



**Cancelo Hidalgo MJ**

Hospital Universitario de Guadalajara - Universidad de Alcalá - Guadalajara (España)

## Isoflavonas y salud ósea

Correspondencia: M.J. Cancelo Hidalgo - Servicio de Ginecología y Obstetricia - Hospital Universitario de Guadalajara - C/ Donante de Sangre, s/n - 19002 Guadalajara (España)  
Correo electrónico: mcanceloh@sego.es

### Resumen

Los fitoestrógenos representan una familia de componentes derivados de plantas. Tienen una estructura esteroidea y son capaces de actuar en el receptor estrogénico. Poseen propiedades tanto estrogénicas como antiestrogénicas, en función del tejido en el que actúen. Los mecanismos potenciales por los cuales los fitoestrógenos pueden afectar a las actividades celulares se han dividido en efectos genómicos y no genómicos. Los primeros actúan a través de receptores de estrógenos, y estos últimos están mediados por proteínas celulares.

El mecanismo de acción de las isoflavonas de soja en el hueso puede considerarse beneficioso, ya que actúan estimulando la actividad de los osteoblastos. Por otra parte, a través del sistema RANK-L/OPG inducen una disminución en la supervivencia y la actividad de los osteoclastos.

Este artículo revisa estudios *in vitro*, en animales y humanos, que involucran a las isoflavonas y la salud ósea con el fin de conocer el efecto que sobre ésta tendrán dichas sustancias en aquellas mujeres postmenopáusicas que las utilizan en el contexto del tratamiento o prevención del síndrome climatérico.

En general, la valoración global de los estudios en humanos muestra variabilidad en el diseño, en la variedad de fuentes de isoflavonas, en el tiempo del análisis y en la dosis. Además, es preciso considerar la variabilidad en la biodisponibilidad y el metabolismo de las isoflavonas entre los sujetos. Todo ello dificulta obtener conclusiones consistentes.

En conclusión, los resultados arrojan algunos resultados positivos, justificando la necesidad de investigaciones adicionales. Desde un punto de vista clínico, las isoflavonas son utilizadas en aquellas mujeres con síntomas climatéricos que no pueden o no desean realizar terapia hormonal. No estarían indicadas con el objetivo de tratar la osteoporosis, pero aquellas mujeres que las utilizan a las dosis y tiempo adecuados pueden esperar un beneficio en el sentido de mantenimiento de su masa ósea.

**Palabras clave:** salud ósea, soja, isoflavonas.



## Isoflavones and bone health

### Summary

Phytoestrogens are a family of plant-derived components that present a steroid structure and can act in the estrogen receptor. They contain both estrogenic and antiestrogenic properties, depending on the tissue in which they act.

The potential mechanisms by which phytoestrogens can affect cell activities have been divided into genomic and non-genomic effects. The former act through estrogen receptors, and the latter are mediated by cellular proteins. The active mechanism of soy isoflavones in bone may be beneficial, as they act by stimulating the activity of the osteoblasts. On the other hand, through the RANK-L/OPG system they bring about a decrease in osteoclast survival and activity. This article reviews *in vitro* studies, in animals and humans, that involve isoflavones and bone health to ascertain how these substances affect those postmenopausal women who use them in treatment or prevention of the climacteric syndrome.

In general, the global assessment of human studies shows variability in the design, in the variety of isoflavone sources, in the time of the analysis and in the dose. In addition, the variability in the bioavailability and metabolism of isoflavones between the subjects must be considered. All this makes it difficult to obtain consistent conclusions.

To sum up, some positive results justify the need for further research. From a clinical point of view, isoflavones are used in women with climacteric symptoms who cannot or do not wish to undergo hormone therapy. They would not be indicated for treating osteoporosis, but those women who use them at the right doses and time can expect a benefit in maintaining bone mass.

**Key words:** *bone health, soy, isoflavones.*

### Introducción

El déficit estrogénico derivado de la disminución de la función ovárica conduce a un estado de remodelado óseo aumentado, con un balance negativo que lleva a una pérdida de masa ósea. El resultado es el mayor riesgo de desarrollar osteopenia, osteoporosis y, como consecuencia, aumento del riesgo de fractura.

La terapia hormonal es considerada como un tratamiento muy eficaz para el alivio de los síntomas climatéricos, habiendo demostrado un efecto beneficioso en el hueso con reducción de fractura vertebral y de cadera incluso en mujeres postmenopáusicas no osteoporóticas<sup>1</sup>, pero las informaciones sobre el aumento del riesgo de algunas enfermedades crónicas han aumentado notablemente el interés de los clínicos y de las mujeres por alternativas a este tratamiento. Algunas de las más populares se basan en alimentos o suplementos de fitoestrógenos.

De todas las alternativas naturales actualmente investigadas, los fitoestrógenos y sus componentes, las isoflavonas, parecen ofrecer el mayor potencial para la prevención de la pérdida ósea.

### Isoflavonas y metabolismo óseo

Los fitoestrógenos representan un grupo de compuestos derivados de plantas que han demostrado tener propiedades tanto agonistas estrogénicas como antagonistas, en función del tejido donde actúen.

Por su estructura química, los fitoestrógenos se dividen en cuatro clases principales:

- 1.- Isoflavonas
- 2.- Estilbenos
- 3.- Cumestanos
- 4.- Lignanos

Las isoflavonas son las mejor conocidas, siendo sus principales representantes genisteína y daidzeína. Se encuentran en cantidades significativas en la soja. La estructura química es similar al 17 $\beta$  estradiol y tienen la capacidad de unirse a los receptores de estrógeno (RE). La unión de un fitoestrógeno al RE puede dar como resultado la activación parcial del mismo (efecto agonista) o el desplazamiento de una molécula de estrógeno, lo que reduce la activación del receptor (efecto antagonista).

Presentan una afinidad por el RE inferior a la del estradiol. La afinidad y el tiempo de ocupación de las isoflavonas por el receptor  $\beta$  es unas 30 veces superior que por el receptor  $\alpha$ . En los tejidos existe una diferente distribución de estos receptores, lo que apunta a que ejercen efectos tisulares selectivos en función del tejido en el que actúan. En el tejido reproductivo, especialmente útero y mama, predomina el tipo  $\alpha$ , mientras que el tejido óseo tiene una mayor cantidad de receptores  $\beta$ <sup>2</sup>. Además, las isoflavonas presentan otras acciones independientes del RE, como inhibición enzimática o actividad antioxidante.

Los mecanismos exactos del efecto de las isoflavonas y otros componentes de la soja en el hueso siguen sin estar totalmente aclarados. Se ha postulado que el principal efecto sería genómico a través de los RE, pero también se han comprobado otros efectos no genómicos<sup>3</sup>.

Se ha demostrado la presencia de RE en las células osteoblásticas y la unión de la genisteína al RE de esta localización. El resultado parece ser una mayor formación de hueso por la activación de los osteoblastos mediante el mecanismo genómico que implica la activación del receptor de estrógeno nuclear, y también se ha descrito una



variedad de mecanismos no genómicos, incluida la inhibición de la tirosin-kinasa y la topoisomerasa II<sup>4</sup>. Por otra parte, se ha puesto de manifiesto que la daidzeína induce la apoptosis de los osteoclastos<sup>5</sup>.

Otro mecanismo de acción propuesto más recientemente es a través del aumento de la síntesis de osteoprotegerina (OPG) por el osteoblasto. En una cohorte de mujeres postmenopáusicas osteopénicas, la administración de genisteína en comparación con el placebo mostró que el nivel de RANK-L fue más bajo ( $p < 0,001$  vs. placebo) y el de OPG mayor ( $p < 0,001$  vs. placebo) en el seguimiento a 1 y 2 años<sup>6</sup>.

Otro posible mecanismo de acción es el diferente comportamiento que tiene la proteína de la soja en comparación con las proteínas animales frente a la absorción intestinal de calcio<sup>7</sup>. El consumo de proteína de soja produce una menor excreción urinaria de calcio que la ingesta de proteína animal<sup>8</sup>. Esto podría tener una posible importancia clínica en el sentido de las recomendaciones sobre hábitos de salud para la mujer postmenopáusica, sugiriendo la sustitución de proteína animal por proteína de soja.

En resumen, desde el punto de vista fisiológico del remodelado óseo, estos hallazgos sustentan la hipótesis de un efecto estimulador de los osteoblastos y un posible efecto inhibidor del reclutamiento de osteoclastos (vía RANK-L), además de un acortamiento de su vida media al promover su apoptosis. El resultado sería un efecto antirresortivo con balance positivo hacia la formación mediado por la OPG, y con actuación en el RE, pero también mediante la acción en determinadas enzimas<sup>9</sup>.

### Estudios *in vitro*

Son múltiples los estudios de investigación básica que señalan el efecto positivo de las isoflavonas en las variables relacionadas con el metabolismo óseo, la osteoporosis, la fractura y la calidad ósea.

Las células osteoblásticas MC3T3-E1 han sido cultivadas en medio que contenía diversas concentraciones de daidzeína, mostrando un aumento significativo en la actividad de la fosfatasa alcalina y el contenido de proteína. Este efecto se contrarresta completamente al añadir un antiestrógeno como tamoxifeno, lo que indica el efecto estimulador sobre la proliferación y diferenciación de las células osteoblásticas MC3T3-E1 mediado a través del RE. El efecto de la genisteína en las células osteoblásticas parece ser el mismo que el de la daidzeína<sup>10</sup>.

Por otra parte, la genisteína inhibe la actividad osteoclastica directamente a través de la inhibición de la tirosin-kinasa, que a su vez inhibe la resorción ósea<sup>11</sup>.

### Estudios en animales

La mayoría de los estudios de la acción de los fitoestrógenos sobre el hueso, en experimentación animal, se han realizado en modelos de ratas ovariectomizadas (OVX) y algunos en primates. En

ellos hay una gran variabilidad porque, por ejemplo, la vía de administración ha sido la inyección subcutánea, parenteral continua o la alimentación oral. En general, el producto analizado ha sido isoflavonas, ya sea compuestos puros (principalmente genisteína) o proteínas de soja, con o sin sus isoflavonas, pero con gran variación en cuanto a las dosis empleadas.

Los controles se han realizado con caseína o dietas semipurificadas. En varios estudios el efecto de los fitoestrógenos se ha comparado con el estrógeno conjugado equino o el estradiol.

Los objetivos primarios han sido la variación de la masa del hueso trabecular y/o cortical, la densidad mineral ósea (DMO) y la resistencia mecánica en algún estudio. Los objetivos secundarios incluyeron la variación en los marcadores del recambio óseo y los efectos sobre el peso uterino.

En general, los efectos de las isoflavonas en el tejido esquelético de los animales de experimentación han sido consistentes en el sentido de mostrar un efecto favorable de las isoflavonas sobre el hueso.

Los primeros estudios examinaron los efectos de la leche de soja<sup>12</sup> y de la proteína de soja<sup>7</sup> en comparación con la caseína en el modelo animal de ratas OVX. Las ratas alimentadas con dieta de soja mostraron densidad ósea significativamente más alta en el fémur y columna lumbar que las ratas del grupo control. La cuestión sobre si el efecto se debía a la proteína en sí o a la presencia de isoflavonas en la soja no queda aclarada en estos estudios iniciales. Para aclarar esta cuestión, las ratas OVX se alimentaron con una dieta que contenía 44  $\mu\text{mol/día}$  de genisteína. Las ratas controles fueron alimentadas con una dieta idéntica en la que se eliminaron las isoflavonas. Los resultados mostraron que la genisteína fue efectiva para reducir la pérdida ósea en ratas OVX, apoyando la hipótesis de que actuaría como inhibidor osteoclastico<sup>4</sup>.

En otro estudio, el aislado de proteína de soja fue tan eficaz como el estradiol en el control de la pérdida ósea después de la ovariectomía realizada en ratas<sup>13</sup>.

Sin embargo, en otro estudio, que mostró un aumento significativo en el ARNm de IGF-1 en los grupos tratados con isoflavona, y de manera dosis dependiente, no se constató un efecto significativo en la densidad ósea<sup>14</sup>.

Utilizando técnicas como microTAC y DXA se ha demostrado cómo el volumen del hueso trabecular de la metafisis femoral distal se redujo marcadamente en ratones OVX, mostrando la genisteína capacidad para restaurar esta pérdida<sup>15</sup>.

En un ensayo aleatorizado que estudió la capacidad de revertir la pérdida ósea ya establecida mediante la ingesta diaria de isoflavonas de soja a largo plazo y en diferentes dosis (20, 40 u 80 mg/kg/día durante 84 días), y realizado en ratas a las que se extirparon los ovarios y ratas a las que se hizo cirugía simulada conservando los ovarios<sup>16</sup>, la DMO fue significativamente menor en las ratas OVX que en las que se practicó la cirugía simulada. La alimen-



tación con isoflavonas no afectó la DMO en esta población. Tampoco indujo cambios en el peso uterino, lo que indica la ausencia de efecto uterotrófico. La actividad anti-osteoclástica inducida por isoflavonas ocurrió de una manera dosis dependiente; sin embargo, aunque la administración de isoflavonas redujo el recambio óseo, no logró revertir la pérdida ósea ya establecida. Estos resultados apoyan la idea de que el consumo de isoflavonas de soja puede tener un papel más preventivo que curativo en la salud ósea.

Se ha señalado la importancia de la exposición neonatal a las isoflavonas. El análisis de la DMO y resistencia ósea en ratones en edad adulta, es superior cuando estos han tenido una exposición intrauterina a genisteína y/o daidzeína<sup>17</sup>.

En el análisis de la calidad ósea, genisteína conservó la calidad biomecánica del hueso trabecular independientemente de parámetros de la microestructura, como la densidad o la longitud de las microfracturas, la tasa de aposición mineral o la DMO<sup>18</sup>.

Sin embargo, los estudios en primates no concuerdan con los resultados en ratas OVX. En monas *cynomolgus* premenopáusicas (*Macaca fascicularis*), la dieta de soja con alto contenido de isoflavonas no afectó significativamente las características óseas, la DMO, ni las mediciones de biomarcadores óseos<sup>19</sup>. En las monas ovariectomizadas, no se observó ningún efecto de los fitoestrógenos de soja de la dieta para ninguna medida de la masa ósea<sup>20</sup>, y la proteína de soja por sí sola no evitó el aumento del recambio óseo<sup>21</sup>.

En resumen, el efecto de las isoflavonas en la investigación básica (estudios *in vitro* y modelos animales) señala que existe:

- Reducción de los marcadores de resorción ósea
- Aumento de los marcadores de formación ósea
- Preservación de la estructura y calidad ósea
- Preservación de la resistencia ósea a la fractura

## Estudios en humanos

### Estudios observacionales

Los estudios observacionales de intervención dietética han mostrado hallazgos similares a los efectos *in vitro* de los fitoestrógenos en cultivos de células óseas y de marcadores del recambio óseo, que son indirectamente consistentes con la reducción del remodelado óseo.

La mayoría de los estudios observacionales sobre marcadores óseos se han realizado en mujeres que viven en países donde la población tiene una ingesta relativamente alta de fitoestrógenos. Estos han encontrado una correlación inversa significativa entre la ingesta de isoflavonas y la excreción urinaria de los marcadores de resorción ósea piridinolina y desoxipiridinolina en mujeres postmenopáusicas de países asiáticos<sup>22</sup>.

Dentro de las poblaciones asiáticas, varios estudios observacionales muestran que las mujeres postmenopáusicas que consumen alimentos de soja, y por lo tanto isoflavonas, tienen la DMO de la columna lumbar y/o cadera más alta<sup>23</sup>, de la misma manera que ocurre en poblaciones esta-

dounidenses de origen japonés<sup>24,25</sup>. Se ha descrito un mayor pico de masas ósea y el mantenimiento de esta masa ósea en mujeres jóvenes<sup>26</sup>, y una menor pérdida en mujeres perimenopáusicas<sup>27</sup> y postmenopáusicas<sup>28</sup>. Este efecto no se ha mostrado en supervivientes de cáncer de mama<sup>29</sup>.

En adultos que viven en países occidentales, los datos son limitados, por lo que es difícil sacar conclusiones sobre la relación entre la ingesta de fitoestrógenos y la DMO o la tasa de fracturas, ya que su consumo es generalmente insignificante en dichos países<sup>30</sup>. Un estudio en mujeres de raza blanca americanas encontró una disminución del 18% de los marcadores de resorción en aquellas con alta ingesta de genisteína en la dieta<sup>28</sup>.

### Estudios clínicos

El mayor problema con los ensayos clínicos en humanos que analizan el efecto de las isoflavonas en el hueso es la gran variabilidad en cuanto al diseño, fuente de los productos analizados, dosis y, especialmente, la duración relativamente corta para poder detectar con precisión cambios significativos en la DMO. Además, un factor de confusión en los estudios de tratamiento de isoflavonas es la variabilidad en la biodisponibilidad y el metabolismo de las isoflavonas entre los sujetos.

Los sujetos varían de metabolizadores bajos a moderados y altos. Por lo tanto, aunque se administre la misma dosis de isoflavona, se puede esperar una variabilidad en la respuesta. La daidzeína es metabolizada a equol por la microbiota intestinal en aproximadamente el 30% de las personas. Este metabolito es biológicamente más activo que su precursor<sup>31</sup>.

Un ensayo a doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, de 1 año de duración, administrando suplementos de equol (10 mg/día) a 93 mujeres japonesas menopáusicas no productoras de equol, mostró que la intervención aumentó las concentraciones de este metabolito en suero y orina de manera dosis dependiente. La desoxipiridinolina urinaria disminuyó significativamente, con un -23,94% de cambio en el grupo que recibió suplemento de equol en comparación con un cambio de -2,87% en el grupo placebo ( $p=0,020$ ). Además, en el grupo tratado se mantuvo la DMO, que disminuyó en el grupo placebo<sup>32</sup>.

Son pocas las informaciones de estudios en mujeres premenopáusicas, y no es posible extraer conclusiones sobre el impacto de los fitoestrógenos en el hueso en ellas<sup>33,34</sup>. La administración de soja rica en isoflavonas no tuvo efectos en la DMO en mujeres adultas jóvenes sanas con menstruación normal<sup>35</sup>.

En otro estudio de 24 semanas realizado en 69 mujeres perimenopáusicas se analizó el efecto en la pérdida ósea de administrar proteína de soja rica en isoflavonas (80,4 mg/día), proteína de soja pobre en isoflavonas (4,4 mg/día) o caseína. El grupo control tuvo una pérdida significativa de hueso, mientras que el tratamiento rico en isoflavonas atenuó la pérdida ósea de la columna lumbar<sup>27</sup>. Un estudio de similar diseño en mujeres postmenopáusicas hipercolesterolémicas, obtuvo semejantes resultados<sup>36</sup>.



Según estas informaciones, es posible que la inclusión de productos de soja que contienen isoflavonas en las dietas de mujeres perimenopáusicas pueda atenuar la pérdida ósea y disminuir el riesgo de osteoporosis. Sin embargo, en otro estudio realizado en mujeres blancas postmenopáusicas tempranas (51-56 años), aparentemente sanas, el consumo de alimentos que contenían isoflavona de soja aglicona en cantidades de 110 mg/día durante 1 año no previno la pérdida ósea postmenopáusica y no afectó el recambio óseo<sup>37</sup>. Similares resultados se muestran en otro estudio en mujeres postmenopáusicas tardías, con un año de seguimiento, en el que, aunque se identificaron cambios en los marcadores, no ocurrió en la DMO, incluso cuando se analizaron los resultados por productoras y no productoras de equol<sup>38</sup>.

Se han analizado los efectos cooperativos de las isoflavonas y el ejercicio sobre el metabolismo óseo y el lipídico en 128 mujeres postmenopáusicas durante 24 semanas asignadas aleatoriamente a 4 grupos: placebo; placebo combinado con caminar (3 veces por semana); ingesta de isoflavona (75 mg de conjugados de isoflavonas por día); e isoflavona combinada con caminar. La combinación de isoflavonas y ejercicio mostró efectos favorables sobre los lípidos séricos y la composición corporal de las mujeres postmenopáusicas. Los hallazgos de este estudio sugieren que los efectos preventivos de las isoflavonas sobre la pérdida ósea dependen de la microbiota intestinal del individuo para la producción de equol<sup>39</sup>, aunque otros estudios no encuentran diferencias en función del fenotipo productor o no productor de equol<sup>37</sup>.

Un meta-análisis de diez ensayos aleatorizados y controlados con placebo, relacionados con los efectos de la ingesta de isoflavonas de soja sobre la DMO de la columna lumbar, incluyó 608 mujeres a las que se administró isoflavonas de soja en dosis de 44-160 mg/día con un tiempo de tratamiento de 4-24 meses. En conclusión, la intervención con isoflavonas atenuó significativamente la pérdida ósea de la columna vertebral en mujeres menopáusicas. Estos efectos favorables son más marcados cuando se consumen más de 90 mg/día de isoflavonas. El efecto beneficioso se pondría de manifiesto tras el consumo durante 6 meses<sup>40</sup>.

Sin embargo, otro meta-análisis que incluyó diez ensayos aleatorizados controlados con placebo de, al menos, un año de duración y que analizó a 896 mujeres indicó que es poco probable que la suplementación con isoflavonas de soja tenga un efecto favorable significativo sobre la DMO en la columna lumbar y la cadera. Se obtuvieron resultados similares en los análisis de subgrupos por fuentes de isoflavonas (proteína de soja *vs.* extracto de isoflavonas) y diferencias étnicas (asiáticas *vs.* occidentales). Solo el análisis según la dosis igual o mayor a 80 mg/día en comparación con dosis menores tendía a tener un efecto beneficioso débil sobre la DMO de la columna lumbar<sup>41</sup>.

Sobre los efectos de la ingesta de isoflavonas en los marcadores de remodelado óseo, se analizaron en un meta-análisis los resultados de nueve ensayos aleatorizados en el que se incluyó a 432 sujetos. Se concluyó que la intervención con isoflavonas inhibe de manera significativa la resorción y estimula la formación de hueso, según la respuesta de los marcadores de recambio óseo. Estos efectos favorables ocurren incluso si se consumen <90 mg/día de isoflavonas o si la intervención dura menos de 12 semanas<sup>42</sup>.

Los efectos de las isoflavonas sobre la resistencia ósea en humanos son desconocidos. Se ha indicado que el tratamiento con isoflavonas de soja durante 3 años fue modestamente beneficioso en la medición de la densidad mineral ósea volumétrica del fémur medial, así como en el índice fuerza-deformación<sup>43</sup>.

Un reciente meta-análisis<sup>44</sup> analizó el efecto de las isoflavonas en la DMO. Se incluyeron 21 estudios con 2.652 mujeres postmenopáusicas. Los resultados indicaron que en columna lumbar el tratamiento con isoflavonas se asocia a un incremento significativo de la DMO en comparación con el control. En cuello femoral, el número de estudios que aportan esta información es de 18 (n=1.604), encontrando también un cambio significativo. Los estudios que emplearon isoflavonas agliconas encontraron mejores resultados comparado con el control, siendo superiores los efectos a los estudios que utilizaron las formas glicosiladas.

Genisteína redujo la excreción urinaria de pirodolina y deoxipirodolina aumentando los niveles de fosfatasa alcalina y del factor de crecimiento insulínico-1 (*insulin-like growth factor-1, IGF-1*), sin mostrar cambios en la medida ecográfica del espesor endometrial. Los autores concluyeron que el tratamiento con isoflavonas ejerce un moderado efecto beneficioso contra la pérdida ósea relacionada con la deprivación estrogénica en la postmenopausia. El efecto parece estar relacionado con la forma aglicona de las isoflavonas.

### **Efecto sobre el riesgo de fractura**

Las únicas informaciones del efecto de las isoflavonas sobre el riesgo de fractura derivan de algunos estudios poblacionales. No hay datos de ensayos clínicos sobre fractura.

Un estudio prospectivo de una gran cohorte asiática<sup>45</sup> de 24.403 mujeres postmenopáusicas que no tenían antecedentes de fractura o cáncer, seguidas durante una media de 4,5 años, y después de ajustar por edad, estado socioeconómico, factores de riesgo de osteoporosis y otros factores dietéticos, encontró una relación del riesgo de fractura con el consumo de proteína de soja o de isoflavonas, con una relación inversa que fue más pronunciada en las mujeres en la menopausia temprana. Los autores concluyeron que el consumo de soja puede reducir el riesgo de fractura en las mujeres postmenopáusicas, especialmente entre las que se encuentran en los años próximos a la menopausia.





## Conclusiones

La evidencia de los estudios epidemiológicos y prospectivos de cohortes indican un efecto positivo de la ingesta de isoflavonas sobre el riesgo de osteoporosis y fractura por fragilidad.

Existen diversos mecanismos de actuación que explican las acciones de las isoflavonas sobre el hueso y, aunque los mecanismos exactos involucrados no están totalmente aclarados, parece que el consumo de isoflavonas de soja atenúa la pérdida ósea inducida por la menopausia mediante la disminución de la resorción y estimulación de la formación.

Como se muestra de manera consistente tanto en estudios *in vitro* y en animales, las isoflavonas parecen estimular la formación de hueso a través de la acción sobre los osteoblastos, siendo capaces de inhibir la resorción ósea por actuación sobre los osteoclastos y estableciendo, por tanto, un balance positivo.

Los estudios en humanos muestran variabilidad en los resultados debido, al menos en parte, a la diferente metodología empleada, a la variedad de fuentes de isoflavonas, las dosis empleadas y el tiempo del análisis; a lo que hay que sumar la variabilidad de la biodisponibilidad y el metabolismo de las isoflavonas entre los sujetos, siendo a veces difícil deslizar los resultados de una posible influencia genética y ambiental.

Los estudios revisados muestran evidencia de un efecto beneficioso de las isoflavonas de soja sobre la salud ósea en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas cuando la proteína de soja con alto contenido de isoflavonas se incorpora a la dieta. Esta podría ser una adecuada estrategia para mejorar la salud ósea de la mujer postmenopáusica.

La evidencia resulta insuficiente para recomendar el consumo de isoflavonas para la prevención o el tratamiento de la osteoporosis, pero en aquellas mujeres que estén tomando unas dosis adecuadas de isoflavonas puede esperarse una menor pérdida de la DMO relacionada con la privación estrogénica.

Los resultados de los estudios muestran algunos resultados positivos, lo que justifica la necesidad de llevar a cabo ensayos clínicos adicionales en los que sería deseable contar con una población muestral mayor y una mayor duración que permitieran, además de demostrar el efecto de isoflavonas en los marcadores bioquímicos de remodelación ósea, la densidad ósea y la calidad ósea, investigar el efecto sobre la prevención de fracturas.

**Conflicto de intereses:** El autor declara no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288(3):321-33.
- Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Häggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology*. 1997;138:863-70.
- Anderson JJ, Anthony M, Messina M, Garne SC. Effects of phyto-oestrogens on tissues. *Nutr Res Rev*. 1999; 12(1):75-116.
- Blair HC, Jordan SE, Peterson TG, Barnes S. Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats. *J Cell Biochem*. 1996;61(4):629-37.
- Rassi CM, Lieberherr M, Chaumaz G, Pointillart A, Cournot G. Down-regulation of osteoclast differentiation by daidzein via caspase 3. *J Bone Miner Res*. 2002; 17(4):630-8.
- Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, et al. OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res*. 2008; 23(5):715-20.
- Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW, Amin D, Stacewicz-Sapuntzakis M, Guo P, et al. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr*. 1996;126:161-7.
- Breslau NA, Brinkley L, Hill KD, Pak CY. Relationship of animal protein-rich diet to kidney stone formation and calcium metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1988;66(1):140-6.
- Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy isoflavones and osteoporotic bone loss: a review with an emphasis on modulation of bone remodeling. *J Med Food*. 2016;19(1):1-14.
- Sugimoto E, Yamaguchi M. Stimulatory effect of daidzein in osteoblastic MC3T3-E1 cells. *Biochem Pharmacol*. 2000;59(5):471-5.
- Williams JP, Jordan SE, Barnes S, Blair HC. Tyrosine kinase inhibitor effects on avian osteoclastic acid transport. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1369S-74S.
- Omi N, Aoi S, Murata K, Ezawa I. Evaluation of the effect of soybean milk and soybean milk peptides on bone metabolism in the rat model with ovariectomized osteoporosis. *J Nutr Sci Vitaminol*. 1994;40:201-11.
- Arjmandi BH, Birnbaum R, Goyal NV, Getlinger MJ, Juma S, Alekel L, et al. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1364S-8S.
- Arjmandi BH, Getlinger MJ, Goyal NV, Alekel L, Hasler CM, Juma S, et al. Role of soy protein with normal or reduced isoflavone content in reversing bone loss induced by ovarian hormone deficiency in rats. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1358S-63S.
- Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, et al. Selective effects of genistein, a soybean isoflavone, on B-lymphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. *Endocrinology*. 1999;140:1893-900.
- Picherit C, Bennetau-Pelissero C, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Barlet JP, et al. Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. *J Nutr*. 2001;131(3):723-8.
- Kaludjerovic J, Ward WE. Neonatal exposure to daidzein, genistein, or the combination modulates bone development in female CD-1 mice. *J Nutr*. 2009;139(3):467-73.
- Dai R, Ma Y, Sheng Z, Jin Y, Zhang Y, Fang L, et al. Effects of genistein on vertebral trabecular bone microstructure, bone mineral density, microcracks, osteocyte density, and bone strength in ovariectomized rats. *J Bone Miner Metab*. 2008;26(4):342-9.
- Lees CJ, Kaplan JR, Chen H, Jerome CP, Register TC, Franke AA. Bone mass and soy isoflavones in socially housed, premenopausal macaques. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(1):245-50.
- Register TC, Jayo MJ, Anthony MS. Soy phytoestrogens do not prevent bone loss in postmenopausal monkeys. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4362-70.
- Lees CJ, Ginn TA. Soy protein isolate diet does not prevent increased cortical bone turnover in ovariectomized macaques. *Calcif Tissue Int*. 1998;62(6):557-8.



22. Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effect of soy protein on bone metabolism in postmenopausal women. *Osteoporosis*. 2000;11:721-4.
23. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol*. 2001;97:109-15.
24. Fukui Y, Miura A, Nara Y, Uesugi T, Yamori H, Yamori Y. Relationship between urinary isoflavones and bone metabolism in postmenopausal Japanese women. *J Nutr*. 2000;130:686S.
25. Rice MM, LaCroix AZ, Lampe JW, van Belle G, Kestin M, Sumitani M, et al. Dietary soy isoflavone intake in older Japanese American women. *Public Health Nutr*. 2001;4(5):943-52.
26. Ho SC, Chan SG, Yi Q, Wong E, Leung PC. Soy intake and the maintenance of peak bone mass in Hong Kong Chinese women. *J Bone Miner Res*. 2001;16(7):1363-9.
27. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(3):844-52.
28. Mei J, Yeung SS, Kung AW. High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(11):5217-21.
29. Baglia ML, Gu K, Zhang X, Zheng Y, Peng P, Cai H, et al. Soy isoflavone intake and bone mineral density in breast cancer survivors. *Cancer Causes Control*. 2015;26(4):571-80.
30. Guthrie JR, Ball M, Murkies A, Dennerstein L. Dietary phytoestrogen intake in mid-life Australian-born women. *Climacteric*. 2000;3:254-61.
31. Wu J, Oka J, Ezaki J, Ohtomo T, Ueno T, Uchiyama S, et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause*. 2007;14(5):866-74.
32. Tousen Y, Ezaki J, Fujii Y, Ueno T, Nishimuta M, Ishimi Y. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause*. 2011;18(5):563-74.
33. Song YS, Paik HY. Soybean intake and bone mineral density change in Korean college women. *Epidemiological observations*. *J Nutr*. 2002;132:616S.
34. Di Leo C, Tarolo GL, Bestetti A, Tagliabue L, Del Sole A, Aliberti G, et al. Osteoporosis and phytoestrogens: an assessment of bone mineral density via quantitative peripheral computed tomography in milk-egg-vegetarian women in the premenopause. *Radiol Med*. 2000;99:250-7.
35. Anderson JJ, Chen X, Boass A, Symons M, Kohlmeier M, Renner JB, et al. Soy isoflavones: no effects on bone mineral content and bone mineral density in healthy, menstruating young adult women after one year. *J Am Coll Nutr*. 2002;21(5):388-93.
36. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1375S-9S.
37. Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F; PHYTOS Investigators. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr*. 2008;87(3):761-70.
38. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, et al. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;90(1):234-42.
39. Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M, et al. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism*. 2006;55(4):423-33.
40. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr*. 2008;27(1):57-64.
41. Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX, Chen YM. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*. 2009;44(5):948-53.
42. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr*. 2008;62(2):155-61.
43. Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H, Hanson KB, Schiferl DJ, Hanson LN, et al. The soy isoflavones for reducing bone loss study: 3-yr effects on pQCT bone mineral density and strength measures in postmenopausal women. *J Clin Densitom*. 2011;14(1):47-57.
44. Lambert MNT, Hu LM, Jeppesen PB. A systematic review and meta-analysis of the effects of isoflavone formulations against estrogen-deficient bone resorption in peri- and postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 2017;106(3):801-11.
45. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, et al. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med*. 2005;165(16):1890-5.