

Soja y menopausia

Nuevas aportaciones

■ SUSANA SUÁREZ SANZ • Farmacéutica comunitaria.

La autora revisa los datos derivados de recientes estudios científicos sobre las aportaciones de los fitoestrógenos contenidos en la soja a la paliación o evitación de los trastornos o síntomas asociados al climaterio en la mujer.

Las isoflavonas de la soja han demostrado su eficacia en el tratamiento de los síntomas típicos del síndrome climatérico. Diversos trabajos han encontrado también un potencial anticancerígeno de los fitoestrógenos debido a la inhibición de ciertas enzimas implicadas en la diferenciación y el crecimiento tumoral. Aunque todavía son limitados los estudios sobre la influencia de la soja en la calidad de vida de las mujeres peri y posmenopáusicas, la fitoterapia basada en esta planta se ha convertido en una opción alternativa a la terapia hormonal sustitutiva (THS).

FITOESTRÓGENOS E ISOFLAVONAS

Los fitoestrógenos son compuestos naturales que forman parte de muchos alimentos. Las isoflavonas son un tipo de fitoestrógenos y la soja parece ser la fuente más abundante de este grupo químico. A continuación se expondrá la clasificación de los diferentes fitoestrógenos y los principales alimentos que los contienen.

Clasificación de los fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son compuestos no esteroides derivados de las plantas,



que han demostrado tener algún tipo de actividad estrogénica. En definitiva, tienen habilidad para actuar como un estrógeno débil o proveer precursores de sustancias que afectan a la actividad estrogénica. Se clasifican en cuatro grupos químicos: lignanos, isoflavonas, cumestanos y lactonas del ácido resorcílico. Estas moléculas se encuentran en distintas plantas (cereales, legumbres, hortalizas y frutas), pero la soja parece ser la fuente más importante (tabla I).

Los lignanos se hallan primordialmente en los cereales integrales, las isoflavonas en la soja y los cumestanos en la alfalfa y las coles. Las lactonas del ácido resorcílico se producen por la acción de algunos hongos

(mohos) que contaminan los cereales. Por esta razón se incluyen en un grupo denominado microestrógenos.

Los fitoestrógenos tienen una estructura difenólica heterocíclica común, a la que se encuentran unidos diferentes grupos: oxo, ceto, hidroxilo, y ésteres de metilo. Su estructura química es parecida a la del estradiol, que es la principal hormona esteroídica femenina que se produce en el ovario, lo que le confiere propiedades estrogénicas. Los fitoestrógenos actúan como agonistas estrogénicos cuando interaccionan con los receptores del 17β -estradiol, aunque su acción es débil.

En su forma natural en los vegetales, los fitoestrógenos se encuentran como precursores de sus formas activas. Una

vez son ingeridos, la acción enzimática de las bacterias intestinales los transforma en compuestos activos. En el caso de las isoflavonas, sus formas activas son: genisteína (5,7,4'-trihidroxioisoflavona), daidzeína (7,4'-dihidroxioisoflavona) y gliciteína (7,4'-dihidroxio, 6-metoxioisoflavona). Se producen por la acción de las glicosidasas de la flora intestinal sobre las formas glicosiladas (o precursores glicosilados) de las isoflavonas: genistín, daidzeín y gliciteín.

Por otro lado, genisteína y daidzeína también se producen a partir de la desmetilación efectuada por las bacterias intestinales sobre otros precursores: biochanina A y formononetina. En este caso, antes de su absorción, genisteína y daidzeína sufren una acción enzimática (también por acción de la flora intestinal). Genisteína se transforma en dihidrogenisteína y 6'-hidroxio-O-desmetilangiolensina, las cuales son absorbidas y más tarde metabolizadas a p-etilfenol (forma inactiva). La daidzeína se transforma por acción de la flora en equol y O-desmetilangiolensina, y así es absorbida a través del epitelio intestinal.

La importancia de la flora intestinal propia de cada persona en el metabolismo y la absorción de los fitoestrógenos resulta evidente. Por esta razón, cualquier modificación de la flora intestinal producida por patología gastrointestinal o por el uso de antibióticos debe ser considerada, porque puede interferir en el metabolismo de estos compuestos. También una ingesta elevada de fibra puede dificultar la absorción.

RESPUESTA CLÍNICA A LAS ISOFLAVONAS

Como ya se ha explicado, las isoflavonas son profármacos que necesitan ser metabolizados por bacterias intestinales hasta liberar la parte activa al tracto digestivo. Las isoflavonas activas presentan una circulación enterohepática, sufriendo un efecto de primer paso hepático. Por último, para poder desempeñar su función, deben fijarse a los receptores estrogénicos beta, localizados en cerebro, corazón, arterias y hueso. Por tanto, diversos factores pueden alterar la respuesta esperada al tratamiento con isoflavonas, como, por ejemplo: la ausencia de bacterias adecuadas en el intestino, la hiperactividad hepática (provocada por la interacción con otros medicamentos, producida también por el hábito de fumar, etc.), la ausencia de receptores estrogénicos β en la mujer y el volumen de distribución (que dependerá del peso de la mujer y de la dosis administrada). Para

Tabla I. Clasificación de los principales fitoestrógenos

| Grupo químico | Compuestos activos | Alimentos |
|---|---------------------------------------|---------------------|
| Lignanos | Enterodiol Enterolactona | Cereales integrales |
| Isoflavonas | Genisteína Daidzeína Gliciteína | Soja |
| Cumestanos | 4'-cumestrol Metoxycumestrol | Alfalfa Coles |
| Lactonas del ácido resorcilico ^a | Cereales contaminados por hongos | |

^aEstos compuestos se agrupan dentro del término microestrógenos.

evitar en lo posible los motivos que provocarían la ausencia o disminución de respuesta al tratamiento por vía oral con isoflavonas, se recomienda seguir las siguientes pautas:

- Administrar las isoflavonas con los alimentos, porque en presencia de alimentos (particularmente de los hidratos de carbono), las bacterias intestinales proliferan facilitando así la liberación de los principios activos.
- Evitar las comidas ricas en grasas, ya que podrían disminuir e incluso frenar la proliferación bacteriana.
- Una dieta rica en alimentos probióticos (con microorganismos vivos que al ser ingeridos producen efectos positivos en el huésped mediante su acción en el tracto gastrointestinal) y prebióticos (poseen efectos beneficiosos por su capacidad de estimular el crecimiento y/o actividad de uno o un número limitado de bacterias en el colon), para procurar que la flora intestinal sea lo más numerosa posible.
- Abandonar el hábito de fumar, porque es un potente inductor enzimático hepático, se comporta como un potente antiestrógeno y acelera el catabolismo de los estrógenos.

SOJA Y EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TRASTORNOS CLIMATÉRICOS

La soja es una planta herbácea que pertenece a la familia de las *Fabaceae* y al género *Glycine*. La especie botánica cultivada es la *Glycine max* L. Merrill y la especie espontánea parece ser la *Glycine soja*. Se trata de uno de los cultivos oleaginosos más importantes del mundo y un alimento básico en Oriente. Según algunos autores, es originaria del Lejano Oriente. Otros, en cambio, creen que es originaria de Australia y que se introdujo en Asia transportada por las aves migratorias. Hoy día se cultiva en todas partes, especialmente en Estados Unidos.

Terapéuticamente se utilizan las semillas de la planta. Se considera que la droga de la soja se encuentra en los hipocólitos desecados (partes del eje caulinar que se sitúan debajo de los cotiledones durante la germinación).

Llama la atención la facilidad con la cual las mujeres asiáticas atraviesan la menopausia y los bajos índices de cáncer de mama y próstata existentes en poblaciones asiáticas cuyas dietas tiene un alto consumo de fitoestrógenos. Los más importantes, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo, son las isoflavonas de la soja, y en concreto la genisteína y la daidzeína. Diferentes estudios han constatado que un consumo adecuado de soja y de sus derivados, y en especial de isoflavonas, está relacionado con una disminución notable de los típicos síntomas climatéricos (sofocos, insomnio, irritabilidad, cambios de humor, etc.), una menor incidencia de alteraciones del ciclo menstrual, de enfermedad cardiovascular, de osteoporosis y de algunos cánceres hormonodependientes (mama, endometrio, próstata y colon). Se ha llegado a estas conclusiones realizando múltiples estudios epidemiológicos en los que se compara la dieta occidental con la oriental (especialmente la de Japón y algunos otros países asiáticos), en relación a los efectos que produce sobre la salud. Se ha comprobado que las mujeres asiáticas que consumen diariamente 40-50 mg/día de isoflavonas (en Japón esta cantidad alcanza los 200 mg/día) presentan una menor incidencia de las enfermedades anteriormente citadas que las mujeres occidentales, cuya dieta contiene aproximadamente 5 mg/día de isoflavonas. Incluso se ha demostrado que japoneses que cambian de residencia y paralelamente sus hábitos dietéticos, al cabo del tiempo igualan el riesgo de padecer estas enfermedades con respecto a la población general. Este hecho demuestra que la dieta puede, junto a otros factores (genéticos, raciales, etc.), determinar el desarrollo de

Tabla II. Cantidad de isoflavonas en alimentos

| Alimento | Cantidad promedio de isoflavona (mg) en alimento (100 g) |
|--|--|
| Habichuelas, soja, verdes, crudas | 151,17 |
| Harina de soja | 148,61 |
| Proteína de soja, aislada | 97,43 |
| Sopa de <i>miso</i> (pasta de soja) | 60,39 |
| <i>Tempeh</i> (pastel de semillas de soja) | 43,52 |
| Tofú de seda | 27,91 |
| Yogurt de tofú | 36,30 |
| Salchicha de soja | 15,00 |
| Leche de soja | 9,65 |
| Salsa de soja (<i>shoyu</i>) | 1,64 |

ciertas enfermedades. Tomando como referencia la dosis consumida en Oriente, se considera que la dosis ideal oscila entre 30 y 60 mg de isoflavonas al día. Así, la dieta se convierte en una estrategia de prevención de la enfermedad y una alternativa terapéutica importante para mujeres menopáusicas y perimenopáusicas. La soja es utilizada como planta medicinal por su contenido en isoflavonas, que tienen una estructura química que les permite actuar en los mismos lugares que algunas hormonas femeninas, de tal manera que son capaces de suplir el papel de los estrógenos, cuya pérdida en el período de la menopausia es causa de los síntomas relacionados con el climaterio. Pese a todos los estudios realizados sobre los beneficios de una dieta rica en fitoestrógenos, se necesita todavía más investigación y más pruebas clínicas para poder concluir sobre sus efectos reales en los humanos.

PERIMENOPAUSIA

La menopausia es el período de la vida en una mujer en el que se produce la cesación natural y permanente de la menstruación, cuando gradualmente sus ovarios dejan de funcionar. Esta etapa natural en la mujer suele acontecer entre los 40 y los 55 años de edad. En España cerca de 3,5 millones de mujeres están en período de menopausia. El 80% de ellas (2,8 millones) sufre los trastornos típicos de este período (consecuencia de la pérdida de estrógenos): sofocos, insomnio, irritabilidad, cambios de humor, etc., pero únicamente el 8% recibe tratamiento médico. Las razones que explican este escaso porcentaje son, según la opinión de expertos en obstetricia y ginecología, la consideración de los trastornos de la menopausia como algo natural, el miedo a posibles efectos secundarios de los tratamientos disponibles y la escasa informa-

ción. Esta cifra se encuentra por debajo de la media europea, que se sitúa entre el 18 y el 22% de mujeres que reciben tratamiento.

En ocasiones, la menopausia no se produce de modo natural, sino que es consecuencia de tratamientos médicos empleados para abordar otras patologías. Pueden provocar una menopausia precoz los tratamientos para el cáncer, incluyendo la quimioterapia, la radiación pélvica y la cirugía. La ovariectomía bilateral (extirpación de ambos ovarios) induce menopausia. La histerectomía (extirpación del útero pero no de los ovarios) no desencadena la menopausia, pero conlleva el cese de la menstruación y distintos estudios revelan que puede acelerar el inicio natural de la menopausia en uno o dos años. También es causa de menopausia más temprana el hábito de fumar y si madres o hermanas también la iniciaron tempranamente.

La perimenopausia es el período transitorio de tiempo antes del cese de la menstruación, y está marcado por cambios en el ciclo menstrual, junto con otros síntomas físicos y emocionales. Este período de transición indica el comienzo de la pérdida de fertilidad debido al proceso de envejecimiento natural del cuerpo de la mujer. Durante el período perimenopáusicos se observan los siguientes procesos: los ovarios secretan óvulos con menos regularidad, gradualmente también producen menos estrógenos y otras hormonas, los ciclos menstruales se acortan, hay menos ovulaciones y más irregularidades en el ciclo menstrual, la fertilidad es menor, los niveles de estrógeno y progesterona en circulación se reducen considerablemente, los andrógenos disminuyen y también la testosterona. Este período puede tener una duración de hasta 10 años antes de llegar a la última menstruación. Los distintos estudios demuestran que las mujeres perimenopáusicas presentan varios patrones de fluctua-

ción hormonal. Así, no existen dos mujeres que experimenten la perimenopausia de la misma manera. Los síntomas más comunes en esta etapa, teniendo en cuenta que cada mujer puede experimentarlos de forma distinta, son: menstruación irregular, cambios de estado de ánimo, cambios del deseo sexual, alteraciones del sueño, sudores nocturnos, dolor de cabeza, problemas para concentrarse, dolor de las articulaciones y los músculos, sequedad vaginal, sudación excesiva, frecuente necesidad de orinar, sofocos, etc.

ACTIVIDAD FARMACOLÓGICA DE LOS FITOESTRÓGENOS

Las isoflavonas derivadas de la soja como genisteína y daidzeína se han mostrado útiles en la mejoría de los síntomas neurovegetativos del síndrome climatérico, especialmente en los sofocos, así como en la evolución positiva de los parámetros de riesgo cardiovascular (disminución de las cifras de LDL o colesterol «malo», protección frente al desarrollo de la placa de ateroma), prevención de la pérdida mineral ósea asociada a la menopausia y mejora de la atrofia genitourinaria posmenopáusicas. También se ha observado que estos compuestos naturales inhiben ciertas enzimas implicadas en la diferenciación y el crecimiento tumoral, a la vez que bloquean la proliferación in vitro de líneas celulares de cáncer de mama.

A continuación se explica la actividad de la soja en la paliación de la sintomatología ligada a la menopausia, el riesgo cardiovascular, la osteoporosis y el cáncer.

A partir de los estudios realizados se ha llegado a la conclusión de que los fitoestrógenos poseen propiedades estrogénicas y antiestrogénicas. Desde el punto de vista estructural y funcional, se trata de sustancias similares al 17- β -estradiol y a los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM o *Selective Estrogen Receptor Modulator* en inglés), ya que están dotadas de una menor o mayor actividad estrogénica. En la prevención de la enfermedad cardiovascular y los sofocos actúan como agonistas. En cambio, en su contribución a disminuir el riesgo de aparición de cánceres hormonodependientes actúan como antagonistas.

Las isoflavonas, en general (particularmente la genisteína), parecen tener más afinidad por el receptor para estrógenos β que por el receptor para estrógenos α . De esta forma, cabe esperar que sus efectos sean más marcados en aquellos órganos y tejidos diana en los que predominan los receptores β , como son el sistema nervioso central, el hue-

so, la pared vascular y el tracto urogenital. En cambio, al no tener acción sobre el receptor estrogénico α se evitaría la proliferación del tejido mamario y endometrial. Además de su actividad sobre el receptor estrogénico, las isoflavonas tienen otras funciones: acción antioxidante, inhibición de determinadas enzimas que intervienen en la replicación celular, inhibición de la angiogénesis, aumento de los receptores hepáticos para la LDL (lipoproteína de baja densidad que transporta el colesterol a varios tejidos del cuerpo), etc.

En resumen, las principales indicaciones de las isoflavonas de la soja son: alivio del síndrome climatérico en mujeres peri y posmenopáusicas, contribución a la reducción de las cifras de colesterol en mujeres y hombres con este parámetro elevado, prevención del cáncer de mama y de próstata en mujeres y varones, respectivamente, con riesgo especial de padecerlos.

Sintomatología climatérica

Una dieta rica en isoflavonas (tabla II) reduce la incidencia de los trastornos típicos del climaterio, y especialmente disminuye las sofocaciones. Aproximadamente el 75-85% de las mujeres occidentales experimenta sofocos, mientras que sólo un 15-25% de las mujeres japonesas sufre este síntoma. Resulta curioso el hecho de que en japonés no exista una palabra para describir este tipo de sintomatología vasomotora.

En España, uno de los ensayos clínicos realizado en 190 mujeres posmenopáusicas pertenecientes a nueve comunidades autónomas distintas, que fueron tratadas con un preparado de isoflavonas de soja durante 4 meses, observó una disminución importante del número de sofocaciones en un 80,82% de las mujeres. También se hizo patente una mejora significativa de otros parámetros evaluados: trastornos del sueño, estado de ánimo depresivo, nerviosismo y disminución de la libido. Además, no se produjeron efectos secundarios importantes, por lo que la tolerancia del preparado se puede considerar muy buena.

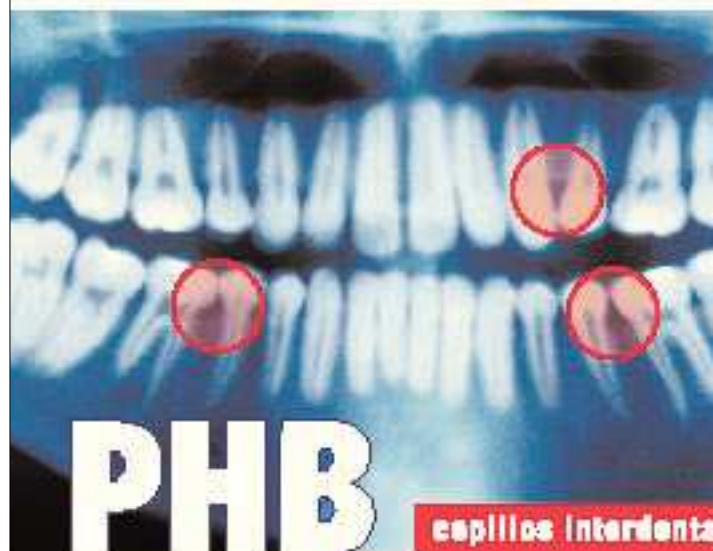
Riesgo cardiovascular

Los fitoestrógenos en la prevención de la enfermedad cardiovascular actúan como agonistas estrogénicos. La existencia de tasas más bajas de enfermedad cardiovascular en países orientales con alto consumo de soja frente a los occidentales se explica por la capacidad que tienen estos compuestos naturales de modificar el perfil lipídico, por su actividad antioxidante, porque producen inhibición de la agregación plaquetaria y por sus efectos directos sobre el sistema vascular. Diferentes ensayos clínicos han probado el efecto beneficioso de la soja en la modificación de los niveles de colesterol sérico, aunque todavía no está claro si son las isoflavonas u otros componentes de la soja los responsables de los efectos hipocolesterolemiantes. Respecto a su acción antioxidante, se ha demostrado que la genisteína y la daidzeína inhiben la formación de radicales libres, peróxido de hidrógeno y aniones superóxido. Las isoflavonas protegen de la oxidación al colesterol LDL y por este motivo tienen una acción preventiva frente a la arteriosclerosis. Por otro lado, las isoflavonas, y especialmente la genisteína, inhiben la agregación plaquetaria y en consecuencia inhiben la formación de trombina en la placa aterosclerótica. Diversos trabajos también han demostrado que los fitoestrógenos derivados de la soja pueden tener un efecto protector en el endotelio vascular similar al del estradiol.

Osteoporosis

La soja parece tener un efecto protector del hueso. Las diferencias epidemiológicas son de nuevo contundentes: la incidencia de osteoporosis es menor en la población asiática que en la occidental. Se ha pensado que las mujeres japonesas podrían tener un menor riesgo de fractura de cadera que las occidentales debido a su consumo habitual

¿Pequeños espacios...? Una pequeña gran solución



Con el paso de los años, los espacios interdientales aumentan sensiblemente debido a la recesión gingival. El nuevo PHB Cepillo Interdental es la pequeña gran solución para una limpieza eficaz de la placa bacteriana y de los restos de alimentos que se acumulan en los espacios interdientales.



Se vende en farmacias

Cuidamos tu boca
www.phb.es

