

Isoflavonas y hueso

Cano A

Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset - Valencia

Correspondencia: Antonio Cano - Departamento de Pediatría, Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Valencia y Fundación para la Investigación del Hospital Universitario Dr Peset de Valencia - Avda. Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia (España)
Correo electrónico: Antonio.Cano@uv.es

La aparición de escalas de predicción de riesgo absoluto de fractura por fragilidad y la consiguiente definición de umbrales de intervención farmacológica, han limitado significativamente el número de mujeres elegibles para tratamiento entre las que viven sus primeros años de posmenopausia. Hay certeza sobre el deterioro que muchas de ellas sufren en cuanto a su metabolismo óseo como consecuencia del brusco hipogonadismo, pero no hay estrategias definidas de uso de fármacos para limitar el fenómeno. En su momento, la terapia hormonal solucionaba este problema, pero la limitación de uso a mujeres con síntomas de entidad suficiente como para afectar la calidad de vida, ha dejado a muchas usuarias sin opción eficaz. Es verdad que los hábitos de vida, singularmente dieta y ejercicio, alivian el problema, pero no acaban de constituirse como solución plenamente satisfactoria. Los avances que se están produciendo en el mecanismo de acción de extractos de plantas, tanto en formas moleculares puras preparadas con calidad igual a la de medicamentos (EFP, especialidad farmacéutica publicitaria), o alimentos en los que se encuentran a concentraciones suficientes (alimentos funcionales), están abriendo algunas expectativas. Se ha progresado significativamente en el conocimiento de los mecanismos moleculares de muchas de estas sustancias, singularmente de las isoflavonas. Aunque con diferencias entre sus componentes, sabemos que son capaces de activar receptores de estrógenos, particularmente la isoforma β , y que ello es seguido de puesta en marcha de distintas vías de señalización en diversos modelos experimentales, fundamentalmente

celulares. La cuestión fundamental, sin embargo, es cuál es su trascendencia real en la clínica.

A este nivel, las evidencias son más limitadas y, hasta la fecha, aún confusas. Por un lado está la asignatura pendiente de los síntomas, donde hay pocos estudios clínicos de calidad, y los que hay presentan dificultades derivadas de la inclusión de grupos con número bajo de participantes o de otros inconvenientes de índole metodológica. Por otro, está la cuestión de su eventual eficacia como limitantes en enfermedades crónicas que de una forma más o menos clara presentan raíces en el hipogonadismo, tales como la enfermedad cardiovascular o la osteoporosis. Las cuestiones relativas a la primera han sido recientemente revisadas¹, y respecto a la segunda, es particularmente bienvenido el artículo de García-Martín y cols. en este número². Con un grupo control y un diseño aleatorizado y a doble ciego, los autores concluyen que tras un año de seguimiento la suplementación con 50 mg/día de isoflavonas mejora parámetros óseos evaluados por ultrasonografía. Hay cambios favorables globales en algunos de los marcadores de metabolismo óseo evaluados, si bien sin diferencias entre ambos grupos. Tal vez la inclusión de un mayor número de casos habría llegado a desvelar una supuesta ventaja de las isoflavonas. Resulta curioso que la intervención se asocia a un descenso en osteoprotegerina (OPG). Este hallazgo es contrario a lo publicado por otros grupos³, y *a priori*, en oposición a la protección objetivada en los parámetros ultrasonográficos. Por ello, no es descartable que este dato tenga más valor si cabe, habida cuenta de la procedencia tan variada de la OPG, y de su creciente valor como biomarcador de enfermedad cardiovascular, como bien acaba de revisar el mismo grupo⁴.

La revisión de la literatura sobre acciones de las isoflavonas en hueso, sin embargo, muestra que se trata de un campo donde hay importantes discrepancias. Por ejemplo, un reciente ensayo clínico no ha encontrado efecto de protección ósea en mujeres que tomaron tabletas conteniendo 200 mg de isoflavonas durante dos años⁵, y en el mismo sentido concluyó un meta-análisis que examinó la acción sobre densidad mineral ósea⁶. Sin embargo, otro meta-análisis encontró protección, si bien reducida⁷. También a nivel de marcadores bioquímicos de metabolismo óseo un meta-análisis reciente ha encontrado una leve acción protectora sobre la resorción⁸. Hay, finalmente, muy poca información sobre efecto a nivel de parámetros ultrasonográficos, y también en esto el valor del estudio de García-Martín debe destacarse.

¿Cómo alcanzar alguna luz en este aparentemente intrincado camino? Evidentemente, se necesita más investigación clínica, pero no parece una labor sencilla por una serie de condiciones particulares de este tipo de preparados.

Por un lado, está la gran variedad de moléculas y las diferencias entre sus efectos, incluyendo la capacidad metabólica individual. No es lo mismo, entre las isoflavonas, la genisteína que, por ejemplo, la biochanina A. En cuanto a la metabolización individual, es también importante señalar que el equol, un metabolito de la daidzeína, se genera a partir de la acción de la flora intestinal, pero sólo de ciertos individuos. No hay cifras exactas, pero se calcula que entre el 35%-50% de los individuos son capaces de producirlo. Esto añade un factor importante de variabilidad a los resultados de las actuaciones terapéuticas, pues el equol está considerado como una de las isoflavonas de mayor potencia. En este terreno, hubiera sido bienvenido que el estudio de García-Martín² hubiera detallado la mezcla de isoflavonas utilizadas.

Por otro lado, está el umbral de respuesta. Un meta-análisis que examinó la acción sobre síntomas vasomotores encontró una clara acción dosis-dependiente en un intervalo que llegaba hasta 160 mg/día de isoflavonas, con un umbral aceptable a nivel de aproximadamente 80 mg/día⁹. También hay diferencias entre isoflavonas purificadas y proteína de soja, al menos en el campo de la protec-

ción cardiovascular, como ha puesto de manifiesto el análisis de la *American Heart Association*¹⁰.

En conclusión, por tanto, éste es un campo prometedor, pero requiere que en él se imponga orden. Hay que aclarar qué isoflavonas, si purificadas o no, a qué dosis y, probablemente, qué tipo de usuaria consigue, o no, algún efecto de protección. Los estudios como el de García Martín son particularmente bienvenidos, pues su buen diseño contribuye a acumular más evidencias.

Bibliografía

1. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 2010;67:219-26.
2. García-Martín A, Avilés-Pérez MA, Quesada Charneco M, Jiménez Moleón JJ, Fonollá Joya J, Muñoz-Torres M. Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasónicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;4:141-46.
3. 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;23:715-20.
4. Reyes-García R, Rozas-Moreno P, Muñoz-Torres M. Cardiovascular disease and bone metabolism. *Endocrinol Nutr* 2011;58:353-9.
5. Lewis S, Strickman-Stein N, Ganjel-Azar P, Xu P, Doerge DR, Krischer J. Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: a randomized, double blind trial. *Arch Intern Med* 2011;171:1363-9.
6. 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;44:948-53.
7. 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;27:57-64.
8. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47:413-23.
9. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:203-11.
10. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.