

Referencias

1. Borelli, et al. Eur J Clin Pharmacol 2002; 58: 235-241.
2. Huntley, et al. Menopause 2003; 5: 465-476.

Katherine M. Newton, PhD
Associate Director for External Research
Center for Health Studies
Group Health Cooperative, and Affiliate
Associate Professor
Department of Epidemiology
University of Washington, Seattle, WA

MENOPAUSIA AL DÍA

La soya parece que no baja el colesterol

A critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 772-780.

DEWELLA, HOLLENBECK PLW, HOLLENBECK CB.

Nivel de Evidencia: III

La proteína de soya y las isoflavonas, se ha sugerido, basados en estudios en animales y otras evidencias epidemiológicas de poblaciones humanas que consumen cantidades de esas sustancias, son útiles en reducir las concentraciones de colesterol plasmático y prevenir la enfermedad cardiaca coronaria (ECC). Basadas en la evidencia disponible en el 2000 las guías de la American Heart Association recomendaron el consumo de proteínas de soya e isoflavonas para reducir el riesgo de ECV. Este artículo de revisión examinó los artículos relevantes sacados de varias bases de datos médicos y científicos para evaluar la evidencia experimental de esas afirmaciones. Uno de los artículos más influyentes en el campo fue el meta-análisis de 38 estudios, el cual concluyó que el consumo de 31 a 47 gr de proteína de soya diariamente podría reducir la concentración de colesterol total plasmático y lipoproteínas de baja densidad. Pero la revisión actual mostró que los cambios en la concentración de colesterol fueron dependientes de los valores iniciales.

Esta revisión encontró problemas adicionales con las conclusiones del meta-análisis, primariamente debido a factores de confusión. Los estudios utilizaron diferentes variedades de proteínas de soya o alimentos con diferentes cantidades de isoflavonas, y tenían diferentes diseños de los estudios y diferentes poblaciones (p. ej., hombres, y mujeres premenopáusicas y menopáusicas).

Cuando todos los datos disponibles se sintetizaron en esta revisión, la creencia primera de que la soya reduce la ECV mejorando el perfil de las lipoproteínas plasmáticas, no fue consistente en los hallazgos. Variación estadísticamente en los efectos hipocolesterolémicos; en lugar que diferencias cuantitativas, parece que son la causa de las discrepancias en los hallazgos. El papel de la proteína de soya de isoflavonas en

la disminución del colesterol parece no ser importante desde el punto de vista clínico.

Comentario. Esta es una bien hecha revisión de los efectos de la proteína de soya e isoflavonas en los perfiles de lípidos de sujetos humanos en mujeres posmenopáusicas principalmente. La revisión consideró 17 estudios en los cuales a los sujetos se les dieron proteínas de soya y 9 estudios en los cuales se les dieron extractos de isoflavonas. Los autores concluyen que los efectos de ambos tratamientos generaron resultados en una muy pequeña reducción de la concentración de colesterol (principalmente asociada con reducciones en LDL y no cambios en HDL), lo cual se consideró como un beneficio muy pequeño clínicamente.

Esa conclusión es consistente con la de la American Heart Association's 2006 Scientific Advisory de soya y salud cardiovascular. El panel de expertos, dirigido por Frank M. Sacks I, MD, revisó 22 estudios randomizados en los cuales proteínas de soya aislados conteniendo isoflavonas se compararon con leche u otras proteínas y encontró que la soya redujo las concentraciones plasmáticas de LDL en promedio en el 3%. Ellos no encontraron efecto significativo sobre el HDL colesterol, triglicéridos, lipoproteína (a), o la presión sanguínea.

Otros 19 estudios administraron extractos purificados de isoflavona de soya y no hubo efectos consistentes en el LDL u otros factores de riesgo de lípidos plasmáticos. El panel concluyó que "los beneficios directos sobre la salud cardiovascular de la proteína de soya o los suplementos de isoflavonas son mínimos".

¿Cómo puede ser que los beneficios sobre los lípidos plasmáticos de isoflavona contenida en las proteínas de soya sean tan impresionantes cuando se dan a monos cynomolgus aún sin serlo en estudios con sujetos humanos? La mejor res-

puesta parece ser la diferencia de especies en el metabolismo de la isoflavona de soya. Recientemente, nosotros colaboramos con el Arkansas Children's Nutrition Center y el Yerkes Nacional Primate Center en la Universidad de Emory para determinar los fenotipos de isoflavona de soya entre ratas, cerdos, monos y mujeres. Se encontraron diferencias importantes entre monos y mujeres². Primero, la orina de los monos contenían altas concentraciones de aglycones, mientras las mujeres excretaban isoflavonas principalmente en forma de glucuronidos. La significancia metabólica de esta diferencia no se ha clarificado.

Segundo, los monos convierten casi toda la isoflavona de soya, daidzein a equol, considerado uno de los metabolitos más potentes de la isoflavona de soya; mientras, solo cerca del 35% de los sujetos humanos convertían daidzein a equol y entre esas personas la cantidad de equol producido era considerablemente menos que la producida por los monos. Setchell y col.³ han sugerido que las mujeres que son productoras de equol derivan beneficios sobre los lípidos plasmáticos del tratamiento con soya mientras que las no productoras de equol, no. Hemos descrito con algún detalle la similitud en los cambios de los lípidos plasmáticos de las mujeres productoras de equol y los monos cynomolgus cuando ambos son alimentados con isoflavona de la proteína de soya⁴.

De lejos, no hemos sido capaces de establecer qué producción de equol por nuestros monos es la responsable de los grandes beneficios sobre los lípidos plasmáticos, aunque hemos reportado que la abolición de la flora intestinal (que convierte daidzein a equol) usando antibióticos enteritos reduce los beneficios plasmáticos de la dieta de soya⁵. El mejor consejo para los proveedores de salud en el momento con relación a la soya y la salud cardiovascular: la revisión de Dewell y col. y la nueva posición de la AHA Scientific Advisory y no correr a juzgar. Viene más en el desarrollo de esta historia. También los proveedores de salud deben recordar que los lípidos plasmáticos son solo un marcador subrogado de la progresión de la arteriosclerosis y el desarrollo de la ECC. Por ejemplo, Nestel y col.⁶ encontraron que mientras el tratamiento con isoflavonas en mujeres posmenopáusicas no mejoran sus perfiles lipídicos, hubo una mejoría significativa en el estado arterial (una medida muy asociada con la extensión de la arteriosclerosis). Esta observación fue confirmada por Vander Schouw y col.⁷. La ingestión de isoflavona se asoció a una menor rigidez arterial. Además, la presencia de LDL oxidado en las paredes arteriales aumenta la acumulación de macrófagos derivados de las células espumosas dentro de la placa arteriosclerótica, resultando placas más complicadas y menos estables. Varios estudios han encontrado reducciones de marcadores de oxidación de LDL en humanos que consumen proteína de soya con isoflavonas o píldoras de isoflavonas⁸⁻¹².

Finalmente, acerca de no apresurarse en el juzgamiento: debemos esperar la conclusión del primer estudio prospecti-

vo, randomizado, doble ciego y controlado con placebo para determinar si el tratamiento con proteína de soya con isoflavona reduce la progresión de la arteriosclerosis de las mujeres posmenopáusicas. El Nacional Center for Complementary Dietary Supplements de la NIH, la oficina de Research on Women's Health y la Solae Company están financiando al profesor Howard N Hodis y sus asociados en la Universidad de Southern California para llevar a cabo el estudio Women's Isoflavone Soy Health (WISH). El estudio está en camino. Debe durar 2.5 años, y el objetivo primario son los cambios en el grosor de la intima media de la arteria carótida

Referencias

1. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones and cardiovascular health. *Circulation* 2006; 113: 1034-1044.
2. Gu L, House SE, Prior RL, et al. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. *J Nutr* 2006; 136: 1215-1221.
3. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002; 132: 3577-3584.
4. Clarkson TB, Appt SE. Cardiovascular effects of dietary soy. In: Watson RR, Preedy VR, eds. *Nutrition and Heart Disease: Causation and Prevention*. Boca Raton, FL: CRC Press, 2004; 215-236.
5. Blair RM, Appt SE, Franke AA, Clarkson TB. Treatment with antibiotics reduces plasma equol concentration in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Nutr* 2003; 133: 2262- 2267.
6. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392-3398.
7. van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CE, et al. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1316-1322.
8. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, et al. Effect of soy protein foods on low density lipoprotein oxidation and ex-vivo sex hormone receptor activity – a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537-543.
9. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, et al. Effect of soy-based

breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000; 49: 1496-1500.

10. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1998; 95: 3106- 3110.
11. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F2- isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 395- 00.
12. Samman S, Wall PM, Chan GS, Smith SJ, Petocz P. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in

premenopausal women. *Atherosclerosis* 1999; 147: 277-283.

ThomasB. Clarkson, DVM
Professor of Comparative Medicine
Comparative Medicine Clinical Research Center
Wake Forest University School of Medicine
Winston-Salem, North Carolina
Dr. Clarkson will be speaking on "Estrogen effects on arteries vary with stage of reproductive life and extent of subclinical atherosclerosis progression". October 12 at the NAMS 2006 Annual Meeting in Nashville.

MENOPAUSIA AL DÍA

Mujeres con cáncer invasivo de mama con test negativos de mutaciones de BRAC1/2

Spectrum of mutations in BRCA1, BRCA2, CHEK2, and TP53 in families at high risk of breast cancer. JAMA 2006; 295: 1379-1388.

WALSH T, CASADEI S, COATS KH, SWISHER E, ET AL.

Nivel de Evidencia: II-3

Las mujeres con riesgo alto de cáncer de mama son ahora comúnmente examinadas para las mutaciones del BRAC1 y BRAC2, pero algunas reciben resultados falsos negativos, y ellas no son examinadas para otros genes que se conocen están asociados con cáncer de mama. Este estudio examinó mujeres con cáncer invasivo de mama que fueron test negativas para mutaciones de BRAC1 y BRAC2 para determinar si tenían cambios genómicos no detectados en esos genes, o en genes CHEK2, TP53, y PTEN.

Sertraline reduce los fogajes

Muss HB. Randomized, double-blind, placebocontrolled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. Breast J 2006; 12: 114-122.

KIMMICK GG, LOVATO J, MCQUELLON R, ROBINSON E.

Nivel de Evidencia: I

Los fogajes son comunes en las sobrevivientes de cáncer de mama que toman tamoxifen. El tratamiento hormonal con estrógenos o progestágenos está contraindicado en esas mujeres. Este estudio se diseñó para determinar si un inhibidor selectivo de la captación de serotonina, la sertralina (Zoloft), podría ser efectivo en la disminución de la frecuencia y severidad de los fogajes en esas mujeres.

Usando un diseño dobleciego, cruzado, 62 sobrevivientes de cáncer de mama se randomizaron a recibir 50 mg. de sertralina o placebo cada mañana por seis semanas. Las participantes del estudio llevaron un diario con los fogajes que documentara su frecuencia y severidad. Un puntaje de fogaje se obtuvo multiplicando la frecuencia por la severidad.

Un total de 47 mujeres completaron las primeras seis semanas del estudio y 39 completaron las doce semanas. De base, la frecuencia diaria de fogajes fue de 5.8 (DS 4.1) y el puntaje de fogajes fue de 11.5 (DS 14.0).

La sertralina disminuyó la frecuencia de los fogajes en un 50% en el 36% de las mujeres (comparado con 27% de las