



Sección patrocinada
por Laboratorios Gynea



Estanislao Beltrán Montalbán
Departamento de Obstetricia
y Ginecología, Facultad de Medicina,
Universidad de Granada,
Avda. de Madrid, s/n
18071 Granada
E-mail: ebeltran@ugr.es

Isoflavonas y riesgo cardiovascular en la menopausia

Resumen

Las isoflavonas, principios activos de origen vegetal, presentan una serie de acciones farmacológicas sobre diversos factores que intervienen en la patogénesis de la aterosclerosis: pueden modificar el perfil lipídico, mejoran la reactividad vascular, son vasodilatadoras, tienen efectos antioxidantes sobre la LDL, inhiben la agregación plaquetaria y la trombogénesis, e influyen positivamente a nivel de la placa ateromatosa, en ausencia de efectos negativos procoagulantes o sobre la tensión arterial. De todas estas acciones es posible concluir que las isoflavonas presentan un efecto protector neto sobre la enfermedad cardiovascular cuya cuantía está por determinar en futuros estudios.

Palabras clave: Isoflavonas. Lípidos plasmáticos. Reactividad vascular. Acción antioxidante. Plaquetas. Coagulación. Ateromatosis.

Summary

The isoflavones, active compounds of plant origin, display several pharmacologic actions that work on some factors contributing to the pathogenesis of atherosclerosis: they can improve the lipid profile and vascular reactivity, induce vasodilation, can inhibit LDL oxidation, platelet aggregation and thrombus formation, and have positive influences on the atheromatous plaque, without negative procoagulant effects or modification of arterial pressure. From all these actions is feasible to conclude that isoflavones perform a clear protective effect on cardiovascular disease, whose importance should be defined in future studies.

Key words: Isoflavones. Plasmatic lipids. Vascular reactivity. Antioxidant action. Platelets. Coagulation. Atheromatosis.

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) constituye uno de los más graves problemas de salud pública en todo el mundo y es una de las principales causas de muerte entre las mujeres postmenopáusicas, por delante de otras patologías como el cáncer de mama o la fractura de cadera.

Con la llegada de la menopausia, los efectos estrogénicos favorables sobre el sistema cardiovascular (perfil lipídico, función endotelial...) desaparecen. Sin embargo, determinar si la menopausia por sí misma aumenta el riesgo de ECV de forma significativa es controvertido. Muchos estudios muestran un aumento de las tasas de enfermedad cardíaca coronaria (ECC) y aterosclerosis tras la menopausia, pero puesto que la menopausia natural se correlaciona muy estrechamente con la edad, al igual que la incidencia de la ECC, esta asociación podría ser sólo aparente.

En años recientes se han llevado a cabo una serie de estudios para evaluar el posible papel de los estrógenos en la prevención de la enfermedad cardiovascular (PEPI Trial, Nurses Study, WHI, HERS). En los mismos, si bien se han obtenido evidencias de efectos beneficiosos del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre los lípidos plasmáticos y otros parámetros, no se ha podido concluir un papel preventivo del uso de los estrógenos, de modo que, en el momento actual, el uso del THS no se considera indicado para la prevención de la ECV.

La dieta tiene una gran influencia sobre algunos factores de riesgo de la ECV, así como el perfil lipídico, la hipertensión, la obesidad o la diabetes. Es conocido que una dieta baja en colesterol y en grasas saturadas ayuda a reducir el riesgo¹.

A partir de estudios epidemiológicos se ha observado que existen enormes diferencias en el riesgo cardiovascular entre las poblaciones residentes en Asia y aquellas que residen en Europa y Norteamérica^{2,3}. Se ha observado una menor prevalencia de ECV en los países asiáticos que en los occidentales; por otro lado, los emigrantes de zonas de bajo riesgo a zonas de alto riesgo (p. ej.: emigrantes desde Asia a los países occidentales) manifiestan un aumento del riesgo igual al de su país de adopción. Y aunque un gran número de factores ambientales pueden contribuir a estas diferencias, la dieta asiática, menos rica en grasas saturadas y con un mayor consumo de productos derivados de la soja, que contiene fitoestrógenos, se ha postulado como un mecanismo potencial de cardioprotección⁴.

En la patogénesis de la aterosclerosis intervienen una amplia serie de elementos, entre los que destacan dos factores básicos: los elevados niveles de LDL, que favorecen su acumulación en la pared arterial, y la lesión endotelial por diversos mecanismos posibles. Ésta última da lugar a la subsiguiente adhesión de las plaquetas a las zonas de endotelio lesionado, con la eventual formación de un trombo a este nivel. La lesión endotelial induce también la quimiotaxis y migración de los monocitos (mediadas por diversas moléculas de adhesión), que posteriormente se cargan de lípidos transformándose en células espumosas; las células

musculares lisas arteriales, por su parte, proliferan a partir de factores de crecimiento liberados por las plaquetas y los monocitos, así como en respuesta a la LDL acumulada y migran posteriormente a la íntima. Allí se replican, sintetizando tejido conjuntivo y proteoglicanos, formando una placa fibrosa que va creciendo e incrementando el tamaño del ateroma. La propia LDL oxidada es también citotóxica para las células endoteliales, agravando aún más el proceso. En conjunto, la aterosclerosis, además de reducir progresivamente el calibre vascular, limita asimismo la reactividad del vaso donde asienta, además de presentar el riesgo de una desestabilización con formación de trombos que pueden ocluir por completo la circulación a ese nivel o desprenderse en forma de émbolos.

Existen diversos puntos dentro de este proceso general de aterosclerosis y sus factores de riesgo, a cuyo nivel las isoflavonas podrían actuar de un modo positivo, ayudando a prevenir el riesgo de ECV: aparte del efecto beneficioso que sobre el perfil lipídico pudiera ejercer la soja o sus isoflavonas, éstas últimas son vasodilatadoras y mejoran la reactividad de la pared vascular a través de su acción sobre los receptores estrogénicos de los vasos (sobre todo los REB), presentan acciones antioxidantes sobre el LDL-c, reducen la agregación plaquetaria en ausencia de efectos negativos sobre la coagulación sanguínea o la tensión arterial y, por último, presentan una serie de acciones positivas sobre la placa ateromatosa, aspectos todos ellos que desarrollaremos a continuación (Figura 1).

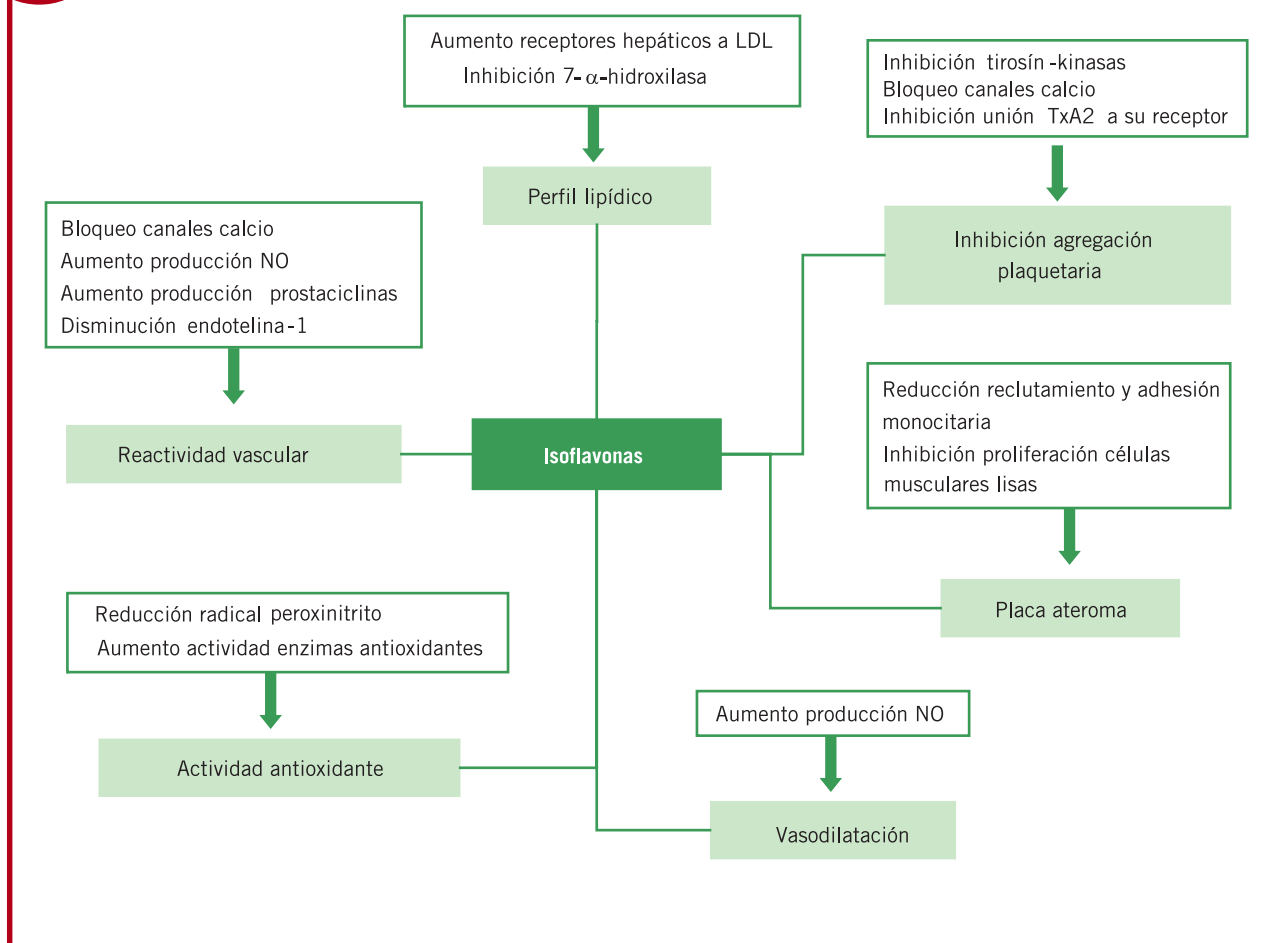
Isoflavonas y perfil lipídico

En diversos estudios de experimentación animal realizados sobre monos Rhesus, la suplementación dietética con proteína de soja conteniendo isoflavonas se acompañó de unos menores niveles de colesterol total (CT), colesterol LDL (LDLc) y colesterol VLDL (VLDLc), así como de un aumento en los niveles de colesterol HDL (HDLc) con respecto al grupo control⁵. Y en otro ensayo, realizado sobre monos sometidos a una dieta aterogénica, la suplementación con proteína de soja con isoflavonas produjo similares efectos sobre el patrón lipídico plasmático, sin que en los animales tratados se apreciaran lesiones de arteriosclerosis coronaria una vez sacrificados. Además, en las hembras, se observó un aumento de la respuesta vasodilatadora a la acetil-colina⁶.

En otro interesante estudio, trabajando sobre 189 monas menopáusicas (ovariectomizadas) sometidas a una dieta aterogénica, los investigadores compararon los efectos de las isoflavonas de la soja con los estrógenos. El grupo control tomó una suplementación dietética a base de proteína de soja desprovista de isoflavonas mediante extracción alcohólica. Otro grupo tomó proteína de soja conteniendo 129 mg/día de isoflavonas, y al último se la administraron estrógenos conjugados equinos en una cantidad equivalente a 0,625 mg/día. Tras 3 años, tanto el grupo de estrógenos conjugados como el de isoflavonas mostraron niveles significativamente más bajos de CT; el grupo de isoflavonas

Figura
1

Efectos de las isoflavonas en la prevención de la enfermedad cardiovascular



presentó además un incremento en los niveles plasmáticos de HDLc, mientras que en el grupo de estrógenos conjugados no se aumentó el HDLc y, por el contrario, sí se incrementaron los triglicéridos (TG). Un dato importante de este estudio fue que, mientras que el 63% de los monos del grupo control presentaron una progresión significativa de las lesiones ateroscleróticas en la necropsia, tan sólo se apreció progresión de las lesiones en el 39% del grupo de isoflavonas y en el 35% del grupo tratado con estrógenos conjugados equinos⁷.

A lo largo de los últimos años han aparecido multitud de publicaciones y ensayos clínicos sobre humanos acerca del posible efecto beneficioso de la soja y sus isoflavonas sobre los lípidos

plasmáticos. Y la mayor parte de las evidencias sugieren modificaciones del perfil lipídico en sentido favorable. Así, un metaanálisis realizado sobre 38 ensayos clínicos controlados, que como media administraban 47 g/día de proteína de soja en la dieta, encontró reducciones medias del CT (9,3%), del LDLc (12,9%) y de los TG (10,5%), junto con un ligero aumento (2%) del HDLc. Este metaanálisis concluyó que el consumo de proteína de soja reemplazando a la proteína de origen animal reducía significativamente el colesterol total, el LDL-colesterol y los triglicéridos, y apuntaba en la discusión de resultados que los fitoestrógenos podrían ser los responsables del 60-70% de los efectos observados. Por otra parte, la magnitud de la mejoría en los niveles del CT y el LDLc estaba directamente relacionada con los niveles iniciales de

colesterol ($p < 0,001$), y sería además dosis-dependiente, es decir, proporcional a la cantidad de soja ingerida⁸.

Si estos efectos se deben realmente a las isoflavonas y en qué proporción, o si, por el contrario, son debidas a los otros componentes de la soja, es un tema debatido y no bien aclarado hasta el momento presente. La soja, además de las isoflavonas, contiene otros elementos, como lecitina, proteínas, saponinas o inhibidores de la tripsina. Así, la lecitina da lugar a un incremento de la fracción no esterificada del colesterol plasmático, lo que conduce a un descenso, tanto de la absorción intestinal del colesterol, como de la síntesis del mismo. La actividad antihipercolesterolemia de la proteína de soja podría explicarse por un aumento del número de receptores al LDL. Además, en sujetos en cuya dieta entra la proteína de soja se ha podido observar una mayor degradación (hasta 8 veces mayor que en los controles) del LDLc por las

células mononucleares, así como un incremento en la excreción fecal de ácidos biliares. También se ha observado en estudios animales que el aminoácido arginina tiende a reducir los niveles de colesterol, mientras que la lisina lo aumenta: la proteína de soja contiene una alta ratio de arginina/lisina, lo que ayudaría a su efecto antihipercolesterolemia. Otros mecanismos invocados han sido la reducción de la secreción de insulina y glucagón, o el aumento en los niveles de tiroxina asociado a la proteína. Por su parte, las saponinas pueden contribuir a la reducción de las tasas del colesterol incrementando su excreción biliar. Los inhibidores de la tripsina, como el factor de Bowman-Birk, pueden ejercer un efecto hipocolesterolemia mediante el incremento de la secreción de colestistoquinina, lo que estimularía la síntesis de ácidos biliares y ayudaría a eliminar el colesterol. Finalmente, las propias isoflavonas, como estrógenos débiles que son, pueden presentar acciones similares a las de aquéllos, en el sentido de una reduc-

Tabla
1

Efectos de las isoflavonas en ensayos clínicos sobre menopáusicas normocolesterolemias

Autor y año	Tipo ensayo	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Washburn, <i>et al.</i> 1999	R/DC/cruzado/P	51	PS 20 g (34 mg IF)/PS 10 g (17 mg IF)x2 dosis al día/P	IF: ↓ significativa CT y LDL-c
Scambia, <i>et al.</i> 2000	R/DC/P	39	Extracto soja (50 mg IF)/P	Sin cambios significativos
Teede, <i>et al.</i> 2001	R/DC/P	108 hombres 105 mujeres	PS 40 g (118 mg IF)/P	IF: ↓ ratio LDL-c/HDL-c ↓ TG
Scheiber, <i>et al.</i> 2001	Abierto	42	Dieta soja (60 mg IF)	IF: ↑ HDL-c ($p < 0,05$) ↓ ratio CT/HDL-c ($p < 0,006$)
Han, <i>et al.</i> 2002	R/DC/P	80	Tabl. PS 50 mg (33,3 mg IF)/P	IF: ↓ CT y LDL-c ($p < 0,01$)
Petri-Nahas, <i>et al.</i> 2003	R/DC/P	50	Tabl. germen soja 500 mg (60 mg IF)/P	IF: ↓ LDL-c ($p < 0,05$) ↑ HDL-c ($p < 0,05$)
Gallagher, <i>et al.</i> 2004	R/DC/P	65	PS 40 g (60 mg IF)/P	Sin cambios significativos
Kreijkamp-Jaspers, <i>et al.</i> 2005	R/DC/P	202	PS 25 g (99 mg IF)/P	Sin cambios significativos
Simons, <i>et al.</i> 2000	R/DC/cruzado/P	20	Tabl. 80 mg IF aisladas/P	Sin cambios significativos
Squadrito, <i>et al.</i> 2003	R/DC/P	79	Tabl. 54 mg genisteína/ THS/P	Grupo IF sin cambios significativos
Nikander, <i>et al.</i> 2004	R/DC/cruzado/P	56	Tabl. 114 mg IF aisladas/P	Sin cambios significativos
Nestel, <i>et al.</i> 1999	R/cruzado/P	17	Tabl. 40 mg/80 mg IF trébol rojo/P	Sin cambios significativos
Clifton-Bligh, <i>et al.</i> 2001	R/DC/no P	46	28 mg /57 mg/ 85 mg IF trébol rojo	↑ significativo HDL-c en todos los grupos
Schult, <i>et al.</i> 2004	R/DC/P	252	Tabl. 57,2 mg/82 mg IF trébol rojo/P	↓ significativo TG

R= randomizado, DC= doble ciego, P= placebo, PS= proteína de soja, IF= isoflavonas

ción en la síntesis del colesterol (inhibición de la 7-alfa-hidroxilasa), regulación al alza de los receptores a LDL-c, o aumento en la producción de HDLc.

En cualquier caso, y si bien la mayoría de las publicaciones confieren un papel poco relevante, o incluso ausente en algún caso, a las isoflavonas aisladas como modificadoras efectivas del perfil lipídico, atribuyendo más peso en este sentido a los otros componentes de la soja, existen datos a favor de que la proteína de soja con isoflavonas resulta más eficaz que la proteína de soja desprovista de las mismas. Así, un reciente metaanálisis encontró que, con una ingesta idéntica de proteína de soja, aquellos pacientes con más alto aporte de isoflavonas mostraron reducciones significativamente mayores del LDLc que aquellos otros con baja ingesta isoflavónica, demostrando así que las isoflavonas tienen una acción reductora del LDLc independiente de la proteína de soja⁹.

Algunos de los ensayos que han utilizado preparados de soja con sus isoflavonas sobre menopáusicas normocolesterolémicas muestran efectos estadísticamente significativos sobre el perfil lipídico, incluyendo reducciones del CT, el LDLc o los triglicéridos, o incrementos del HDLc; sin embargo, los diseños son muy heterogéneos, así como los preparados utilizados, de modo que los resultados globales no son todo lo consistentes que sería deseable. Y en otros casos no se han podido demostrar diferencias con respecto al placebo. Algo similar sucede en aquellos ensayos clínicos que

utilizaron isoflavonas aisladas, según puede apreciarse en la Tabla 1.

En cuanto a los ensayos clínicos realizados sobre menopáusicas con hipercolesterolemia, que potencialmente podrían ser las más beneficiadas por el tratamiento, hemos localizado un total de ocho publicaciones (Tabla 2). Como puede apreciarse, en este caso también los resultados distan de ser homogéneos: si bien en algunos casos se obtienen significaciones estadísticas en cuanto al aumento del HDLc, la reducción de la ratio CT/HDLc, o, sobre todo, la reducción del LDL-c, en otros de los ensayos no se apreciaron diferencias respecto al placebo.

En síntesis, si bien no existe unanimidad acerca de la influencia real de la soja o sus isoflavonas sobre el patrón lipídico, podría concluirse que en conjunto parecen apreciarse unos efectos discretamente favorables, siendo en todo caso las magnitudes de mejoría de grado más bien modesto. De cualquier modo, parecen ser más eficaces los preparados a base de proteína de soja o de soja completa (que además de isoflavonas contiene otras diversas sustancias potencialmente activas, como se indicó más arriba), que las isoflavonas aisladas. En este sentido, la Food and Drug Administration reconoció hace algunos años que el consumo de la proteína de soja como parte de una dieta baja en grasas saturadas y colesterol puede reducir el riesgo de enfermedad cardíaca coronaria¹⁰.

Tabla

2

Efectos de las isoflavonas en ensayos clínicos sobre menopáusicas hipercolesterolémicas

Autor y año	Tipo ensayo	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Murkies, <i>et al.</i> 1995	R/DC/P	58	45 g harina soja/P	Sin cambios significativos
Baum, <i>et al.</i> 1998	R/DC/P	81	40 g PS (56 mg IF)/ 90 mg IF/P	IF: ↓ LDL-c y VLDL-c (p<0,05) ↑ HDL-c y ↓ ratio CT/HDL-c (p<0,05)
Potter, <i>et al.</i> 1998	R/DC/P	66	40 g PS (55 mg IF)/ 90 mg IF/P	IF: ↓ LDL-c y VLDL-c (p<0,05) ↑ HDL-c (p<0,05)
Howes, <i>et al.</i> 2000	R/DC/P	93	Tabl. extracto trébol rojo (67 mg IF)/P	Sin cambios significativos
Gardner, <i>et al.</i> 2001	R/DC/P	115	42 g PS (3 mg/80 mg IF)/P	Grupo 80 mg IF: ↓ CT y LDL-c (p=0,03 y p=0,005 vs soja sin IF)
Dewell, <i>et al.</i> 2002	R/DC/P	36	Tabl. extr. soja (150 mg IF)/P	Sin cambios significativos
Blum, <i>et al.</i> 2003	R/DC/cruzado/P	24	25 g PS (85 mg IF)/P	IF: ↓ CT y LDL-c (P=0,0001 vs basal, NS vs P)
Lissin, <i>et al.</i> 2004	R/DC/P	40	Tabl. 90 mg IF/P	Sin cambios significativos

Isoflavonas y reactividad vascular

Las isoflavonas parecen ejercer una influencia favorable sobre la reactividad de las arterias. Así, en experiencias *in vitro*, las isoflavonas (genisteína, daidzeína) o sus metabolitos, han mostrado una acción relajante de la pared arterial previamente contraída con noradrenalina o KCl. Algunos autores consideran que el mecanismo por el que se produce esta relajación puede estar en relación con el bloqueo de los canales de calcio, si bien la mayor parte de los estudios muestran que se trata de un mecanismo endotelio-dependiente, muy probablemente en relación con la producción de óxido nítrico (NO) en el que podría estar implicado el receptor estrogénico β . En este sentido, diversos ensayos realizados sobre cultivos celulares, encuentran que la adición de isoflavonas al medio incrementa la actividad y expresión de la NO-sintasa, así como la producción de NO por las células endoteliales¹¹, y lo hacen mediante mecanismos genómicos (activación transcripcional), y de manera sinérgica con el 17 β -estradiol¹². Otro mecanismo que puede colaborar en este efecto vasodilatador de las isoflavonas es el incremento de producción de prostaciclina por parte de las células endoteliales, también mediada por el receptor estrogénico β , demostrada en otros ensayos.

Estudios *in vivo* sobre animales de experimentación muestran que las isoflavonas mejoran la reactividad vascular en primates y roedores. Así, la suplementación dietética con proteína de soja rica en fitoestrógenos mejoró la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en arterias coronarias ateroscleróticas de macacas Rhesus, y la administración de genisteína o daidzeína, de manera similar al 17 β -estradiol, aumentó la respuesta vasodilatadora a la acetilcolina en ratas hipertensas, incrementando la actividad de NO-sintasa y la producción de NO¹³.

En ensayos clínicos realizados sobre humanos (Tabla 3), se ha podido demostrar que la administración de isoflavonas a mujeres menopáusicas aumenta la *compliance* (elasticidad arterial); también en un ensayo sobre hombres y mujeres sanos se disminuyó la rigidez arterial, reduciéndose asimismo la resistencia vascular periférica. Por lo que respecta a la reactividad vascular, si bien algún estudio no ha podido objetivar cambios en la dilatación vascular mediada por flujo (endotelio-dependiente) o en la dilatación vascular inducida por nitroglicerina (endotelio-independiente), la mayoría de los ensayos sí han podido comprobar la existencia de un efecto vasodilatador real de las isoflavonas, generalmente acompañado de un incremento en los metabolitos del óxido nítrico (nitritos/nitratos) y de un descenso en la producción de endotelina-1, expresión de una mejoría en la función endotelial de las pacientes tratadas.

Actividad antioxidante

Las isoflavonas presentan además propiedades antioxidantes, lo que les confiere un papel potencialmente positivo como inhibidores de los procesos de peroxidación lipídica a nivel de la pared arterial,

que es uno de los fenómenos cruciales en la patogenia de la arteriosclerosis. Diversos ensayos realizados *in vitro* han demostrado un marcado efecto inhibitorio de la oxidación del LDL y de la HDL por parte de las isoflavonas naturales o sus metabolitos: de hecho, uno de ellos, la tetrahidrodaidzeína, mostró una actividad antioxidante del LDL 10 veces superior a la del 17 β -estradiol¹⁴; también se ha observado una clara relación dosis-respuesta en algunos otros estudios.

Del mismo modo, en experiencias *in vivo*, mediante la administración de isoflavonas aisladas o dietas con soja a ratas, ha podido comprobarse una potente actividad antioxidante con respecto a la LDL¹⁵, junto con un incremento en la expresión de determinados genes de acción antioxidante, y la consiguiente reducción del estrés oxidativo¹⁶.

Por lo que respecta a los ensayos clínicos realizados sobre humanos, si bien algunos de los mismos no encuentran diferencias entre los pacientes tratados con respecto al grupo de control en relación a la oxidabilidad de la LDL, en la mayoría de los estudios, la administración de isoflavonas aisladas o junto con proteína de soja se acompañó de una menor susceptibilidad a la oxidación de la LDL, con unas menores tasas de LDL oxidada circulante, y menores ratios LDL oxidada/LDL-c, y todo ello con clara significación estadística^{17,18}.

Plaquetas y factores de la coagulación

Igualmente, las isoflavonas son capaces de inhibir la activación y agregación plaquetaria *in vitro*, de manera dosis-dependiente¹⁹, bien por su actividad como inhibidoras de la familia enzimática de las tirosín-kinasas, bien por inhibición competitiva de la unión del tromboxano A-2 a su receptor plaquetario, o bien mediante un mecanismo de bloqueo de los canales de calcio. De estas acciones podría derivarse, al menos en teoría, una posible acción antitrombótica y por tanto, reductora del riesgo cardiovascular.

En experiencias *in vivo*, la administración de isoflavonas, bien mediante la dieta, bien por vía intravenosa a roedores, redujo de manera significativa la agregación plaquetaria, y, en modelos de trombogénesis experimental, produjo un efecto antitrombótico que en algún caso fue de intensidad similar a la del ácido acetilsalicílico²⁰.

Sin embargo, en humanos, un ensayo clínico aleatorizado realizado sobre 20 varones sanos a los que se administró 60 g/día de proteína de soja rica en genisteína y daidzeína o un suplemento de caseína como placebo durante 28 días, no mostró diferencias en la agregación plaquetaria entre ambos grupos.

Por lo que respecta a los parámetros de la coagulación, en los escasos ensayos clínicos controlados con placebo publicados hasta la fecha, no se ha encontrado que la administración de isoflavonas en humanos modifique de modo significativo el factor VII ni los marcadores de producción de trombina (fragmentos 1 y 2 de la

**Tabla
3**
Efectos de las isoflavonas sobre la pared vascular de mujeres menopáusicas

Autor y año	Tipo ensayo	Nº pacientes	Tratamiento	Resultados
Nestel, <i>et al</i> 1997-1999	R/DC/cruzado/ /PR/DC/P	21 17	Tabl 80 mg IF/P Tabl 40 mg/80 mg/P	> Compliance (p<0.001) id
Simons, <i>et al</i> 2000	R/DC/cruzado/P	20	Tabl 80 mg IF/P	No cambios DMF (endotelio dependiente) No cambios dilat. endotelio-independiente
Teede, <i>et al</i> 2001	R/DC/P	108 hombres 105 mujeres	PS 40 g (118 mg IF)/P	No cambios compliance ni DMF Mejoría resistencias periféricas
Blum, <i>et al.</i> 2003	R/DC/cruzado/P	24	PS 25 g (85 mg IF)/P	No cambios DMF
Squadrito, <i>et al.</i> 2002	R/DC/P	60	Tabl 54 mg IF/P	> DMF (p<0,05) > Nitritos/nitratos (p<0,01) < Endotelina-1 (p<0,01)
Squadrito, <i>et al.</i> 2003	R/DC/P	79	THS/tab. 54 mg IF/P	> DMF >Nitritos/nitratos <Endotelina-1de igual cuantía que con el THS (p>0,4)
Steinberg, <i>et al.</i> 2003	R/DC/cruzado/P	28	PS 25 g (2 mg/108 mg IF)/P	> DMF. Tendencia NS a > del NO. Tendencia NS a < de endotelina-1 No cambios en ICAM-1, VCAM-1 ni E-selectina.
Teede, <i>et al.</i> 2003	R/DC/cruzado/P	46 hombres 34 mujeres	Tabl 80 mg IF/P	< Rigidez arterial y resistencias periféricas totales. No cambios DMF
Nikander, <i>et al.</i> 2003	R/DC/cruzado/P	56	Tabl 114 mg IF/P	< de E-selectina No cambios PCR ni nitritos/nitratos
Lissin, <i>et al.</i> 2004	R/DC/P	40	Tabl 90 mg IF/P	> Vasodilatación endotelio- independiente Tendencia a > DMF (p=0,12)
Kreijkamp-Jaspers, <i>et al.</i> 2005	R/DC/P	202	PS 25,6 g (98 mg IF)/P	Mejoría parámetros función endotelial en subgrupo de productoras de equol
Colacurci <i>et al.</i> 2005	R/DC/P	60	Tabl 60 mg IF/P	> DMF. No cambios dilat. endotelio-independiente < ICAM-1, VCAM-1 y E-selectina

DMF: dilatación mediada por flujo, THS: tratamiento hormonal sustitutivo, NO: óxido nítrico, ICAM: *intercellular adhesion molecule-1*, VCAM: *vascular cell adhesion molecule-1*, PCR: proteína C reactiva

protrombina), de la producción de fibrina (fibrina soluble), del potencial inhibidor de la fibrinólisis (PAI-1, inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1), o del *turn-over* de la fibrina (dímero D). Tampoco el factor de von Willebrand, que podemos considerar como marcador de daño endotelial, es modificado por las

isoflavonas. Finalmente, en cuanto a los niveles de fibrinógeno, solo un ensayo describe una reducción significativa de sus niveles con el tratamiento a base de genisteína (p<0,001 respecto al placebo), si bien otras dos publicaciones no han encontrado disminución alguna de éste.

Otras acciones de las isoflavonas

Sobre modelos de experimentación animal, la administración de una dieta a base de soja conteniendo isoflavonas, redujo los valores de tensión arterial en ratas hipertensas ovariectomizadas. Sin embargo, en los diversos ensayos clínicos realizados sobre humanos administrando isoflavonas aisladas, no se han observado generalmente cambios significativos de la tensión arterial. Tan solo en uno de ellos la administración de 34 mg de isoflavonas de soja al día divididas en dos dosis redujo la TA diastólica significativamente respecto al grupo placebo ($p < 0,01$). Pero curiosamente, la administración de idéntica cantidad de isoflavonas en una sola dosis diaria no presentó diferencias significativas⁴.

Por otra parte, y por lo que respecta a ciertos marcadores de inflamación endotelial, que intervienen en los procesos de adhesión celular a nivel de la lesión aterosclerótica, parece confirmarse la tendencia a una disminución de los niveles de E-selectina (molécula que facilita el reclutamiento de los leucocitos al endotelio lesionado) en algunos ensayos clínicos. Y en un estudio *in vitro*, la genisteína inhibió la adhesión monocitaria a las células endoteliales humanas a bajas concentraciones²¹. En cuanto a los efectos de las isoflavonas sobre otras moléculas de adhesión celular como la ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule-1*), y VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecule-1*), los datos existentes hasta la fecha son más contradictorios (Tabla 3). Por último, y por lo que respecta a la proteína C reactiva (PCR), que induce la expresión de moléculas de adhesión, que aumenta la captación y fijación del LDL-c, estimula la quimiotaxis monocitaria e inhibe la producción del NO entre otras acciones nocivas, no se han encontrado cambios de la misma en el único ensayo que ha investigado este extremo.

También en los procesos de proliferación de las células musculares lisas arteriales que intervienen en la patogenia de la aterosclerosis las isoflavonas se han mostrado eficaces a nivel experimental: en estudios realizados *in vitro*, su adición al medio de cultivo es capaz de inhibir la formación de trombina (además de la agregación plaquetaria ya citada con anterioridad), y de reducir la proliferación y la síntesis de DNA de las células musculares de la pared arterial^{22,23}.

Finalmente, en modelos de isquemia-reperusión sobre animales de experimentación, en los que se produce una oclusión sostenida durante 45 minutos de una rama arterial coronaria seguida de una reperusión de la misma, la administración de genisteína unos minutos antes o después de comenzar la fase de oclusión, redujo el tamaño del infarto subsiguiente, los niveles de apoptosis miocárdica, la actividad sérica de la creatin-fosfoquinasa, los niveles de TNF- α , e incrementó la contractilidad miocárdica disminuyendo además la incidencia de arritmias ventriculares²⁴.

Sumario

Tomadas las evidencias disponibles en su conjunto, podría concluirse que la soja con sus isoflavonas puede mejorar discretamente el perfil lipídico. Parece más dudoso que las isoflavonas aisladas resulten igualmente eficaces en este sentido, pero éstas pueden aportar otros efectos beneficiosos quizá más relevantes desde el punto de vista de la protección cardiovascular: así, son capaces de mejorar la reactividad vascular, con acción vasodilatadora, inhiben la oxidación de la LDL, tienen acciones antiagregantes plaquetarias y antitrombóticas *in vivo e in vitro*, no afectan negativamente a los parámetros de la coagulación sanguínea ni a la tensión arterial, y presentan una serie de efectos positivos a nivel de la placa ateromatosa inhibiendo los fenómenos de adhesión celular y la proliferación de las células musculares lisas a este nivel.

Para finalizar, un ensayo clínico reciente sobre 41 hombres y mujeres postmenopáusicas hiperlipidémicos, calculó que con un aporte dietético de 50 gramos de proteína de soja conteniendo entre 10 y 73 mg de isoflavonas diariamente, la reducción del riesgo cardiovascular calculado mediante la ecuación de Framingham²⁵ fue del $10,1 \pm 2,7\%$ ¹⁷. Son necesarios en todo caso, sin embargo, estudios clínicos bien diseñados, a largo plazo, con suficiente número de pacientes y con preparados de composición bien establecida y homogénea, para poder confirmar estos datos, y para poder establecer conclusiones definitivas acerca del papel de las isoflavonas en la prevención de la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

1. Krauss RM, Deckelbaum RJ, Ernst N, *et al.* Dietary guidelines for healthy American adults. *Circulation* 1996;94:1795-800.
2. Adlercreutz H. Western diet and western disease: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (suppl):3-12.
3. Beaglehole R. International trends in coronary heart disease mortality, morbidity, and risk factors. *Epidemiol Rev* 1990;12:1-15.
4. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Meno-pause* 1999;6:7-13.
5. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes Jr CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996;126:43-50.
6. Honoré EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997;67:148-54.
7. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and soy phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:41-7.
8. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl J Med* 1995;333: 276-82.
9. Zhuo X-G, 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.
10. FDA. Food labeling, health claims, soy protein, and coronary hearth disease. *Fed Reg* 1999;64: 699-733.
11. Rathel TR, Leikert JF, Vollmar AM, *et al.* The soy isoflavone genistein induces a late but sustained activation of the endothelial nitric-oxide-synthase system in vitro. *Br J Pharmacol* 2005;144:349-9.
12. Simoncini T, Fornari L, Mannella P, *et al.* Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts. *Menopause* 2005;12:69-77.
13. Vera R, Galisteo M, Villar IC, *et al.* Soy isoflavones improve endothelial function in spontaneously hypertensive rats in an estrogen-independent manner: role of nitric- oxide synthase, super-oxide, and cicloxygenase metabolites. *J Pharmacol Exp Ther* 2005;314:1300-9.
14. Chin-Dusting JP, Fisher LJ, Lewis TV, *et al.* The vascular activity of some isoflavone metabolites: implications for a cardioprotective role. *Brit J Pharmacol* 2001;133: 595-605.
15. Yen GC, Lai HH. Inhibition of reactive nitrogen species effects in vitro and in vivo by isoflavones and soy-based food extracts. *J Agric Food Chem* 2003;51:7892-900.
16. Mann K, Borras C, Knock GA, *et al.* Dietary soy isoflavone induced increases in antioxidant and eNOS gene expression lead to improved endothelial function and reduced blood pressure in vivo. *FASEB* 2005;19:1755-7.
17. Jenkins DJ, Kendall CW, Jackson C-JC, *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.
18. Bricarello LP, Kasinski N, Bertolami MC, *et al.* Comparison between the effects of soy milk and non-fat cow milk on lipid profile and lipid peroxidation in patients with primary hypercholesterolemia. *Nutrition* 2004;20:200-4.
19. Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, *et al.* Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Br J Nutr* 2003;89:607-16.
20. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002;455:53-7.
21. Chacko BK, Chandler RT, Mundhekar A, *et al.* Revealing anti-inflammatory mechanisms of soy isoflavones by flow: modulation of leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;289:H908-15.
22. Pan W, Ikeda K, Takebe M, Yamori Y. Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Nutr* 2001;131:1154-8.
23. Ling S, Dai A, Williams MR, *et al.* The isoflavone metabolite cis-tetrahydrodaidzein inhibits ERK-1 activation and proliferation in human vascular smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2004;43:622-8
24. Deodato B, Altavilla D, Squadrito G, *et al.* Cardioprotection by the phytoestrogen genistein in experimental myocardial ischaemia-reperfusion injury. *Br J Pharmacol* 1999;128: 1683-90.
25. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.