁTICAS***

Beltrán Montalbán E et al, 2009 [Herramienta evaluación calidad: Escala Jadad, la utiliza para incluir estudios]

De los 23 artículos revisados, siete usaron suplementos dietéticos de soja, ocho utilizaron extractos de soja, tres emplearon genisteína purificada, y cinco usaron extractos de trébol rojo.

*Suplementos dietéticos a base de soja:* Se analizaron 7 ensayos que comparaban estos suplementos con placebo. Cuatro de ellos, sobre un total de 102 mujeres tratadas, mostraron una reducción sintomática no diferente a la encontrada con el placebo. Tres ensayos encontraron un efecto significativo en 106 pacientes con respecto al placebo.

De entre los estudios con resultados negativos, uno incluye pacientes asintomáticas (20%) o con muy pocos síntomas, lo que podría justificar la ausencia de efectos a pesar de la elevada dosis de isoflavonas totales administrada (118 mg/día).

Otros dos ensayos, entre ellos el de Balk JL et al. (2002) están realizados sobre un número de pacientes muy reducido y con una tasa de abandonos elevada (sólo terminaron el tratamiento 16 pacientes entre los dos estudios), lo que lógicamente limita de manera notable la validez de los resultados obtenidos. El ensayo de Petri Nahas E et al. (2004) es de buena calidad, pero adolece también de un escaso número de pacientes en el grupo de tratamiento con isoflavonas (33 casos).

*Extractos de soja con isoflavonas:* Se revisaron 8 ensayos clínicos, en tres de ellos, realizados sobre un total de 82 mujeres menopáusicas tratadas, no encontraron diferencias en relación al placebo (85 pacientes en total), mientras que los otros cinco ensayos, con un total de 291 mujeres menopáusicas tratadas, encontraron mejorías significativas al compararlas con las pacientes tratadas con placebo.

En cuanto a los ensayos con resultados negativos, el de Penotti M et al. (2003) encontró en su material un elevado efecto placebo (53,49%), lo que podría justificar la ausencia de significación estadística. Por lo que respecta al ensayo de Duffy R et al. (2003), éste se realizó sobre un pequeño número de pacientes y además escasamente sintomáticas (18 en el grupo de isoflavonas y 15 en el de placebo). El tercer estudio tenía como objetivo primario la comprobación del efecto de las isoflavonas de soja sobre la función cognitiva, siendo la sintomatología menopáusica simplemente un objetivo secundario.

*Preparados a base de isoflavonas aisladas (genisteína):* Los 3 ensayos revisados, realizados sobre 255 mujeres menopáusicas, mostraron efectos positivos del tratamiento, al compararlo con el placebo (252 pacientes en total).

Juliá M et al, 2008 [Herramienta evaluación calidad: Escala Jadad, la utiliza para incluir estudios, calidad media/alta]

Huntley AL et al. (2004): Revisan 10 ensayos clínicos aleatorizados con placebo, en los que se administran dosis de genisteína entre 34-143 mg/día con una duración entre 6-24 semanas, comparándolos con placebo. En 4 de ellos observaron mejoría en los síntomas vasomotores. En los 6 restantes el efecto no fue superior al placebo. Encontrando más alivio las pacientes más sintomáticas.

Kronenberg F et al. (2002): En la revisión de 11 estudios aleatorizados, observaron que en 3 de ellos hubo un efecto positivo con una duración de la mejoría de al menos 6 semanas.

Krebs EE et al. (2004): Estudian 25 ensayos que utilizaban soja o extractos de isoflavonas. Trece de ellos informan de sus resultados respecto a la reducción de la frecuencia y número de sofocos: en 10 no se producen efectos, pero en otros tres se observó mejoría. En el resto de los ensayos no se indican resultados.

La Asociación Norteamericana de la Menopausia (NAMS, 2004) concluyó que los sofocos se reducen sólo ligeramente en las mujeres que consumen isoflavonas derivadas de la soja al compararlas con los controles.

Nelson HD et al. (2006): Realizaron una revisión y metanálisis para unificar estudios que indican frecuencia o severidad de los sofocos (sólo se incluyeron 6 ensayos clínicos que aportaban datos suficientes en el metanálisis). No encontraron efectividad con el trébol rojo; pero con las isoflavonas de soja, si bien el efecto fue limitado clínicamente, resultó estadísticamente significativo respecto al placebo.

Howes LG et al. (2006): Tras una revisión y metanálisis de 17 estudios aleatorizados y controlados, seleccionaron sólo los trabajos que señalaban el cambio en el número de sofocos/día, con al menos 4 semanas de tratamiento. Estos autores

encontraron que el efecto de las isoflavonas de soja en la reducción de la frecuencia e intensidad de los sofocos fue estadísticamente significativo pero clínicamente modesto, y que el efecto parece estar positivamente relacionado con la mayor frecuencia de los sofocos en el momento de inicio del estudio y posiblemente con las dosis utilizadas.

Willanson-Hughes PS et al. (2006): Llevaron a cabo una revisión de 11 ensayos controlados con placebo, utilizando preparados de extractos de soja, de composición conocida en cuanto a cantidad y tipo de isoflavonas. Estos autores encontraron que cuando los preparados empleados contenían 15 o más mg/día de genisteína, la reducción del número sofocos fue estadísticamente significativa respecto al grupo control.

Hooper L et al, 2009 [Herramienta evaluación calidad: Escala Jadad, la utiliza para incluir estudios, calidad media/alta].

Realizan una revisión sistemática y metanálisis de 47 ensayos que estudiaban los efectos de las isoflavonas de soja sobre la concentración hormonal en mujeres pre- y postmenopáusicas.

En las mujeres premenopáusicas (10 estudios con 148 mujeres) las isoflavonas no tuvieron efectos sobre la concentración plasmática de estradiol, estrona o SHBG (Globulina fijadora de hormonas sexuales) circulante. Pero hubo una reducción significativa de FSH (22%, p= 0.01) y de LH (24%, p = 0.05).

En las mujeres postmenopáusicas (21 estudios con 580 mujeres) no hubo diferencias significativas en la concentración de estradiol, estrona o SHBG, aunque hubo un ligero aumento que no llegó a ser estadísticamente significativo en los niveles de estradiol (14%, P= 0.07). No tuvo efectos sobre FSH, LH, estradiol libre o sulfato de estrona, T4, IGF-1 o TSH.

Estos datos concuerdan con la idea de que la mayoría de los efectos de las isoflavonas son ejercidos sobre el eje hipotálamo–hipófiso–gonadal en las mujeres

#### *ECAs (Ensayos Clínicos Aleatorizados)*

Welty F K et al, 2007 (A) [Puntuación escala Jadad: 3]

En este estudio cruzado en el cual se administraron judías de soja a 80 mujeres postmenopáusicas, con una composición de 25 gr de proteína y 101 mg de agliconas de isoflavonas, se observó una reducción de la presión arterial en las mujeres hipertensas y normotensas en comparación con los controles (sin soja). Las mujeres hipertensas presentan una reducción del 10% en la presión sistólica y del 7% en la presión diastólica. Las mujeres normotensas presentan, a su vez, una reducción del 5% y 3% respectivamente, lo que podría suponer una reducción de riesgo cardiovascular, doble en las mujeres hipertensas que en las normotensas. Los fitoestrógenos en forma de tabletas de extractos de isoflavonas no tuvieron efecto sobre la presión arterial.

Otro hallazgo de este estudio es la reducción del colesterol LDL y de apo-B en las mujeres hipertensas (LDL-C una media de 164 mg/dL [4.25 mmol/L]). En estas mujeres

el equol estaba correlacionado positivamente con el porcentaje de reducción de la presión arterial. Las mujeres normotensas no presentaron reducción del nivel de colesterol LDL. Los niveles de triglicéridos también se redujeron en ambos grupos, aunque no fueron estadísticamente significativos.

Welty, F et al 2007(B) [Puntuación escala Jadad: 3].

En este trabajo, que procede del mismo estudio que el artículo anterior, se asoció la ingesta de judías de soja (idéntica composición) con la reducción de los sofocos (<4,5 episodios por día, frente a >4,5 episodios por día) y otros síntomas de la menopausia en mujeres postmenopáusicas comparándolas con los controles. La frecuencia e intensidad de los sofocos se midieron con el Menopause-Specific Quality of Life Questionnaire. Los resultados fueron mucho mejores que en otros estudios probablemente porque se utilizó una judía de soja entera y no tabletas de isoflavonas, aunque al no ser un estudio con cegamiento pudo haber efecto placebo. También se estudió el efecto del ejercicio, no encontrándose diferencias significativas (quizá debido al pequeño tamaño de la muestra).

Pop, E et al 2008 [Puntuación escala Jadad: 3].

En este estudio se administraron elevadas dosis de isoflavonas, unas 10 veces superiores a las que se utilizan en los suplementos dietéticos, a 18 mujeres postmenopáusicas. No encontraron pruebas de genotoxicidad en los linfocitos, lo cual sugiere que una exposición a corto plazo (84 días) puede ser segura para las mujeres postmenopáusicas. Esto puede ser debido a que el equol inhibe la apoptosis o a que la transformación de daidzeína a equol reduciría la concentración de los metabolitos de las isoflavonas que producen la apoptosis.

Tras la administración durante tres meses de isoflavonas de soja se reducen los sofocos. La disminución del número de sofocos entre las mujeres productoras de equol frente a las no productoras sugiere que la producción de equol incrementa el potencial estrogénico de las isoflavonas de la soja. No hubo cambios significativos en los niveles de hormonas en mujeres postmenopáusicas, tampoco hubo cambios significativos en la presión arterial, ni se detectaron efectos adversos en endometrio.

Cheng G et al, 2007 [Puntuación escala Jadad: 4]

En este estudio cruzado se administraron 60 mg de isoflavonas de soja y placebo a 60 mujeres postmenopáusicas durante 3 meses. Los sofocos y las sudoraciones nocturnas se redujeron en un 57% y 43%, respectivamente. Los niveles de estradiol circulantes y FSH no manifestaron cambios, tampoco se observaron cambios en el peso corporal y las concentraciones de lipoproteínas, ni se observaron efectos adversos en endometrio.

Petri Nahas EA et al, 2007 [Puntuación escala Jadad: 5]

En este trabajo se administraron 100 mg/día de isoflavonas o placebo a 76 mujeres postmenopáusicas con 5 o más sofocos diarios. Se utilizó el índice Kupperman para valorar la intensidad y frecuencia de los sofocos. Tras diez meses se redujo significativamente el numero de sofocos en el grupo tratamiento frente al placebo (3.1

± 2.3 y 5.9 ± 4.3, respectivamente) ( $p<0.001$ ). Observándose también una reducción significativa de su intensidad en ambos grupos pero más marcada en el grupo tratamiento (69.9% y 33.7%, respectivamente) ( $p<0.001$ ). No se observaron efectos adversos en endometrio.

D'Anna R, et al, 2007 [Puntuación escala Jadad: 5]

En este estudio se evaluó a un total de 231 participantes a las que se les administró 54 mg/d de genisteína o placebo. El número de sofocos /día era de 4.4 +/- 0.33 en el grupo de la genisteína y de 4.2 +/- 0.35 en el grupo control. Los efectos se vieron ya tras el primer mes de administración de la genisteína, con reducciones del 56.4%. Además la reducción del número de sofocos se siguió registrando a los 3, 6 y 12 meses. No se vieron efectos adversos en endometrio.

### Isoflavonas y sistema cardiovascular

#### *REVISIONES*

Juliá M et al, 2008 [Herramienta evaluación calidad: Escala Jadad, la utiliza para incluir estudios, calidad media/alta, por ello se incluyen también en la revisión algunos artículos que buscamos manualmente, pero que son de fecha anterior a nuestra búsqueda, los marcamos con\*]

*Estudios sobre los lípidos (Metanálisis)*

\*Krebs EE et al, 2004: Realizan un metanálisis de 38 ECAs en el que la ingesta de 47 g/día de proteína de soja se asoció a un descenso del 9,3% del colesterol total (CT); del 12,9% de colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y del 10,5% de los triglicéridos, respecto al grupo control. Los cambios en la concentración sérica de CT y cLDL se relacionaron directamente con la concentración sérica inicial ( $p < 0,001$ ); el incremento del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (cHDL) (2,4%) no fue significativo.

\*Zhan S, et al 2005: Elaboran un metanálisis de 23 ECAs en el que la ingesta de isoflavonas (dosis muy variables) se asoció a una reducción significativa de la concentración sérica de CT del 3,77%, cLDL del 3,03% y TG del 7,27%, y a un incremento en el cHDL del 3,03%. Estos cambios se correlacionaron positivamente con el grado y la duración de la ingesta y la concentración inicial sérica de los lípidos.

\*Zhuo XG et al, 2004: Ejecutan un metanálisis de 8 ECAs en él que la concentración sérica de cLDL, en los sujetos que consumían proteína aislada de soja (SPI) (media: 50 g/día), con alto contenido en isoflavonas (ingesta media: 96 mg/día) disminuyó significativamente en comparación con los que consumían la misma cantidad de SPI pero con bajo contenido en isoflavonas (ingesta media: 6 mg/día), lo que demostró

que las isoflavonas tienen efectos de reductores sobre los niveles de cLDL, independientemente de la proteína de soja.

*Estudios sobre otros marcadores subrogados de enfermedad cardiovascular (ECAs):*

\*Jayagopal V et al, 2002: El estudio fue realizado sobre 32 pacientes diagnosticadas de diabetes tipo 2, a las que se les administró 30 g de proteína de soja/día, con un contenido de 132 mg de isoflavonas, durante 12 semanas. Se observó una disminución significativa de la insulina en ayunas y de la resistencia a la insulina, un mejor control glucémico, así como un descenso del CT y del cLDL, lo que mejoró su perfil de riesgo cardiovascular.

\*Steinberg FM et al, 2003: Este estudio fue elaborado sobre 28 mujeres sanas postmenopáusicas a las que se les administraron 3 regímenes diferentes, consistentes en tomar 25 g de proteínas/día, durante 6 semanas, con un aporte de 107, 2 y 0 mg de isoflavonas/día cada uno de los regímenes. Se observó la reactividad de la arteria braquial, la concentración plasmática de factores vasoactivos, los marcadores de inflamación endotelial y la concentración plasmática de isoflavonas. El pico de la velocidad del flujo post-oclusión de la arteria braquial fue menor ( $p = 0,003$ ) tras el tratamiento con 107 mg de isoflavonas/día, lo que es consistente con una respuesta vasodilatadora; la concentración plasmática de isoflavonas y sus metabolitos fue más alta ( $p < 0,01$ ) en el mismo grupo de tratamiento, y no se encontraron cambios en los demás parámetros evaluados. Estos efectos positivos vasculares son independientes de los efectos en los lípidos y de la actuación antioxidante de las isoflavonas

\*Colacurci N et al, 2005: En este estudio sobre 60 mujeres postmenopáusicas sanas, se observó una mejora significativa de la vasodilatación dependiente del endotelio, pero no en el flujo ni en el diámetro arterial independiente del endotelio. También hubo una reducción significativa de las moléculas de adhesión endotelial ICAM 1, VCAM 1 y E-selectinas, lo que sugiere el efecto positivo de las isoflavonas en la función endotelial.

\*De Klejin MJ et al, 2002: En un estudio observacional sobre 939 mujeres menopáusicas pertenecientes al estudio de Framingham, se midieron: presión arterial, índice cintura/cadera y lípidos plasmáticos. Así mismo se determinaron los cuartiles de ingesta de isoflavonas en la dieta mediante un cuestionario y se realizó una puntuación del síndrome metabólico (OMS). Tanto los TG como la puntuación del síndrome metabólico fueron más bajos en el cuartil más alto de consumo de isoflavonas, con respecto al más bajo. En base a ello los autores del estudio concluyen que la alta ingesta de isoflavonas en la dieta, en mujeres postmenopáusicas sanas, parece estar asociada a un perfil de riesgo cardiovascular favorable.

*ECAs (Ensayos Clínicos Aleatorizados)*

Azadbakht L et al, 2007 [Puntuación escala Jadad: 4]

En el presente estudio cruzado, a cuarenta y dos mujeres postmenopáusicas con síndrome metabólico, se les administró 84 mg/d isoflavonas de soja y 102 mg/d IF en judías de soja. Se observó una buena tolerancia a la dieta, así como efectos beneficiosos sobre el síndrome metabólico. Las judías de soja fueron más efectivas que la proteína de soja, produciendo un mejor control glucémico y reducción de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular como por ejemplo la reducción de la concentración de colesterol total, colesterol-LDL, triglicéridos y apoB-100. No se observaron efectos sobre la presión arterial. Posiblemente el efecto de las isoflavonas sobre el control de la glucemia sea debido a la combinación de las isoflavonas con los ácidos grasos polinsaturados (muy abundantes en la soja entera), pinitol y proteínas, sobre todo lecitinas de la soja.

Fuchs, D et al, 2007 [Puntuación escala Jadad: 3]

En este estudio de 8 semanas de duración, se les administraron 50 mg diarios de isoflavonas de soja a 10 mujeres postmenopáusicas, observándose escasos efectos tras la suplementación con isoflavonas sobre los indicadores de riesgo cardiovascular (HDL-colesterol), y los cuales se limitaron además a determinados genotipos (las que tenían receptores estrogénicos  $\beta$ ). Se observaron cambios en 40 proteínas PBMCs (proteome of peripheral blood mononuclear cells= Proteoma de células sanguíneas periféricas) relacionadas con la génesis y progresión de la arterioesclerosis, así como efectos beneficiosos sobre la proteína C reactiva. Estos cambios sugieren que los extractos de soja favorecen la actividad antinflamatoria y pueden proteger el sistema fibrinolítico.

Hall WL et al, 2008 [Puntuación escala Jadad: 4]

En este estudio realizado sobre 22 mujeres postmenopáusicas a las que se les administró una dosis de 200 mg soja, se observó que el flujo braquial mediado por vasodilatación endotelial aumentó con la toma de isoflavonas frente al grupo control, lo que sugiere que las isoflavonas circulantes aumentan la producción de NO (Oxido nítrico) del endotelio (incluyendo la producción ante situaciones de estrés), tras seis horas de la ingesta. Esto sugiere que un consumo de isoflavonas a lo largo del día para mantener elevados niveles circulantes de isoflavonas puede mejorar la función endotelial y si se mantiene este consumo a lo largo de los años, se podría prevenir la arterioesclerosis mediante la acción antinflamatoria y vasodilatadora del NO.

En resumen hemos encontrado 24 trabajos en los que se observa una reducción del número, frecuencia e intensidad de los sofocos, además de tres metanálisis sobre un total de 34 ECAs, que también reflejan este resultado. Por otra parte hay 21 trabajos en los que no se encuentran efectos significativos sobre estos síntomas.

En cuanto a los efectos sobre las hormonas sexuales, solo hay un trabajo en el que se observan modificaciones sobre éstas aunque poco significativas.

En dos trabajos se observan efectos favorables sobre la hipertensión.

En cuatro estudios se indican modificaciones de la concentración del colesterol plasmático, relacionadas con la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, mientras que sólo en uno no se observa efecto significativo.

Por lo que respecta al metabolismo de la insulina, se encuentran efectos favorables en cuatro artículos (reducción de los niveles de glucemia en ayunas y reducción de la resistencia a la insulina).

Y por último se observa un efecto favorable en la vasodilatación endotelial en cuatro artículos

## TABLAS DE METANÁLISIS CONSULTADOS

Hooper, L.J.J. Ryder, M.S. Kurzer, J.W. Lampe, M.J. Messina, W.R. Phipps and A. Cassidy. Effects of soy protein and isoflavonoides on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):423-40. Epub 2009 Mar 19.

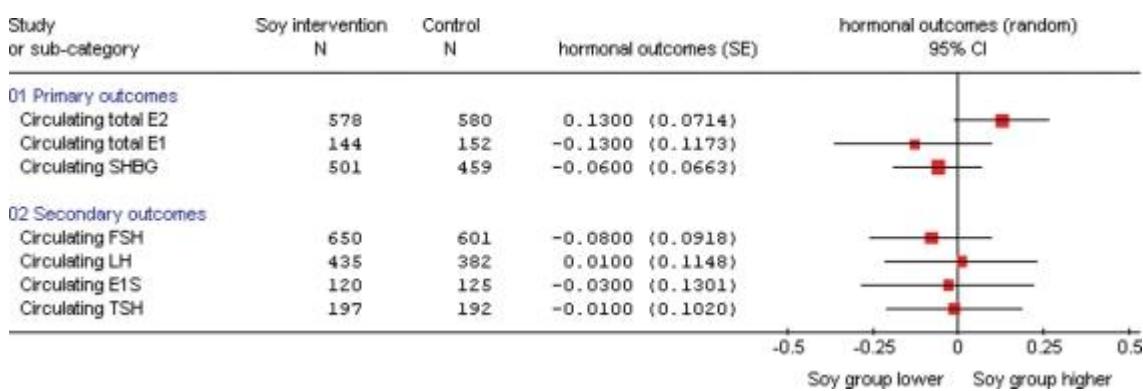


FIGURA 1: Efectos de la soja y las isoflavonas sobre las hormonas circulantes en mujeres postmenopáusicas (se presentan todos los resultados en los que han contribuido al menos cuatro estudios) Análisis de la desviación estándar (SMD)

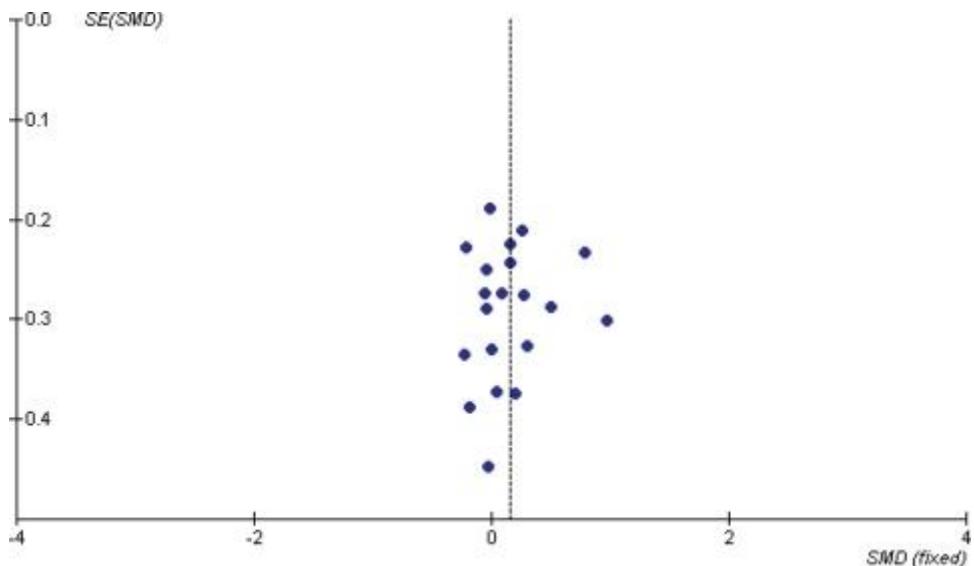


FIGURA 2: Nube de puntos resultado de los estudios incluidos sobre el efecto de las proteínas de la soja y las isoflavonas sobre el Estradiol circulante mujeres postmenopáusicas (E2, pmol/l)

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaïdis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–2071

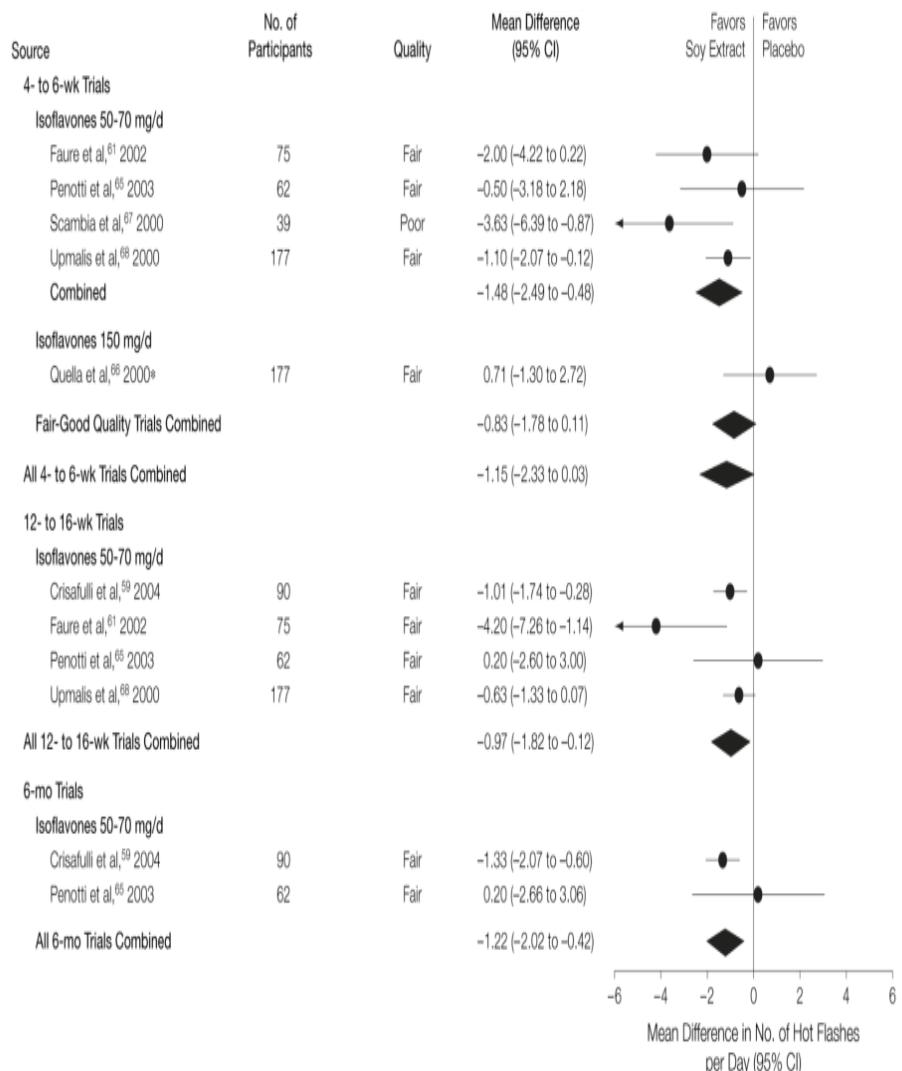


FIGURA 3: Efecto de las isoflavonas sobre el número de sofocos diarios

Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soya protein containing isoflavones on the lipid profile. Am J Clin Nutr. 2005;81:397-408.

**TABLE 2**  
Pooled estimates of treatment effect on the lipid profile

Variables	No. of comparisons	Sample size	Net change (95% CI)	Percentage change	P	Test of heterogeneity P
	n	n	mmol/L	%		
Total cholesterol	34	1833	-0.22 (-0.29, -0.16)	-3.77	<0.0001	0.29
HDL cholesterol	33	1788	0.04 (0.00, 0.07)	3.03	0.04	0.0081
LDL cholesterol	33	1749	-0.21 (-0.30, -0.13)	-5.25	<0.0001	0.011
Triglyceride	33	1788	-0.10 (-0.16, -0.05)	-7.27	0.0004	0.75

FIGURA 4: Conjunto de efectos del tratamiento sobre el perfil lipídico

**TABLE 3**  
Pooled estimates of treatment effect on triglyceride in subgroups of trials defined according to participant characteristics and study design features<sup>a</sup>

Variables	No. of trials	Sample size	Net change (95% CI)	P	Test of heterogeneity P
	n	n	mmol/L		
Sex					
Male	7	263	0.02 (-0.19, 0.24)	0.8	0.71
Female	15	791	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.2	0.91
Initial lipid					
Normal	16	1096	-0.09 (-0.16, -0.03)	0.007	0.89
High	27	1506	-0.09 (-0.16, -0.03)	0.006	0.4
Menopausal status					
Pre- or perimenopausal	6	346	-0.05 (-0.17, 0.07)	0.4	0.3
Postmenopausal	9	443	-0.07 (-0.20, 0.07)	0.3	0.99
Postmenopausal + high lipid	6	307	-0.08 (-0.27, 0.10)	0.4	0.95
Diet					
Usual	13	993	-0.09 (-0.16, -0.02)	0.01	0.84
Low-fat	29	1551	-0.10 (-0.17, -0.03)	0.003	0.45
Initial lipid + diet					
Normal + usual	11	832	-0.10 (-0.18, -0.02)	0.01	0.94
High + usual	5	246	-0.07 (-0.23, 0.09)	0.4	0.32
High + low-fat	34	1305	-0.11 (-0.18, -0.03)	0.004	0.43
Isoflavone concentration in soy protein (mg/d)					
<40	6	358	-0.22 (-0.39, -0.05)	0.01	0.87
40-80	13	611	-0.06 (-0.15, 0.03)	0.2	1
>80	11	676	-0.13 (-0.21, -0.05)	0.002	0.16
Duration (wk)					
<6	8	364	-0.13 (-0.23, -0.03)	0.01	0.1
6-12	25	1447	-0.08 (-0.16, 0.00)	0.04	0.98
>12	12	720	-0.07 (-0.15, 0.02)	0.12	0.37
ISP+ vs casein	27	1501	-0.08 (-0.15, -0.02)	0.01	0.95
ISP+ vs ISP-	8	440	-0.07 (-0.19, 0.05)	0.2	0.83
Tablets containing extracted soy Isoflavones	3	135	0.14 (-0.11, 0.38)	0.3	0.5
ISP- vs control	3	128	-0.12 (-0.29, 0.06)	0.2	0.78

<sup>a</sup> ISP+, soy protein containing Isoflavones; ISP-, Isoflavone-depleted soy protein.

FIGURA 5: Conjunto de efectos del tratamiento sobre los Triglicéridos en los subgrupos definidos por las características del diseño y de los participantes en el estudio

Zhuo XG, Melissa KM, Watanabe S. Soya isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr.* 2004;134:2395-400.

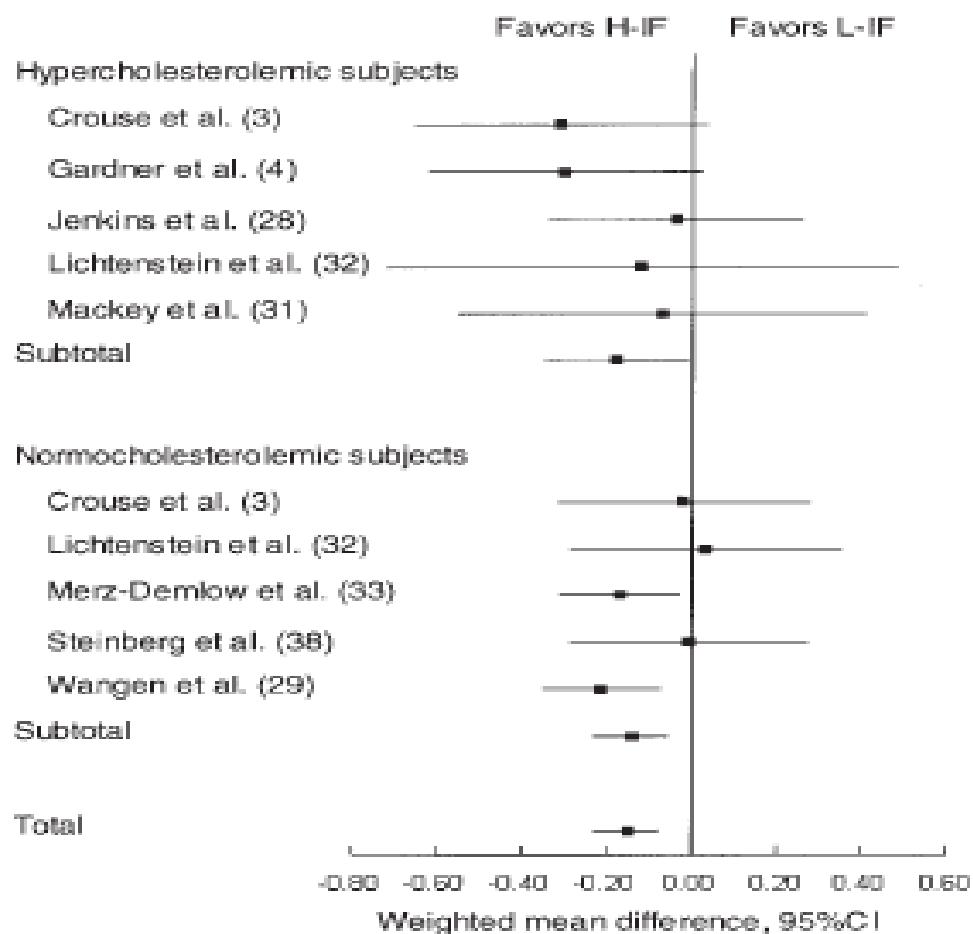


FIGURA 6: Diferencia de media ponderada entre las concentraciones finales de LDL-C entre grupos (ingesta de altas o bajas dosis de isoflavonas), para 10 comparaciones en 8 ECAs. Se calculo restando la concentración final plasmática de LDL-C entre ambos grupos. Las líneas corresponden al Intervalo de confianza del 95%

## 5. Discusión y conclusiones:

Al comparar los estudios nos hemos encontrado con diversas dificultades debidas, entre otras causas, a la diversa gama de preparados que se utilizan, al diferente tamaño de las muestras de estudio, a la heterogénea duración de los estudios y a la gran variabilidad en las dosis administradas. También resulta complicada la cuantificación de las cantidades de isoflavonas por la variabilidad de las concentraciones de éstas y la diversidad en la composición de isoflavonas de cada una de las dietas.

En muchos casos hay que tener en cuenta que las diferencias en la región de cultivo, el clima, el almacenamiento o la manufacturación, pueden tener diversos efectos en el producto final. También son factores importantes la biodisponibilidad, la acción de bacterias intestinales y los antibióticos, la capacidad de producir equol (presente en el 30% de la población) por la metabolización intestinal de daidzeína, el tiempo de exposición e incluso el momento en que ésta se produce.

Como ya se mencionó en la Metodología, el escaso numero de artículos que cumplieron con los parámetros de calidad establecidos y posiblemente porque el periodo de búsqueda es de solo cinco años (2007-2012), obligó a ampliar la bibliografía con los artículos extraídos de dos revisiones bibliográficas en español (Juliá M et al, 2008 y Beltrán Montalbán E et al, 2009). Teniendo en cuenta la fecha de publicación (2002-2006) y su presentación, muchos sólo se encontraron en forma de resumen y no eran suficientemente informativos, por lo que únicamente se incluyen los que figuran dentro de sus revisiones respectivas en el apartado Resultados y en las tablas anexas.

Debido a esta circunstancia, escaso numero de artículos y heterogeneidad de los estudios (diversos temas) no es posible realizar un metanálisis, pero como se han encontrado varios de estos estudios en la revisión, los utilizaremos como referencia para las conclusiones (Figuras 1-6).

Otro problema detectado es que muchos de los ensayos clínicos revisados no superan la puntuación mínima en la escala Jadad, a pesar de que el diseño parece adecuado, pero es frecuente que no se publique el sistema de cegamiento, ni la asignación al azar, lo que ha provocado la exclusión de muchos artículos en principio interesantes.

Algunos estudios son de muy corta duración (<30 días: Chanteranne B et al, 2008; Piazza C et al, 2007; Bolca S et al, 2007; Hall WL et al, 2008) por lo que sus resultados no se pueden extrapolar a un plazo más largo, ahora bien, teniendo en cuenta que en todos ellos los resultados son positivos respecto al efecto de las isoflavonas sobre diversos factores relacionados con los síntomas vasomotores, induce a pensar que en estudios de mayor duración los resultados no serían divergentes.

Aunque el diseño de todos los estudios incluidos presenta un aceptable grado de calidad, no dejan de identificarse en algunos casos problemas de tipo metodológico: el número de pacientes incluidas en muchos de ellos es relativamente pequeño, menos de 30 sujetos en cada grupo (Piazza et al, 2007; Cheng et al, 2007; Fuchs, et al, 2007; Hall WL et al, 2008; Pop E et al, 2008; Chanteranne et al, 2008), lo que limita el poder estadístico del estudio y por tanto, la fiabilidad de los resultados.

Únicamente en 9 ensayos revisados se evaluó la adherencia al tratamiento mediante determinaciones urinarias de los metabolitos de las isoflavonas o de sus niveles en plasma.

Un problema frecuente fue la tasa de abandonos (no muy alta, inferior al 10%), si bien su efecto queda atenuado mediante el análisis por intención de tratar.

Otro factor que dificulta la comparación entre estudios radica en las diversas formas de recoger síntomas vegetativos. En cinco ensayos utilizaron como medida el recuento numérico de sofocos, junto a una valoración de la intensidad de los mismos y en uno de ellos se utiliza el índice de Kupperman (Petri Nahas et al, 2007).

La mayoría de los ensayos ofrecen resultados positivos. Aunque teniendo en cuenta el limitado numero de ensayos clínicos encontrados en nuestra búsqueda, apoyaremos esta conclusión en varios metanálisis.

En el trabajo de Hooper L et al. (2009) se analizaron 47 estudios clínicos realizados en mujeres mayores de 16 años de edad antes y después de la menopausia, sin enfermedad grave, que no estuvieran embarazadas ni en periodo de lactancia. Las dosis de isoflavonas administradas se calcularon en equivalentes de aglicona (los niveles de glucósidos se multiplicaron por 0,6). Se determinaron los niveles circulantes de estrona, estradiol, SHBG, FSH, LH, progesterona, hormonas tiroideas (T4, T3 o TSH), estrógenos y metabolitos urinarios estrogénicos e IGF-1; asimismo se constató la duración del ciclo menstrual y la de las fases lútea y folicular. El estudio concluye que el consumo de soja o isoflavonas no afecta a los niveles de estradiol, estrona ni SHBG, reduce los niveles de FSH y LH significativamente en mujeres premenopáusicas ( $p = 0,01$  y  $0,05$  respectivamente) y produce un incremento de la duración del ciclo menstrual. En las mujeres postmenopáusicas, no hubo efectos sobre los niveles plasmáticos de estrona, estradiol, SHBG, FSH o LH. Estos datos concuerdan con la idea de que, en las mujeres, la mayoría de los efectos de las isoflavonas son ejercidos sobre el eje hipotálamo–hipófiso–gonadal. Los resultados no permiten apoyar ni desmentir la influencia de las isoflavonas sobre los síntomas vegetativos, ya que no se investigaron en este trabajo, pero si que indica un efecto real de las isoflavonas.

Un metanálisis con fecha anterior a nuestro periodo de estudio (Nelson HD et al, 2006) encuentra, en 6 ensayos clínicos evaluables, una mejoría moderada pero significativa

en los sofocos, con una reducción de 1,22 episodios diarios, tras 6 meses de tratamiento, en las mujeres que tomaron isoflavonas de soja frente al uso de placebo.

Similares resultados ofrece el metanálisis de Howes et al. (2006) de 12 ensayos clínicos realizados con isoflavonas de soja, también con efectos significativos en la reducción de sofocos/día respecto al placebo.

Y aunque a la vista de los metanálisis citados parece quedar claramente demostrada la eficacia de las isoflavonas de la soja, cabe preguntarse porqué estudios con un nivel de calidad mediano-alto y con un diseño adecuado, ofrecen resultados tan heterogéneos. O, dicho con otras palabras, qué factores pueden influir en el efecto de las isoflavonas, condicionando su eficacia en un ensayo dado.

En un trabajo de revisión llevado a cabo por Messina M et al. (2003), los autores hacen una aproximación a los factores críticos que pueden influir en la respuesta a las isoflavonas. En dicha revisión encuentran una relación significativa entre la frecuencia de sofocos al inicio del ensayo y la respuesta al tratamiento, de modo que cuanto mayor es el número de sofocos, mayor resulta la reducción porcentual de los mismos ( $p<0,01$ ), sugiriendo que el tratamiento con isoflavonas puede ser efectivo sólo cuando el número de sofocos diario experimentado por la paciente es relativamente elevado.

Algo similar encuentran Howes LG et al. (2008) en su revisión, en la que utilizando un análisis de regresión ponderado, el número de sofocos resultó ser un predictor de la respuesta a las isoflavonas, de modo que los autores estiman que por debajo de 6 sofocos al día puede esperarse una respuesta escasa o nula, mientras que en pacientes con 10 o más sofocos diarios podría haber una reducción del número de sofocos del 20% o mayor ( $p<0,001$ ).

También es muy importante la cuestión de la composición exacta y las dosis de los preparados de isoflavonas administrados a las pacientes en los distintos ensayos, así como la duración de los ensayos. Muy probablemente éstas sean las claves por las que los resultados obtenidos son tan divergentes. Quizá también influya la época del año, particularmente en los estudios más cortos, ya que la frecuencia de los sofocos aumentaría probablemente en las épocas cálidas

Las isoflavonas son un grupo de compuestos con una estructura química común, pero con muy diverso grado de afinidad por los receptores estrogénicos, así como con diferente potencia estrogénica relativa y distinta metabolización, destacando singularmente los efectos del equol (metabolito de la daidzeína). Estos efectos tan importantes se estudian ampliamente en los ensayos incluidos (Chanteranne B et al, 2008; Bolca S et al, 2007; Welty F Ket al, 2007 (A y B); Pop E et al, 2008), así como la importancia de determinar qué mujeres son capaces de producir este metabolito y cuáles no (en relación con el genotipo y la dieta), así como la relevancia de esta producción en la efectividad de las isoflavonas, siendo tan importante que podría

explicar las divergencias de muchos de los estudios realizados que no han tenido en cuenta la producción de equol.

Así mismo, en algunos estudios dietéticos, se ha tenido en cuenta la matriz de presentación (galletas, barritas) para ver cual favorecía más la absorción de isoflavonas y/o la producción de equol. Este interés se debe a que, por ejemplo, la presencia de fibra puede afectar a la flora microbiana intestinal, responsable de las transformaciones de las isoflavonas en su agliconas, que es la forma en que se absorben, así como a la metabolización de la daidzeína en equol.

En los estudios que han comparado los efectos de la ingesta de judías de soja entera frente a las isoflavonas o proteínas de soja (Welty F K et al, 2007; Azadbakht L et al, 2007), se ha visto que resulta más efectiva la judía de soja entera, lo que parece señalar que los efectos de ésta pueden ser debidos a componentes de la soja que aún no se han estudiado.

En ningún estudio se destaca la aparición de efectos adversos importantes, sólo en algún caso aparecieron intolerancias o alergias a la soja de tipo individual. En varios estudios se descartó la aparición de efectos negativos sobre el endometrio y la apoptosis (relacionada con el cáncer de mama) que eran los posibles efectos negativos que se habían mencionado en la literatura, incluso utilizando dosis diez veces mayores de las que son normales en los suplementos dietéticos usados habitualmente.

Si nos centramos en los puntos más relevantes con respecto a los cuales hemos clasificado los estudios, podríamos indicar las siguientes conclusiones, relacionadas con su relevancia y aplicabilidad práctica:

#### Mecanismo de acción

Las isoflavonas pueden considerarse como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos.

Tienen una potente actividad antioxidante.

Poseen actividad inhibidora enzimática sobre:

- Enzimas implicadas en el metabolismo hormonal.
- Enzimas implicadas en el inicio/desarrollo de procesos cancerosos.
- Enzimas implicadas en la producción de mediadores de la inflamación.
- Enzimas implicadas en el metabolismo del colesterol.

Otras acciones: incremento en la producción de óxido nítrico, disminución del calcio intracelular, aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina e inhibición de la unión del tromboxano A2 a su receptor plaquetario.

El conjunto de estas acciones, si bien algunas son discretas, podría conferirles un amplio perfil de actividad farmacológica.

### Síntomas vasomotores

La evidencia disponible señala que las isoflavonas mejoran moderadamente los síntomas vasomotores, especialmente en mujeres con un mayor número de sofocos.

Se sugiere que la dosis adecuada de isoflavonas estaría entre 40-80 mg/día, con un contenido mínimo de genisteína de 15 mg.

### Sistema cardiovascular

Producen moderada disminución en las concentraciones plasmáticas de cLDL, especialmente en pacientes hipercolesterolémicos.

Tienen acción antioxidante.

Actúan favorablemente sobre diversos parámetros de riesgo cardiovascular (insulinemia, resistencia a la insulina, entre otros), sin efectos deletéreos conocidos en la coagulación.

Desde el punto de vista práctico cabe destacar que en algunos de los artículos revisados, se estudia la relación entre la concentración de isoflavonas en heces y/u orina con la concentración plasmática de éstas, existiendo una muy buena correlación, con lo que se aporta un método fácil y rápido para valorar los niveles de isoflavonas en los pacientes para futuros estudios.

Algunas diferencias individuales, como la capacidad de producir equol, deberían estudiarse mas a fondo, sobre todo para poder recomendar el uso de isoflavonas a aquellas personas en las que puedan ser mas efectivas, así como los factores que permiten que se forme equol a nivel intestinal, para poder aplicar este tratamiento, una vez estimulada su producción, también a las mujeres que no producen equol en cantidad suficiente de forma natural.

Las conclusiones finales que se desprenden de este trabajo son:

1.- Los tratamientos con isoflavonas de soja, sobre todo con judías de soja completas, presentan una eficacia variable, pero superior a otros preparados de soja en el control de los síntomas vasomotores, aunque ésta depende mucho de cada individuo, de la dosis administrada y de los efectos perseguidos.

2.- Las isoflavonas son unos sustitutos válidos de los tratamientos con estrógenos exógenos, ya que, aunque los efectos son menores, son mucho más seguros ya que provocan menos reacciones indeseables y presentan menor riesgo de producir enfermedades graves como cáncer de mama o trombo embolismos.

Otras posibles investigaciones futuras interesantes que se desprenden de este trabajo podrían ser:

- Estudiar otros componentes activos de la soja

- Determinar qué bacterias y/o factores dietéticos favorecen la producción de equol
- Observar la influencia o no de las épocas del año sobre los síntomas secundarios de la menopausia (calor/frio)
- Establecer la relación entre un elevado numero de sofocos y una mayor efectividad de los tratamientos

## 6. Referencias bibliográficas:

1. Adams NR. Detection of the effects of phytoestrogens on sheep and cattle. *J Anim Sci* 1995;73:1509–1515.
2. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann. Med* 1997;29:95–120.
3. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22:1667–1673.
4. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22:1667–1673.
5. An JP, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001;276:17808–17814
6. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1347S–53S.
7. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;333: 276–82.
8. Axelson M, Sjovall J, Gustafsson BE, Setchell KD. Soya—a Dietary source of the non-steroidal estrogen equol in man and animals. *J Endocrinol* 1984;102:49–56.
9. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmaill-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:1292– 4.
10. Azadbakht, L; Kimiagar, M; Mehrabi, Y; Esmaillzadeh, A; Padyab, M; Hu, FB; Willett, WC. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized crossover study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Mar;85(3):735-41
11. Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kupelnick B, Tatsioni A, Sun Y, Devine D, Lau J. Effects of soy on health outcomes. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2005;126:1–8.
12. Balk JL, Whiteside DA, Naus G, De Ferrari E, Roberts JM. A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J Soc Gynecol Investig* 2002; 9: 238-42. ASB.
13. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev.* 1990;12:1-15.
14. Beltrán Montalbán, E; Navarro Moll, MC. El uso de las isoflavonas para el alivio de los síntomas vegetativos de la menopausia: una revisión de las evidencias. *Rev. fitoter* 2009; 9(2):101-113,
15. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust Vet J* 1946;22:2–12.
16. Bolca, S; Possemiers, S; Herregat, A; Huybrechts, I; Heyerick, A; De Vriese, S; Verbruggen, M; Depypere, H; De Keukeleire, D; Bracke, M; De Henauw, S; Verstraete, W; Van de Wiele, T. Microbial and dietary factors are associated with the equol

- producer phenotype in healthy postmenopausal women. *J Nutr.* 2007 Oct;137(10):2242-6.
17. Bu LH, Lephart ED. Effects of dietary phytoestrogens on core body temperature during the estrous cycle and pregnancy. *Brain Res Bull* 2005; 65: 219-23.
  18. Buist DS, Newton KM, Miglioretti DL, Beverly K, Connelly MT, Andrade SE, Hartsfield CL, Wei F, Chan KA, et al. Hormone therapy prescribing patterns in the United States. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1042-50.
  19. Cankurtaran M, Halil M, Yavuz BB, Dagli N, Oyan B, Ariogul S. Prevalence and correlates of metabolic syndrome (MS) in older adults. *Arch Gerondol Geriatr* 2006;42:35- 45.
  20. Cassidy A, de Pascual Teresa S, Rimbach G. Molecular mechanisms by which dietary isoflavones potentially prevent atherosclerosis. *Expert Rev Mol Med.* 2003;5:1-15.
  21. Chanteranne, B; Branca, F; Kaardinal, A; Wahala, K; Braesco, V; Ladroite, P; Brouns, F; Coxam, V..Food matrix and isoflavones bioavailability in early post-menopausal women: a European clinical study. *Clin Interv Aging.* 2008;3(4):711-8
  22. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468-73
  23. Colacurci N, Chiàntera A, Fornaro F, De Vovellis V, Manzella D, Arciello A, et al. Effects of soya isoflavones on endothelial function in healthy postmenopausal women. *Menopause.* 2005;12:299-307.
  24. Crisafulli A, Altavilla D, Marini H, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *Menopause* 2005;12:186 -92.
  25. Crouse JR III, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999;159:2070-6.
  26. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Bavieri G, et al. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flushes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007; 14: 648-55 ASB.
  27. Das UN. Is metabolic syndrome an inflammatory condition? *Exp Biol Med* 2002;227:989 -97.
  28. Day AJ, DuPont MS, Ridley S, Rhodes M, Rhodes MJ, Morgan MR, Williamson G. Deglycosylation of flavonoid and isoflavonoid glycosides by human small intestine and liver beta-glucosidase activity. *FEBS Lett.* 1998;436:71-5.
  29. De Kleijn MJ, Van der Schouw YT, Wilson PWF, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal U.S. women: The Framingham Study. *J Nutr.* 2002;132: 276-82.
  30. Duffy R, Wiseman H, File SE. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 2003; 75: 721-9. ASB.
  31. Erberich LC, Alcantara VM, Picheth G, Scartezini M. Hormone replacement therapy in postmenopausal women and its effects on plasma lipid levels. *Clin Chem Lab Med* 2002;40:446 -51
  32. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education

- Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486-2497.
33. Faure ED, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Menopause* 2002; 9: 329-34. ASB.
  34. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
  35. Franke AA, Halm BM, Kakazu K, Li X, Custer L. Phytoestrogenic isoflavonoids in epidemiologic and clinical research. *Drug Testing and Analysis*. 2009;1:14-21.
  36. Franke AA, Halm BM, Kakazu K, Li X. Metabolism, Bioavailability, and Analysis of Dietary Isoflavones. In: Fraga C, editor. *Plant Phenolics and Human Health: Biochemistry, Nutrition, and Pharmacology*. Wiley & Sons; 2009.
  37. Franke AA; Hebshi SM; Pagano, I; Kono N; Mack, W J; Hodis HN. Urine accurately reflects circulating isoflavonoids and ascertains compliance during soy intervention. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010 Jul;19(7):1775-83
  38. Fuchs, D; Vafeiadou, K; Hall, W L; Daniel, H; Williams, C M; Schroot, J H; Wenzel, U. Proteomic biomarkers of peripheral blood mononuclear cells obtained from postmenopausal women undergoing an intervention with soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*. 2007 Nov;86(5):1369-75.
  39. G.G. Kuiper, B. Carlson, K. Grandien, E. Enmark, J. Hagglad, S. Nilsson, J.A. Gustafsson, Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta, *Endocrinology* 138 (1997) 863-870
  40. Gallo D, Zannoni GF, Apollonio P, Martinelli E, Ferlini C, Passetti G, Riva A, Morazzoni P, Bombardelli E, Scambia G. Characterization of the pharmacologic profile of a standardized soy extract in the ovariectomized rat model of menopause: effects on bone, uterus, and lipid profile. *Menopause* 2005;12:589-600.
  41. Hall, W L; Formanuik, N L; Harnpanich, D; Cheung, M; Talbot, D; Chowienczyk, PJ; Sanders, T. A meal enriched with soy isoflavones increases nitric oxide-mediated vasodilation in healthy postmenopausal women. *J Nutr*. 2008 Jul;138(7):1288-92
  42. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, et al. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4017-4024.
  43. Hollenberg NK. Genetic versus environmental etiology of the metabolic syndrome among male and female twins. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:178
  44. Hooper, J.J. Ryder, M.S. Kurzer, J.W. Lampe, M.J. Messina, W.R. Phipps and A. Cassidy. Effects of soy protein and isoflavonoids on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009 Jul-Aug;15(4):423-40. Epub 2009 Mar 19.
  45. Howard AN, Gresham GA, Jones D, Jennings IW. The prevention of rabbit atherosclerosis by soya bean meal. *J Atheroscler Res*. 1965; 5: 330-7.
  46. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:211
  47. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58:3833-3838

48. Huang HY, Yang HP, Yang HT, Yang TC, Shieh MJ, Huang SY. One-year soy isoflavone supplementation prevents early postmenopausal bone loss but without a dose-dependent effect. *J Nutr Biochem* 2006;17:509–517.
49. Huntley AL. Soy for the treatment of perimenopausal symptoms- a systematic review. *Maturitas*. 2004;47:1-9.
50. Jadad A, Moore A, Carroll JM, Jenkinson C, Reynolds JM, Gavaghan DJ, McQuay HJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clinical Trials* 1996; 17: 1-12.
51. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick E, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soya phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2002;25:1709-14.
52. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson CJ, et al. Effects of high- and low isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;76:365–72.
53. Juliá, MD; Ferrer, J; Allué, J; Bachiller, LI,; Beltrán, E; Cancelo, MJ; Castelo-Branco, C; Durán, M; Forteza, As; Haya, J; Mendoza, N; Menéndez, C; Navarro, C; Palacios, S; Quereda, F; Sánchez-Borrego, R; Villero, J. Posicionamiento de la asociación española para el estudio de la menopausia sobre el uso clínico de las isoflavonas en el climaterio. *Prog Obstet Ginecol*. 2008;51:146-61. -vol.51 nº 03
54. Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM, Gordon T. Menopause and risk of cardiovascular disease: the Framingham study. *Ann Intern Med*. 1976;85:447–52
55. Kim JI, Kim JC, Kang MJ, Lee MS, Kim JJ, Cha IJ. Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Eur J Clin Nutr* 2005;59:456–8.
56. Krebs EE. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a review. *Obstet Gynecol*. 2004;104:824-36.
57. Kronenberg F. Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2002;137:805-13.
58. Kuiper G, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Hagglad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863–870.
59. Lacey M, Bohday J, Fonseka SM, Ullah AI, Whitehead SA. Dose–response effects of phytoestrogens on the activity and expression of 3beta-hydroxysteroid dehydrogenase and aromatase in human granulosa-luteal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005;96:279–286.
60. Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM, Slavin JL. Urinary equol excretion with a soy challenge: influence of habitual diet. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1998;217:335–9.
61. Lau DC, Yan H, Dhillon B. Metabolic syndrome: a marker of patients at high cardiovascular risk. *Can J Cardiol* 2006;22:85B–90B.
62. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2008;27:57–64.
63. Mann GE, Rowlands DJ, Li FY, de Winter P, Siow RC. Activation of endothelial nitric oxide synthase by dietary isoflavones: role of NO in Nrf2-mediated antioxidant gene expression. *Cardiovasc Res*. 2007;75: 261–74.

64. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N et al. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:839–847.
65. McFarlane GT, Cumming JH. The colonic flora, fermentation, and large bowel digestive function. New York, NY: Raven Press, 1991:51–93.
66. McVeigh BL, Dillingham BL, Lampe JW, Duncan AM. Effect of soy protein varying in isoflavone content on serum lipids in healthy young men. *Am J Clin Nutr* 2006;83:244 – 51.
67. Merz-Demlow BE, Duncan AM, Wangen KE, et al. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000;1:1462–9.
68. Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food* 2003;6:1.
69. Messina M. The safety and benefits of soybean isoflavones. A natural alternative to conventional hormone therapy? *Menopause* 2007;14:958
70. Miltyk W, Craciunescu CN, Fischer L, Jeffcoat RA, Koch MA, et al. Lack of significant genotoxicity of purified soy isoflavones (genistein, daidzein, and glycinein) in 20 patients with prostate cancer. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:875–882.
71. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol.* 2001;153:790–3.
72. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaïdis C, Walker M, Humphrey L. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295:2057–2071
73. Newton KM, Buist DS, Hartsfield CL, Andrade SE, Wei F, Connelly MT, Chan KA. Hormone therapy initiation after the Women's Health Initiative. *Menopause.* 2008;15:487–93.
74. Penotti M, Fabio E, Modena AB, Rinaldi M, Omodei U, Vigano P. Effect of soy-derived isoflavones on hot flushes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil Steril.* 2003; 79: 1112-7. ASB.
75. Petri Nahas E, Nahas Neto J, De Luca L, Traiman P, Pontes A, Dalben I. Benefits of soy germ isoflavones in postmenopausal women with contraindication for conventional hormone replacement therapy. *Maturitas* 2004; 48: 372-80. ASB.
76. Petri Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira MLCS, Dias R. ASB. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomised, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58: 249-58. ASB.
77. Piazza, C; Privitera, MG; Melilli, B; Incognito, T; Marano, MR; Roxas, MA; Drago, F. Influence of inulin on plasma isoflavone concentrations in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep;86(3):775-80
78. Pike ACW, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O, Ljunggren J, Gustafsson JK, Carlquist M. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999;18:4608–4616.

79. Pop, EA; Fischer, LM; Coan, AD; Gitzinger, M; Nakamura, J; Zeisel, SH. Effects of a high daily dose of soy isoflavones on DNA damage, apoptosis, and estrogenic outcomes in healthy postmenopausal women: a phase I clinical trial. *Menopause*. 2008 Jul-Aug;15(4 Pt 1):684-92.
80. Record IR, Jannes M, Dreosti IE, King RA. Induction of micronucleus formation in mouse splenocytes by the soy isoflavone genistein in vitro but not in vivo. *Food Chem Toxicol* 1995;33:919-922.
81. Rice S, Mason HD, Whitehead SA. Phytoestrogens and their low dose combinations inhibit mRNA expression and activity of aromatase in human granulosa-luteal cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2006; 101:216-225
82. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-33.
83. Rowland I, Faughnan M, Hoey L, Wa"ha" la" K, Williamson G, Cassidy A. Bioavailability of phyto-estrogens. *Br J Nutr*. 2003;89:S45-58.
84. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TAB, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer*. 2000;36:27-32.
85. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation*. 2006;113:1034-44.
86. Sacks FM, Lichtenstein AH, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton PM, Winston MC. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the American heart association nutrition committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26:1689-1692.
87. Scalbert A, Morand C, Manach C, Re'me'sy C. Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed Pharmacother*. 2002;56:276-82.
88. Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1072-1079.
89. Setchell KD, Cole SJ. Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. *J Nutr* 2006;136:2188-2193.
90. Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, Dresser BL, Tarr MJ. Dietary estrogens—a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology* 1987;93:225-233
91. Setchell, A. Cassidy, Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health, *J. Nutr.* 129 (1999) 758S-767S
92. Shao ZM, Shen ZZ, Fontana JA, Barsky SH. Genistein's "ER-dependent and independent" actions are mediated through ER pathways in ER-positive breast carcinoma cell lines. *Anticancer Res* 2000;20 (4):2409-16.
93. Sirtori CR, Lovati MR. Soy proteins and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2001;3:47-53.

94. Sirtori CR. Risks and benefits of soy phytoestrogens in cardiovascular diseases, cancer, climacteric symptoms and osteoporosis. *Drug Saf* 2001;24:665–682.
95. Squadrito F, Altavilla D, Morabito N, Crisafulli A, D'Anna R, Corrado F, et al. The effect of phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentrations, endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilatation in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2002;163:339-47.
96. Steinberg FM, Guthrie NL, Villalba AC, Kumar K, Murray MJ. Soy protein with isoflavones has favorable effects on endothelial function that are independent of lipid and antioxidant effects in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003;78:123–30.
97. Sturdee DW. The menopausal hot flush: anything new? *Maturitas*. 2008; 60:42–9.
98. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2223-2235.
99. Van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CE, Bots ML, Peeters PH, van Staveren WA, Lamberts SW, Grobbee DE. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1316–22.
100. von Post-Skagegard M, Vessby B, Karlstrom B. Glucose and insulin responses in healthy women after intake of composite meals containing cod-, milk-, and soy protein. *Eur J Clin Nutr* 2006 Feb 15. Epub ahead of print.
101. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001;73:225–31.
102. Wei F, Miglioretti DL, Connelly MT, Andrade SE, Newton KM, Hartsfield CL, Chan KA, Buist DS. Changes in women's use of hormones after the Women's Health Initiative estrogen and progestin trial by race, education, and income. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2005;35:106–12.
103. Welty, FK; Lee, KS; Lew, N S; Zhou, JR. Effect of soy nuts on blood pressure and lipid levels in hypertensive, prehypertensive, and normotensive postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2007 May 28;167(10):1060-7 (A)
104. Welty, FK; Lee, KS; Lew, NS; Nasca, M; Zhou, JR. The association between soy nut consumption and decreased menopausal symptoms. *J Womens Health (Larchmt)*. 2007 Apr;16(3):361-9.(B)
105. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina M, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006; 13:831–839.
106. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA*. 2002;288:321–3.
107. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr*. 1995;125:2307–15
108. Yamashita Y, Kawada S, Nakano H. Induction of mammalian topoisomerase II dependent DNA cleavage by nonintercalative flavonoids, genistein and orobol. *Biochem Pharmacol* 1990; 39:737–744.

109. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soya protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:397-408.
110. Zhuo XG, Melissa KM, Watanabe S. Soya isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr.* 2004;134:2395-400.

#### **ARTICULOS NO INCLUIDOS**

1. (A)Messina, M. A brief historical overview of the past two decades of soy and isoflavone research *J Nutr.* 2010 Jul; 140(7):1350S-4S. Epub 2010 May 19.
2. (B) Levis, S; Griebeler, ML; Griebeler ML. The role of soy foods in the treatment of menopausal symptoms. *J Nutr.* 2010 Dec;140(12):2318S-2321S. Epub 2010 Nov 3.
3. (C)Mateos-Aparicio, I; Redondo Cuenca, A; Villanueva-Suárez, M. J; Zapata-Revilla, M. A. Soybean, a promising health source. *Nutr. clín. diet. hosp;*23(4):305-312, jul. -ago. 2008..
4. (D)Beasley, J M; Schenk, J M; Ludman, E; Lampe, J W; Reed, S D; Grothaus, L; Newton, KM. Brief telephone intervention increases soy intake in peri- and postmenopausal US women: the Herbal Alternatives Trial (HALT) *J Am Diet Assoc.* 2010 Aug; 110(8):1189-97
5. (E)Palacios, S; Forteza, A; Martín Malavé, F; Sánchez Borrego, R; Vázquez, F. Abordaje, diagnóstico y enfoques terapéuticos de los síntomas vasomotores. *Prog. obstet. ginecol.* (Ed. impr.); 53(5):169-173, may.2010.
6. (F)Low, Y; Dunning, AM; Dowsett, M; Folkard, E; Doody, D; Taylor, J; Bhaniani, A; Luben, R; Khaw, KT; Wareham, N J; Bingham, S A. Phytoestrogen exposure is associated with circulating sex hormone levels in postmenopausal women and interact with ESR1 and NR1I2 gene variants. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 May;16(5):1009-16.
7. (G)Teas, J; Hurley, T G; Hebert, JR; Franke, AA; Sepkovic, DW; Kurzer, MS. Dietary seaweed modifies estrogen and phytoestrogen metabolism in healthy postmenopausal women *J Nutr.* 2009 May;139(5):939-44. Epub 2009 Mar 25.
8. (H)García-Pérez, M. A; Pineda, B; Cano, A. Pérdida ósea posmenopásica: estudio del polimorfismo genético y efecto de la administración de fitoestrógenos sobre los marcadores de metabolismo óseo . *Patol. apar. locomot. Fund. Mapfre Med;*4(4):271-280, oct.-dic.2006.
9. (I)Gris Martínez, José M. Isoflavonas en mujeres menopáusicas. *Med. clín* (Ed. impr.);127(9):352-356, sep. 2006.
10. (J)Gutiérrez Martínez, MM; Riquelme Raya, R; Campos Martínez, AM; Lorite Garzón, C; Strivens Vilchez, H; Ruiz Rodríguez, C. Efectos de la soja en los síntomas vasomotores de la menopausia *Rev. Rol enferm;*29(6):416-422, jun.2006.
11. (K)Luis Román, D. A de; Aller, R; Sagrado, J. Efectos de la soja en la salud de la mujer menopáusica. *Rev. clín. esp.* (Ed. impr.);206(4):205-207, abr. 2006.
12. (L)Esteban-Altirribia, J. Isoflavonas y menopausia. *Clín. investig. ginecol. obstet.* (Ed. impr.);32(3):92-98, may.-jun. 2005

13. (LL)Luis Román, D. A de; Aller, R. Recomendaciones dietéticas tras la menopausia . Cienc. ginecol;9(6):345-353, nov.-dic. 2005.
14. (M)Berdonces, JL. Soja y fitoestrógenos. Rev. Rol enferm; 23(11):757-760, nov. 2000.
15. (N)Cohen, LA; Crespin, JS; Wolper, C; Zang, EA; Pittman, B; Zhao, Z; Holt, PR. Soy isoflavone intake and estrogen excretion patterns in young women: effect of probiotic administration In Vivo. 2007 May-Jun;21(3):507-12
16. (Ñ)Brandao, LC; Hachul, H; Bittencourt, LR; Baracat, EC; Tufik, S; D'Almeida, V. Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia. Biol Res. 2009;42(3):281-7. Epub 2009 Nov 2
17. (O)Sites, C K; Cooper, BC: Cooper BC; Toth, M J; Gastaldelli, A; Arabshahi, A; Barnes, S. Effect of a daily supplement of soy protein on body composition and insulin secretion in postmenopausal women. Fertil Steril. 2007 Dec;88(6):1609-17. Epub 2007 Apr 6
18. (P)Matvienko, OA; Alekel, DL; Genschel, U; Ritland, L; Van Loan, MD; Koehler, K J Appetitive hormones, but not isoflavone tablets, influence overall and central adiposity in healthy postmenopausal women. Menopause. 2010 May-Jun;17(3):594-601.
19. (Q)Christie, DR; Grant, J; Darnell, B E; Chapman, V R; Gastaldelli, A; Sites, C K Metabolic effects of soy supplementation in postmenopausal Caucasian and African American women: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Obstet Gynecol. 2010 Aug; 203(2):153.e1-9. Epub 2010 May 1.
20. (R)Charles, C; Yuskavage, J; Carlson, O; John, M; Tagalicud, AS; Maggio, M; Muller, DC; Egan, J; Basaria, S. Effects of high-dose isoflavones on metabolic and inflammatory markers in healthy postmenopausal women. Menopause. 2009 Mar-Apr;16(2):395-400.
21. (S)Liu, Z; Chen, Y; Ho, SC; Ho, YP; Woo, J Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes. Am J Clin Nutr. 2010 May;91(5):1394-401. Epub 2010 Mar 24.
22. (T)Trevisan, MC; Souza, JM; Pacheco de; Marucci, MF Influence of soy protein intake and weight training on the resting energy expenditure of postmenopausal women. Rev Assoc Med Bras. 2010 Sep-Oct;56(5):572-8PG: 572-8
23. (U)Alekel, DL; Van Loan, MD; Koehler, KJ; Hanson, LN; Stewart, JW; Hanson, KB; Kurzer, MS; Peterson, C. The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. The American journal of clinical nutrition; 2010 Jan PG - 218-30
24. (V)Weaver, C M; Martin, B R ; Jackson, G S; McCabe, G P; Nolan, J R; McCabe LD; Barnes, S; Reinwald, S; Boris, M E; Peacock, M; Antiresorptive effects of phytoestrogen supplements compared with estradiol or risedronate in postmenopausal women using (41)Ca methodology. J. Clin Endocrinol Metab. 2009 Oct; 94(10):3798-805. Epub 2009 Jul 7.
25. (X)Brink, E; Coxam, V; Robins, S; Wahala, K; Cassidy, A;Branca, F. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study Am J Clin Nutr. 2008 Mar;87(3):761-70.

26. (Y)Keramat, A; Patwardhan, B; Larijani, B; Chopra, A; Mithal, A; Chakravarty, D; Adibi, H; Khosravi, A. The assessment of osteoporosis risk factors in Iranian women compared with Indian women. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008 Feb 27;9:28
27. (Z)Evans, EM; Racette, SB; Van Pelt, RE; Peterson, LR; Villareal, DT. Effects of soy protein isolate and moderate exercise on bone turnover and bone mineral density in postmenopausal women. *Menopause.* 2007 May-Jun;14(3 Pt 1):481-8
28. (AA)Cheong, J M K; Martin, B R; Jackson, G S; Elmore, D; McCabe, G P; Nolan, J R; Barnes, S; Peacock, M; Weaver, C M. Soy isoflavones do not affect bone resorption in postmenopausal women: a dose-response study using a novel approach with  $^{41}\text{Ca}$ . *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):577-82. Epub 2006 Dec 5
29. (AB)Maskarinec, G; Verheus, M; Steinberg, FM; Amato, P; Cramer, MK; Lewis, RD; Murray, MJ; Young, RL; Wong, W W. Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr.* 2009 May;139(5):981-6. Epub 2009 Mar 25.
30. (AC)Verheus, M; van Gils, CH; Kreijkamp-Kaspers, S; Kok, L; Peeters, P; Grobbee, DE; van der Schouw, YT. Soy protein containing isoflavones and mammographic density in a randomized controlled trial in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Oct;17(10):2632-8.
31. (AD)Levis, S; Strickman-Stein, N; Doerge, R; Krischer, J. Design and baseline characteristics of the soy phytoestrogens as replacement estrogen (SPARE) study--a clinical trial of the effects of soy isoflavones in menopausal women. *Contemp Clin Trials.* 2010 Jul; 31(4):293-302. Epub 2010 Mar 15
32. (AE)Crist, BL; Alekel, DL; Ritland, LM; Hanson, LN; Genschel, U; Reddy, Manju B- Association of oxidative stress, iron, and centralized fat mass in healthy postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt).* 2009 Jun;18(6):795-801

**ANEXO I**

**TABLAS II, III, y IV:**

**TRABAJOS INCLUIDOS**