

Revisiones

ASSOCIATION BETWEEN SOY ISOFLAVONE INTAKE AND CHOLESTEROL LEVELS: EVIDENCE REVIEW

In the last few years, interest in soy isoflavones as cholesterol-reducing agents has increased enormously. However, to date, no solid recommendations have been made because the conclusions of research are not yet clear. This review aims to clarify the existing evidence on the effect of isoflavones on cholesterol. A search was performed in several electronic databases and all publications analyzing the effect of soy isoflavones on cardiovascular risk were selected, specifically the effect on lipid profile or cholesterol levels in the adult population. Nineteen publications were included in this review. Of these, four conclude that isoflavone intake reduces cholesterol while three show a certain hypocholesterolemic effect, but do not attribute this effect to isoflavones. The remaining articles show no significant effect on lipid profile. In conclusion, the currently available evidence is insufficient to recommend isoflavone intake for cholesterol reduction.

Key words: Isoflavones. Phytoestrogens. Genistein. Daidzein. Glycitein. Soy foods. Cardiovascular disease. Cardiovascular agents. Cholesterol. Lipoproteins.

Relación entre el consumo de isoflavonas de soja y las concentraciones de colesterol: revisión de la evidencia

SUSANA CANALES UGARTE

Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

En los últimos años, ha aumentado enormemente el interés sobre el papel de las isoflavonas de soja como agentes reductores de colesterol. Sin embargo, todavía no existen recomendaciones firmes al respecto, ya que las conclusiones de la investigación no son claras. El objetivo de esta revisión es esclarecer la evidencia existente acerca del efecto de las isoflavonas en el colesterol. Se hizo una búsqueda en varias bases de datos electrónicas y se seleccionó todos los estudios que analizaban los efectos de las isoflavonas de soja en el riesgo cardiovascular, concretamente el perfil lipídico o la concentración de colesterol, en la población adulta. Se incluyó 19 publicaciones, de las que 4 concluyen que el consumo de isoflavonas reduce el colesterol; 3 de ellas encuentran cierto efecto hipocolesterolemizante, pero no lo adjudican a las isoflavonas, y en el resto el resultado no muestra ningún efecto significativo en el perfil lipídico. En conclusión, la evidencia aportada hasta la actualidad es insuficiente para recomendar el consumo de isoflavonas con el objetivo de reducir la concentración de colesterol.

Palabras clave: Isoflavonas. Fitoestrógenos. Genisteína. Daidzeína. Gliciteína. Alimentos de soja. Enfermedad cardiovascular. Agentes cardiovasculares. Colesterol. Lipoproteínas.

INTRODUCCIÓN

Los fitoestrógenos son un grupo de sustancias procedentes de varias especies vegetales, que se caracterizan por ser similares estructural y funcionalmente al 17- β -estradiol, por lo que son capaces de unirse al receptor estrogénico¹, activarlo y, por lo tanto, producir los efectos de los estrógenos en algunos tejidos, mientras que en otros pueden no tener efecto estrogénico u originar acciones antiestrogénicas².

Los fitoestrógenos se clasifican en: isoflavonas, cumestanos y lignanos, de los que las isoflavonas son especialmente activas². Estas se encuentran en cereales, legumbres y hortalizas, y los granos de soja son una de las fuentes con más contenido en isoflavono-

Correspondencia: Dra. S. Canales.
Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Guadalajara.
Donantes de sangre, s/n. 19001 Guadalajara. España.
Correo electrónico: scanales@sescam.jccm.es

Manuscrito recibido el 17-1-2006 y aceptado para su publicación el 15-5-2006.

nas. Las tres isoflavonas que aparecen en la soja en forma de glucósidos (por orden de abundancia) son: genistina, daidzina y gliciteína. Sin embargo, estas isoflavonas glucosiladas son hidrolizadas en el intestino delgado a formas agluconas, denominadas genisteína, daidzeína y gliciteína, que son los nombres que habitualmente aparecen en la literatura científica.

En los últimos años, los fitoestrógenos han tenido un interés creciente en la investigación, ya que se está estudiando sus supuestas acciones protectoras⁴ frente a una serie de enfermedades de carácter hormonal (síndrome posmenopáusico⁵, osteoporosis⁶), oncológico⁷ (cáncer de mama, de próstata, de hígado...) y cardiovascular (hipercolesterolemia, hipertensión arterial...).

La protección cardiovascular de estos compuestos puede ser consecuencia de varias acciones⁸:

- Reducción de la concentración de colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL)⁹.
- Capacidad antioxidante¹⁰ (aumento de la resistencia del cLDL a la oxidación, lo que evita que se haga proaterogénico).
- Reducción de la presión arterial¹¹.
- Aumento de la elasticidad arterial¹².

Aunque la reducción del riesgo cardiovascular podría deberse a todos estos mecanismos, la mayoría de los estudios se refieren al efecto reductor de la concentración de cLDL como el más relevante para el sistema cardiovascular. Se han propuesto varios mecanismos para explicar este efecto, pero el que se ha defendido especialmente en los últimos años es que los péptidos que resultan de la digestión de la proteína de soja aumentan los receptores hepáticos del cLDL.

Durante la última década, la popularidad de los alimentos de soja como medio para controlar la cantidad de colesterol ha ido aumentando, ayudada por la enorme publicidad en los medios de comunicación. Sin embargo, los datos obtenidos en los ensayos clínicos son, en ocasiones, inconsistentes y las conclusiones a las que llegan los revisores de la literatura son contradictorias. Dicha controversia justifica esta revisión, que pretende esclarecer la evidencia existente acerca del efecto de las isoflavonas en la concentración de colesterol.

MÉTODOS

Estrategia de búsqueda

Las publicaciones incluidas en esta revisión se encuentran en las siguientes bases de datos:

1. Guías de práctica clínica: National Guideline Clearinghouse (<http://www.guideline.gov/>); Guidelines Finder-National Electronic Library for Health (NHS del Reino Unido; <http://rms.nelh.nhs.uk/guidelinesfinder/>); CMA infobase (<http://mdm.ca/cpgsnew/cpgs/index.asp>).

2. Revisiones sistemáticas: PubMed (*clinical queries*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>); Clinical evidence (BMJ;

<http://www.clinicalevidence.com/>); The Cochrane Library Plus (<http://www.cochrane.es/>).

3. Artículos originales recientes: PubMed (*clinical queries*; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>).

4. Resúmenes estructurados (*DARE abstracts*): NHS Center of Reviews and Dissemination (Reino Unido) (<http://www.york.ac.uk/inst/crd/>); ACP Journal Club (<http://www.acponline.org/journals/acpj/jcmenu.htm>); Evidence-Based Medicine (<http://ebm.bmjournals.com>).

Para la búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: "isoflavones", "phytoestrogens", "genistein", "daidzein", "glycitein", "soy foods", "soy milk", "soybean proteins", "soybeans", "soybean oil", "cardiovascular disease", "cardiovascular agents", "cholesterol", "lipoproteins, HDL cholesterol", "lipoproteins, LDL cholesterol" y "lipoproteins, VLDL cholesterol".

Con el fin de actualizar la revisión, se limitó la búsqueda desde el año 2002 inclusive hasta diciembre de 2005. Con esta estrategia de búsqueda, se encontró: 2 guías de práctica clínica, 28 revisiones (sistemáticas y no sistemáticas) y 36 ensayos clínicos.

Selección de los estudios

Se seleccionaron todos los estudios que analizaban en la población adulta los efectos de las isoflavonas de soja en el riesgo cardiovascular centrándose en el perfil lipídico o la concentración de colesterol.

Se excluyeron los estudios cuyo tema principal fuese: isoflavonas de otras fuentes (trébol rojo, legumbres, raíz de regaliz, semillas de lino); acciones debidas a otros componentes de la soja (vitamina E); efectos de las isoflavonas en la prevención de osteoporosis; terapia sustitutiva con isoflavonas; papel de las isoflavonas en la prevención de cáncer (mama, próstata); estudios pediátricos; efecto de las isoflavonas en otros factores de riesgo cardiovascular distintos del colesterol (homocisteína, proteína C reactiva, glucosa, insulina, fibrinógeno, distribución de grasas, presión arterial y función endotelial).

Tras aplicar estos criterios de exclusión, se limitaron las publicaciones de la revisión a: 2 guías de práctica clínica, 4 metaanálisis, 2 revisiones no sistemáticas y 11 ensayos clínicos.

RESULTADOS DEL ANÁLISIS

Guías de práctica clínica

El enorme interés que actualmente tienen los potenciales efectos de la soja comenzó hace una década, aunque anteriormente se habían publicado numerosos estudios que pasaron más inadvertidos. Así, en 1995, Anderson et al⁹ publicaron un metaanálisis de 38 estudios clínicos controlados que evaluaban los efectos de la proteína de soja en la reducción del colesterol, en el que se concluyó que la sustitución de proteína animal por proteína de soja reduce significativamente el colesterol total (CT), el cLDL y los triglicéridos (TG) sin afectar al colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), efectos que son mayores en sujetos con colesterol basal más alto. Cuatro años más tarde, la Food and Drug Administration (FDA) de Estados

Unidos aprobó una alegación de salud (*health claim*) de la proteína de soja que relacionaba el consumo de esta proteína y una dieta baja en grasas saturadas con la disminución del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Sin embargo, ensayos más recientes indican que se ha exagerado la potencia de la proteína de soja (reducción del 9,3% en el CT, el 12,9% en el cLDL, y 10,5% en los TG). De hecho, en las actuales guías de práctica clínica de prevención primaria en salud cardiovascular¹³, aunque hay datos actualizados sobre el potencial beneficio de la soja en la concentración de colesterol y, por lo tanto, en las enfermedades cardiovasculares, no hay recomendaciones formales acerca del uso de isoflavonas. Lo mismo ocurre con las guías de práctica clínica de la Sociedad Norteamericana de Menopausia¹⁴, que recomienda la soja y los suplementos de isoflavonas cuando los cambios en el estilo de vida son insuficientes para alcanzar el alivio de los sofocos de intensidad media, pero advierten de que los datos que relacionan a la soja con un descenso del colesterol no son concluyentes, por lo que la recomendación no está consensuada.

Revisiones no sistemáticas

Las conclusiones de la revisión de Kerckhoffs et al¹⁵ van dirigidas a la duda sobre cuáles son los factores del efecto reductor del colesterol en la soja. Según esos revisores, los inconsistentes hallazgos sobre los efectos de las isoflavonas en los lípidos y las lipoproteínas hacen que permanezca incierto que las isoflavonas sean la causa de los efectos hipocolesterolemiantes propuestos para la soja. En varios estudios incluidos en esa revisión, las concentraciones de lipoproteínas séricas no se vieron afectadas por el consumo de isoflavonas de soja como las isoflavonas aisladas pueden ser necesarias para el efecto reductor de colesterol. Otro aspecto destacable en esa revisión es que, en general, la mayoría de los efectos reductores se encontraron en sujetos con colesterol plasmático alto, por lo que es importante determinar cuáles son los

grupos de población que pueden beneficiarse de esta intervención dietética. Llegan a la conclusión de que es muy importante identificar los componentes activos en los productos de soja, para conocer cuál o cuáles de ellos son los verdaderos factores del efecto.

Conclusiones similares surgen de la revisión de Demonty et al¹⁶; se vuelve a plantear la duda de que el efecto hipocolesterolemiantes de la soja se deba realmente a las isoflavonas, y exponen que, en la mayoría de los estudios que analizaron, los efectos beneficiosos en el colesterol podrían no ser atribuibles con certeza a las isoflavonas, de modo que si estos componentes tienen algún efecto protector en humanos, éste es pequeño comparado con el efecto de la propia soja. Concluyen que actualmente no hay suficientes datos para recomendar el consumo de suplementos de isoflavonas para disminuir el colesterol; en cambio, sí recomiendan el consumo de proteína de soja, porque su efecto hipocolesterolemiantes sí está bien establecido.

Metaanálisis (tabla 1)

En un reciente metaanálisis (llevado a cabo por Zhan et al¹⁷) de 23 ensayos clínicos, se concluyó que la ingesta de proteína de soja con isoflavonas tenía relación con una disminución del CT, el cLDL y los TG y también un pequeño pero significativo aumento del cHDL. La gran heterogeneidad entre estudios implica que los efectos de las isoflavonas en las concentraciones lipídicas no son uniformes: hubo mayores reducciones de CT y cLDL en varones que en mujeres, y también fueron mayores en mujeres premenopáusicas que en mujeres posmenopáusicas. Las reducciones de colesterol más significativas se dieron en los sujetos que tenían hipercolesterolemia al inicio de los estudios. El efecto reductor de colesterol también fue mayor al inicio de los ensayos, fue disminuyendo a medida que aumentó la duración de éstos (probablemente debido a mecanismos de adaptación y a la disminución en el cumplimiento de la dieta con isoflavonas) y se relacionó también con otros factores dietéticos.

TABLA 1. Metaanálisis

Metaanálisis	Estudios clínicos (n)	Resultados	Conclusiones
Zhan et al ¹⁷	23	↓ CT 0,22 mmol/l ↓ cLDL 0,21 mmol/l ↓ TG 0,10 mmol/l ↑ cHDL 0,04 mmol/l	El consumo de proteína de soja con isoflavonas se asocia con un descenso significativo de CT, cLDL y TG, y con un pequeño pero significativo aumento del cHDL
Zhuo et al ¹⁸	8	El consumo de proteína de soja con alto contenido en isoflavonas reduce el cLDL 0,15 mmol/l más que el mismo consumo de proteína de soja con bajo contenido en isoflavonas	La ingesta diaria de 90 mg de isoflavonas durante 1-3 meses reduce la concentración del cLDL 0,15 mmol/l
Yeung et al ¹⁹	17	Reducciones no significativas en CT, cLDL y TG	El consumo diario de hasta 150 mg de isoflavonas no tiene efectos significativos
Weggemans et al ²⁰	10	Reducción de cLDL y aumento de cHDL no significativos	El consumo de isoflavonas de soja no se relaciona con cambios en cLDL y cHDL

cHDL: colesterol de las lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CT: colesterol total; TG: triglicéridos.

En 2004 se publicó otro metaanálisis de 8 ensayos clínicos aleatorizados¹⁸ que mostró que el cLDL disminuía significativamente en sujetos hipercolesterolémicos y en normocolesterolémicos tras el consumo de proteína de soja con alto contenido en isoflavonas, comparado con la ingesta de proteína de soja con bajo contenido en isoflavonas. Los resultados de este metaanálisis indican que la ingesta de 90 mg/día de isoflavonas de soja (diferencia entre las cantidades de isoflavonas en la proteína con alto contenido y en la proteína con bajo contenido) durante un período de 1 a 3 meses podría reducir el cLDL unos 0,15 mmol/l de media (0,18 mmol/l en hipercolesterolémicos y 0,14 mmol/l en normocolesterolémicos).

Pero no todas las revisiones realizadas han tenido datos tan prometedores sobre los efectos de la soja en el colesterol. El metaanálisis de Yeung et al¹⁹ concluyó que el consumo de hasta 150 mg/día de isoflavonas tuvo efectos no significativos en el CT, el cLDL y los

TG. Tampoco fue significativo el aumento de cHDL. No hubo diferencias en los efectos encontrados entre sujetos normocolesterolémicos y los hipercolesterolémicos ni entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas.

Por último, el metaanálisis de Weggemans et al²⁰ tenía como objetivo determinar los efectos de la sustitución de proteínas de leche y de carne por isoflavonas de soja en las concentraciones de colesterol. Incluyeron 10 estudios (959 sujetos), y el análisis estadístico concluyó que no había relación significativa entre la ingesta de proteína de soja y los cambios en las concentraciones sanguíneas de CT, cLDL y cHDL.

Ensayos clínicos (tabla 2)

Un reciente ensayo clínico²¹ doble ciego, de 6 semanas de duración, se propuso analizar el efecto de 4 tipos de proteína de soja que se diferenciaban en su

TABLA 2. Ensayos clínicos

Estudio clínico	Sujetos (n)	Fuente de isoflavonas	Cantidad diaria de isoflavonas	Duración	Resultados en el perfil lipídico
Engelman et al ²¹	55 mujeres posmenopáusicas	40 g/día de proteína de soja de 4 tipos (según su contenido en fitatos e isoflavonas)	a) 1,2 mg b) 1,2 mg c) 85,8 mg d) 84,6 mg	6 semanas	No hubo diferencias significativas
Roughead et al ²²	13 mujeres posmenopáusicas	25 g/día de proteína de soja o equivalente en proteína cárnica	57 mg/0 mg	7 semanas	No varió el perfil lipídico
Nikander et al ²³	56 mujeres posmenopáusicas con historia de cáncer de mama	Comprimidos de isoflavonas o placebo	114 mg/0 mg	3 meses	No hubo cambios en la concentración plasmática
Lissin et al ²⁴	40 mujeres posmenopáusicas	Comprimidos de isoflavonas o placebo	90 mg/0 mg	6 semanas	No hubo cambios significativos
Kreijkamp-Kaspers et al ²⁵	202 mujeres posmenopáusicas (el 24% abandonó)	25,6 g/día de proteína de soja o equivalente en proteína láctea	99 mg/0 mg	12 meses	No hubo diferencias significativas
Zittermann et al ²⁶	14 mujeres premenopáusicas	5 galletas de soja/día o 5 galletas sin soja	52 mg/0 mg	28 días (un ciclo menstrual)	No hubo diferencias significativas
Sagara et al ²⁷	61 varones (sólo 50 para el análisis)	Cereales, galletas y pan de soja (≥ 20 g de soja/día) o productos equivalentes sin soja	≥ 80 mg/0 mg	5 semanas	No hubo diferencias significativas
Meyer et al ²⁸	23 (13 varones y 10 mujeres posmenopáusicas)	Leche y yogur de soja (≥ 30 g de soja) o productos equivalentes sin soja	≥ 80 mg/0 mg 5 semanas		Sujetos equol positivo (n = 8): ↓ 8,5% CT ↓ 10% LDL ↓ 21 % TG ↓ 11% Lp(a) ↓ 4,07-5,78% CT ↓ 7,09% LDL ↓ 3,89% CT/HDL
Jayagopal et al ²⁹	32 mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2	30 g/día de proteína de soja o placebo	132 mg/0 mg	12 semanas	
Uesugi et al ³⁰	23 mujeres posmenopáusicas	Extracto de isoflavonas o placebo	61,8 mg/0 mg	4 semanas	Concentraciones finales similares en ambos grupos
Blum et al ³¹	24 mujeres posmenopáusicas	25 g/día de isoflavonas aisladas o 25 g/día de proteína láctea	85 mg/0 mg	6 semanas	No hubo diferencias significativas

CT: colesterol total; HDL: lipoproteínas de alta densidad; LDL: lipoproteínas de baja densidad; Lp(a): lipoproteína (a); TG: triglicéridos.

contenido en isoflavonas. Así, se aleatorizó a 55 mujeres posmenopáusicas para recibir uno de los cuatro tratamientos con proteína de soja (40 g/día): *a*) proteína de soja pobre en fitatos (0,22 g) e isoflavonas (1,2 mg); *b*) proteína de soja normal en fitatos (0,64 g) y pobre en isoflavonas (1,2 mg); *c*) proteína de soja pobre en fitatos (0,22 g) y normal en isoflavonas (85,8 mg), y *d*) proteína de soja normal en fitatos (0,78 g) e isoflavonas (84,6 mg). Se determinaron los lípidos sanguíneos (CT, cLDL, cHDL y TG) y los índices de estrés oxidativo, al inicio y a las 6 semanas, sin encontrar variaciones de ninguno de estos valores debidas al contenido en fitatos e isoflavonas. La reducción en el CT (un 6-7% con contenido normal en isoflavonas, comparado con un 2-4% con contenido bajo en isoflavonas) y el cLDL (un 10-11% con contenido normal en isoflavonas, comparado con un 3-7% con bajo contenido en isoflavonas) no se diferenciaron significativamente. Concluyeron, por tanto, que en mujeres posmenopáusicas los fitatos y las isoflavonas de proteína de soja no reducen significativamente el daño oxidativo ni producen una alteración favorable trascendental en los lípidos sanguíneos.

Otro ensayo controlado²² midió los efectos de la sustitución de 25 g de proteína de soja por proteína de carne en la retención de calcio, los biomarcadores óseos y el riesgo cardiovascular. Las 13 mujeres posmenopáusicas que entraron en el estudio recibieron dietas similares, pero se asignó a unas a la dieta que incluía 25 g de proteína de soja con alto contenido en isoflavonas y a otras a la dieta que sustituía esta proteína por la cantidad equivalente de proteína cárnica durante 7 semanas, con un cruce de dietas entre los dos grupos. Los biomarcadores de hueso y riesgo cardiovascular (homocisteína y lípidos séricos: CT, cHDL, cLDL y TG) se midieron al inicio y al final de cada dieta. El resultado fue que la sustitución de esta cantidad de proteína de soja por proteína de carne no produjo beneficio ni perjuicio en la retención de calcio ni en los indicadores de estado óseo y cardiovascular. Esta intervención no hizo variar el perfil lipídico (CT, cLDL, cHDL y TG) en mujeres con grado medio de hipercolesterolemia, ya que la composición lipídica de las dietas era similar.

El efecto de las isoflavonas de soja se ha analizado también en mujeres con antecedentes de cáncer. Nikander et al²³ realizaron un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en el que se administraba 3 comprimidos de 19 mg de isoflavonas cada 12 h (114 mg de isoflavonas al día), con el fin de evaluar el efecto en los lípidos, las lipoproteínas y la sensibilidad a la insulina en 56 mujeres posmenopáusicas con diabéticas con historia de cáncer de mama. Se consideró a estas mujeres representativas de las mujeres posmenopáusicas sanas, ya que no hay evidencia epidemiológica o de otro tipo de que las mujeres con historia de cáncer de mama tengan alguna anomalía inherente en cuanto a lípidos, lipoproteínas o sensibilidad a insulina. Las 3 mujeres que ha-

bían tomado tamoxifeno (medicamento que puede afectar a los lípidos séricos) dejaron de tomarlo entre 5 meses y 4 años antes del ensayo, por lo que su efecto en los lípidos habría desaparecido a la hora de comenzar el estudio. Se administró isoflavonas o placebo durante 3 meses, y el régimen de tratamiento se cruzó tras 2 meses de descanso (en los que no se aplicó ninguno de los dos brazos de tratamiento). Las concentraciones de CT, cHDL, cLDL, TG y apolipoproteínas B y A1 no fueron afectadas por las isoflavonas, con lo que se concluyó que éstas no tuvieron ningún efecto en el perfil lipídico de las mujeres posmenopáusicas.

Otros ensayos han ratificado la ausencia de efecto de las isoflavonas en el colesterol, como el de Lissin et al²⁴. Este ensayo clínico aleatorizado fue diseñado para demostrar los efectos de las isoflavonas en la reactividad vascular, los lípidos y los marcadores de inflamación en 40 mujeres posmenopáusicas e hipercolesterolémicas que no estaban recibiendo terapia hormonal sustitutiva. Se les administró un suplemento de 90 mg diarios de isoflavonas (un comprimido de 45 mg 2 veces al día) o placebo. Tras 6 semanas de seguimiento, las mujeres que recibieron isoflavonas mejoraron su capacidad de vasodilatación endotelial, pero los lípidos no mostraron ningún cambio significativo. Este resultado indica que las isoflavonas pueden tener beneficio cardiovascular en mujeres posmenopáusicas por mejorar la reactividad vascular, pero no por disminuir el colesterol.

De manera similar, el ensayo llevado a cabo por Kreijkamp-Kaspers et al²⁵ tampoco respalda la hipótesis de que el uso de isoflavonas mejore el perfil lipídico. Este estudio a doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se hizo con 202 mujeres posmenopáusicas, de entre 60 y 75 años, que recibieron 25,6 g de proteína de soja (99 mg de isoflavonas) o el equivalente en proteína de leche (sin isoflavonas) durante 12 meses. Se analizó el CT, el cLDL, el cHDL y los TG al inicio y al final del estudio. En el grupo que recibió isoflavonas, los valores de colesterol permanecieron iguales durante el estudio, mientras que en el grupo de placebo aumentaron ligeramente, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. No obstante, debe tenerse en cuenta que 49 (24%) mujeres no completaron el estudio, lo cual puede haber afectado al poder estadístico del ensayo. Además, tras su publicación, hubo varias réplicas sobre los aspectos metodológicos que se había utilizado, por lo que los resultados de este estudio no deberían ser considerados como concluyentes.

Pero no todos los estudios se han realizado con mujeres posmenopáusicas. En 2004 se publicó un ensayo clínico cruzado²⁶, cuyo objetivo era investigar los efectos de las isoflavonas de soja en las hormonas sexuales circulantes, los biomarcadores de recambio óseo y los perfiles lipídicos en 14 mujeres jóvenes, que recibían aleatoriamente 5 galletas de soja (52 mg de isoflavonas) o 5 galletas sin soja (sin isoflavonas)

al día durante un ciclo menstrual, comenzando una semana antes de la menstruación. A excepción de la concentración de progesterona 3 días antes de la ovulación, los suplementos de soja no afectaron a la fluctuación fisiológica de las hormonas sexuales circulantes, pero sí tuvo influencia en los marcadores de recambio óseo (disminución de los marcadores de resorción ósea). Durante los 2 períodos del estudio, no hubo diferencias en los valores de CT, cLDL y TG. Las cifras de cHDL mostraron fluctuaciones durante ambos períodos del estudio, pero estas diferencias fueron demasiado pequeñas para ser estadísticamente significativas. En conclusión, el suplemento diario de 52 mg de isoflavonas no mostró cambios significativos en el colesterol.

También se han hecho ensayos clínicos con soja en varones. Sagara et al²⁷ llevaron a cabo un estudio aleatorizado, a doble ciego, de grupos paralelos y controlado con placebo. Investigaron los efectos de la proteína de soja (isoflavonas) en la presión arterial y los valores de colesterol en varones escoceses de mediana edad con alto riesgo cardiovascular. Se incluyó a 61 varones de 45 a 59 años, con altos valores de presión arterial y/o CT. Se les asignó a la administración de 2 tipos de dieta: una que aportaba al menos (no concreta la cantidad diaria exacta) 20 g de proteína de soja al día (al menos 80 mg de isoflavonas), incluida en cereales, galletas y pan, y otra que incluía los mismos productos sin soja (sin isoflavonas) pero que contenían aceite de oliva. Se analizaron los resultados a las 5 semanas, y se encontró que no había diferencias significativas en cuanto a CT, cHDL y colesterol distinto del cHDL. Los valores de presiones arteriales sistólica y diastólica tampoco se diferenciaron significativamente.

Otro ensayo clínico²⁸ examinó los posibles beneficios cardiovasculares del extracto de soja basándose en el consumo de leche de soja y yogur (brazo experimental), que aportaban al menos 30 g de soja al día, o productos equivalentes sin soja (brazo control), durante 5 semanas. Se administraron estos productos a 26 voluntarios con grado medio de hipercolesterolemia y/o hipertensión, de los que 23 completaron el estudio. Las determinaciones que se realizaron al inicio y al final del estudio fueron la presión arterial, la distensibilidad arterial, los lípidos, los ácidos grasos y las isoflavonas en sangre y en orina de 24 h. Las isoflavonas en sangre y orina aumentaron marcadamente en el grupo del suplemento, pero no hubo diferencias en los lípidos plasmáticos, la presión arterial o la distensibilidad arterial entre ambos grupos. Sin embargo, en 8 sujetos que dieron un valor positivo de equol (metabolito de la daidzeína formado por la acción de las bacterias de la flora intestinal) en plasma u orina, el análisis retrospectivo reveló reducciones significativas en el CT (8,5%), el cLDL (10%), la relación LDL:HDL (13,5%), los TG (21%) y lipoproteína (a) (11%) con la dieta de soja. Estas reducciones fueron independientes de los cambios en ácidos grasos poliinsaturados y de

la ingesta de otros nutrientes. La conclusión a la que llegó este estudio, por tanto, es que el consumo regular de leche y yogur de soja no tuvo efecto en los lípidos plasmáticos, la presión arterial o la distensibilidad arterial en sujetos de alto riesgo, a pesar del aumento sustancial de la cantidad de isoflavonas en sangre y orina. El análisis retrospectivo indica que la mejoría en el perfil lipídico se limitó a los sujetos con niveles de equol positivos en plasma u orina.

Hay otro factor de riesgo cardiovascular que no podía faltar en la investigación de la proteína de soja: la diabetes tipo 2; 32 mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2 completaron un ensayo clínico²⁹ aleatorizado, doble ciego y cruzado en el que se administró un suplemento dietético con fitoestrógenos (proteína de soja, 30 g/día; isoflavonas, 132 mg/día) o un suplemento de placebo (celulosa, 30 g/día) durante 12 semanas, separadas por 2 semanas de descanso. El suplemento con fitoestrógenos dio como resultado una menor resistencia a la insulina y menores valores de hemoglobina glicosilada, que volvieron a sus valores habituales durante la fase de placebo. Este efecto fue igual en el grupo A (placebo seguido de isoflavonas) que en el B (isoflavonas seguidas de placebo). En cuanto al efecto en los lípidos, comparado con los valores iniciales, el CT disminuyó con la administración de soja un 4,07% en el grupo A y un 5,78% en el grupo B, y su concentración plasmática fue significativamente menor comparada con la del grupo a placebo. El cLDL disminuyó un 7,09% y la razón CT:cHDL descendió un 3,89% después de la fase de soja, diferencia también significativa respecto al placebo. No hubo cambios en HDL ni en TG. En resumen, los fitoestrógenos redujeron la resistencia a insulina, mejoraron el control glucémico y redujeron el CT a través de una reducción en el cLDL, lo que conllevó una mejoría de la razón CT/cHDL. Estos datos muestran que los suplementos de soja tienen un efecto terapéutico para el control glucémico y el riesgo cardiovascular disminuyendo el cLDL, al menos a corto plazo, en mujeres posmenopáusicas con diabetes tipo 2.

Otro estudio³⁰, cuyo objetivo fue determinar los efectos estrogénicos de las isoflavonas de soja en el metabolismo óseo y los lípidos séricos en mujeres posmenopáusicas, obtuvo hallazgos poco claros. Se aleatorizó a 23 mujeres japonesas posmenopáusicas y sanas para que recibieran isoflavonas (61,8 mg/día) o placebo, durante 4 semanas. La excreción urinaria de isoflavonas se midió en las semanas 0, 2 y 4. Se midieron también los marcadores de resorción ósea y las concentraciones de colesterol sérico, TG y fracciones de colesterol en las semanas 0 y 4. La excreción de algunos marcadores de resorción ósea fue significativamente menor a las 4 semanas en el grupo de isoflavonas, mientras que otros no variaron. El CT y el cLDL disminuyeron más en el grupo de isoflavonas, pero las concentraciones plasmáticas finales no fueron significativamente diferentes de las del grupo placebo. Tampoco los cambios en el cHDL, el colesterol de las li-

poproteínas de muy baja densidad (cVLDL) y TG fueron significativos. Concluyeron que el suplemento diario de isoflavonas (61,8 mg) durante 4 semanas se asoció con una reducción significativa en la excreción de marcadores de resorción ósea, concomitantemente a un aumento marcado de daidzeína urinaria y un descenso de CT y cLDL séricos en posmenopáusicas japonesas. Sin embargo, en esta conclusión faltó puntualizar que la reducción del colesterol no llevó a valores significativamente diferentes de los obtenidos en el grupo placebo.

El último ensayo analizado³¹, a doble ciego y controlado con placebo, evaluó el efecto de un suplemento de 25 g de soja o de placebo durante 6 semanas, en 24 mujeres posmenopáusicas que tenían valores elevados de colesterol sérico. No estaban recibiendo terapia hormonal sustitutiva y no habían tomado antioxidantes o hipolipemiantes durante los 2 meses previos al ensayo. Se cumplió un período de 4 semanas de descanso antes de cruzar los dos grupos. Se determinó el efecto de los suplementos en varios lípidos, y se obtuvo en ambos grupos un aumento de los TG y una reducción del CT y el cLDL, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El cHDL varió muy poco. Concluyeron, por lo tanto, que un suplemento de 25 g de soja diarios durante 6 semanas no proporciona beneficios en el perfil lipídico de las mujeres posmenopáusicas con hipercolesterolemia.

DISCUSIÓN

Aunque los estudios para demostrar los efectos beneficiosos de los fitoestrógenos se han incrementado notablemente en los últimos años, aún se requiere estudios más concluyentes. La evidencia aportada hasta la actualidad es insuficiente para recomendar el consumo de isoflavonas con el objetivo de reducir las cifras de colesterol. No se puede obtener una conclusión clara, dadas las múltiples variables involucradas, como tamaño de la muestra, variabilidad en el diseño de los estudios y en los tipos y las cantidades de isoflavonas usadas.

El primer punto que se debería aclarar es el tipo de población que podría verse beneficiado de una intervención dietética con isoflavonas. Varios estudios concluyen que la reducción del colesterol en sujetos que al inicio presentaban hipercolesterolemia es mayor que en sujetos normocolesterolémicos. Del mismo modo, se tendría que aclarar si la presencia de otros factores de riesgo cardiovascular concomitantes (diabetes, menopausia) podría traducirse en un mayor beneficio con el consumo de isoflavonas. También sería interesante que aumentara el número de ensayos clínicos con varones, ya que la gran mayoría de los estudios que se realizan para evaluar los efectos de la soja se hacen con mujeres, sobre todo mujeres posmenopáusicas, por el gran interés que suscita como terapia sustitutiva.

Otro punto pendiente es identificar los componentes activos en los productos de soja. Aunque la mayoría de los estudios basan su investigación en las isoflavonas, algunos autores ponen en duda que éstas sean los verdaderos factores del efecto en el colesterol argumentando que tanto las isoflavonas como la propia proteína de soja serían necesarias para conseguirlo. Otros incluso insinúan que la reducción de colesterol se podría atribuir a otro componente de la soja: el equol, metabolito activo de la daidzeína que se forma por acción de la flora intestinal, y descartan las principales isoflavonas como verdaderos factores de este efecto.

Por otro lado, hay una gran variabilidad entre los estudios en cuanto a la cantidad diaria de proteína de soja (desde 25 a 40 g) e isoflavonas (desde 52 a 132 mg) y en cuanto a los productos de soja utilizados (leche, yogur, galletas, granos de soja...). Todo esto aumenta la complejidad para sacar conclusiones sobre cuáles son los productos recomendados y en qué cantidad habría que consumirlos.

Por último, hay que resaltar la necesidad de estudios a largo plazo que investiguen si estos efectos se mantienen en el tiempo y demuestren que tienen una relevancia clínica en la prevención de enfermedades cardiovasculares.

La recomendación más prudente a día de hoy sigue siendo hacer una dieta rica en cereales, frutas, vegetales y fibras, y escasa en carnes rojas y ácidos grasos saturados. El cumplimiento de estas recomendaciones podría llevar a incrementar el consumo diario de isoflavonas y, por consiguiente, a conocer más profundamente su efecto en el perfil lipídico, como prevención de enfermedades cardiovasculares.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kuiper GJMN, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, Van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemical and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology*. 1998;139:4252-63.
2. Setchell KD. Phytoestrogen: the biochemistry, physiology and implication for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:S1333-6.
3. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr*. 1999;129:S758-67.
4. Tham DM, Gardner CD, Haskell WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogen: A review of the clinical epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998;83:2223-35.
5. Han KK, Soares JM, Haidar MA, De Lima GR, Baracat EC. Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet Gynecol*. 2002;99:389-94.
6. Kardinaal AF, Morton MS, Bruggemann-Rotgans IE, Van Beresteijn EC. Phytoestrogen excretion and rate of bone loss in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr*. 1998;52:850-5.
7. Fournier DB, Erdman JW Jr, Gordon GB. Soy, its components, and cancer prevention: a review of the in vitro, animal and human data. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1998;7:1055-65.
8. De Kleijn MJ, Van der Schouw YT, Wilson PW, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogen is associated

- with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in postmenopausal US women: The Framingham study. *J Nutr.* 2002; 132:276-82.
9. 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.
10. Tikkanen MJ, Wahala K, Ohala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low-density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95: 3106-10.
11. Chin-Dusting JP, Fisher LJ, Lewis TV, Piekarska A, Nestel PJ, Husband A. The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role. *Br J Pharmacol.* 2001;133:595-605.
12. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komisaroff P, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17: 3392-8.
13. Evidence-based clinical practice guideline. Cardiovascular health for women: primary prevention. 2.^a ed. Washington: Association of Women's Health, Obstetric, and Neonatal Nurses; 2003.
14. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Cleveland: The North American Menopause Society; 2004.
15. Kerckhoffs DA, Brouns F, Hornstra G, Mensink RP. Effects on the human serum lipoprotein profile of beta-glucan, soy protein and isoflavones, plant sterols and stanols, garlic and tocotrienols. *J Nutr.* 2002;132:2494-505.
16. Demonty I, Lamarche B, Jones PJ. Role of isoflavones in the hypocholesterolemic effect of soy. *Nutr Rev.* 2003;61:189-203.
17. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005; 81:397-408.
18. Zhuo XG, Melby MK, Watanabe S. Soy isoflavone intake lowers serum LDL cholesterol: a meta-analysis of 8 randomized controlled trials in humans. *J Nutr.* 2004;134:2395-400.
19. Yeung J, Yu TF. Effects of isoflavones (soy phyto-estrogens) on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Nutr.* 2003;2:15.
20. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57: 940-6.
21. Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2005;81:590-6.
22. Roughead ZK, Hunt JR, Johnson LK, Badger TM, Lykken GI. Controlled substitution of soy protein for meat protein: effects on calcium retention, bone, and cardiovascular health indices in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90: 181-9.
23. Nikander E, Tiitinen A, Laitinen K, Tikkanen M, Ylikorkala O. Effects of isolated isoflavonoids on lipids, lipoproteins, insulin sensitivity, and ghrelin in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89:3567-72.
24. Lissin LW, Oka R, Lakshmi S, Cooke JP. Isoflavones improve vascular reactivity in post-menopausal women with hypercholesterolemia. *Vasc Med.* 2004;9:26-30.
25. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, De Haan EH, Aleman A, Lampe JW, et al. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;292:65-72.
26. Zittermann A, Geppert J, Baier S, Zehn N, Gouni-Berthold I, Berthold HK, et al. Short-term effects of high soy supplementation on sex hormones, bone markers, and lipid parameters in young female adults. *Eur J Nutr.* 2004;43:100-8.
27. Sagara M, Kanda T, Njelekera M, Teramoto T, Armitage L, Birt N, et al. Effects of dietary intake of soy protein and isoflavones on cardiovascular disease risk factors in high risk, middle-aged men in Scotland. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:85-91.
28. Meyer BJ, Larkin TA, Owen AJ, Astheimer LB, Tapsell LC, Howe PR. Limited lipid-lowering effects of regular consumption of whole soybean foods. *Ann Nutr Metab.* 2004;48:67-78.
29. Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick ES, Howarth EM, Jennings PE, Hepburn DA, et al. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25:1709-14.
30. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation on bone metabolism and serum lipids in postmenopausal Japanese women: a four-week study. *J Am Coll Nutr.* 2002;21:97-102.
31. Blum A, Lang N, Vigder F, Israeli P, Gumanovsky M, Lupovitz S, et al. Effects of soy protein on endothelium-dependent vasodilatation and lipid profile in postmenopausal women with mild hypercholesterolemia. *Clin Invest Med.* 2003;26:20-6.