

LAS ISOFLAVONAS DE LA SOYA

FITOESTRÓGENO VEGETAL

En los últimos 30 años se han investigado rigurosamente los efectos de los alimentos a base de soya sobre la salud. Cada año se publican aproximadamente 2,000 artículos revisados por expertos relacionados con la soya. Gran parte de esta investigación puede atribuirse a que los alimentos a base de soya son fuentes excepcionalmente ricas en isoflavonas. Esto es evidente por la ingesta media diaria de isoflavonas de 30 a 50 mg entre las personas mayores de Japón^{1,2} mientras que en Estados Unidos³ y Europa⁴ la ingesta per cápita es inferior a 3 mg. Se ha afirmado que las isoflavonas ejercen diversos beneficios para la salud, desde la reducción del riesgo de cáncer^{5,6} hasta el alivio de los síntomas de la menopausia⁷ y la mejora de la memoria.⁸ Por otro lado, han surgido algunas preocupaciones sobre los posibles efectos adversos de las isoflavonas, aunque una revisión técnica exhaustiva publicada recientemente concluyó que ni los alimentos de soya ni las isoflavonas ejercen efectos de alteración endocrina.⁹

Las tres isoflavonas de la soya: genisteína (peso molecular, 270 g/mol), daidzeína (peso molecular, 254.2 g/mol) y gliciteína (peso molecular, 284.3 g/mol), y sus respectivos glucósidos (la forma predominante en la soya y los alimentos de soya sin fermentar) representan aproximadamente el 50, 40 y 10%, respectivamente, del contenido total de isoflavonas de la soya.¹⁰ En los alimentos de soya fermentada, como el miso, el tempeh y el natto, las isoflavonas están presentes en mayor o menor grado en forma de agliconas.¹⁰ El grado en que los glucósidos se convierten en agliconas depende de las bacterias utilizadas y de la duración de la fermentación.^{11,12}

Las isoflavonas tienen una estructura química similar a la de los estrógenos, se unen a los receptores de estrógenos (RE) y ejercen efectos similares a los de los estrógenos en determinadas condiciones experimentales. Por este motivo, se suelen clasificar como fitoestrógenos. La potencia de las isoflavonas en relación con los estrógenos es difícil de evaluar. La potencia se suele discutir en términos de afinidad de unión relativa (RBA por sus siglas en inglés) y se compara con el 17 β -estradiol, con este último fijado arbitrariamente en 100. Dependiendo de la isoflavona y del RE, las estimaciones varían desde isoflavonas con una potencia aproximada de 1/1,000^{mo} hasta casi tan potentes.¹⁴ Sin embargo, el RBA no capta completamente la potencia. El efecto de un ligando determinado en un tejido específico depende de la forma conformacional del complejo ligando-receptor, de la proporción ERA:ER β y de los tipos de coactivadores y correpresores en las células. Además, puede haber metabolitos de isoflavonas formados dentro de las células que sean más o menos potentes que su compuesto original.^{15,16}

Es importante destacar que las isoflavonas difieren de la hormona estrógeno tanto a nivel molecular como clínico y se clasifican no sólo como fitoestrógenos, sino también como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERM).¹⁷ Dependiendo del tejido, los SERM pueden tener efectos agonistas del estrógeno, efectos antagonistas o ningún efecto en los tejidos afectados por el estrógeno. Se cree que la selectividad tisular de las isoflavonas se

debe, al menos en parte, a su unión preferente y activación del ER β en comparación con el ER α .¹⁷ En general, se considera que la activación de ER α y ER β ejerce efectos proliferativos y anti proliferativos, respectivamente.¹⁸

Las isoflavonas también pueden ejercer efectos independientes de su interacción con los receptores de estrógenos.¹⁹ De hecho, fue la constatación de la capacidad de la genisteína para inhibir in vitro la actividad de la tirosina proteína quinasa, una enzima sobre expresada en muchas líneas celulares cancerosas, lo que despertó por primera vez el interés por los efectos quimiopreventivos de las isoflavonas y los alimentos a base de soya.^{20,21} Sin embargo, no está claro si las concentraciones de isoflavonas en sangre o en los tejidos de las personas que consumen isoflavonas alcanzan los niveles necesarios para provocar efectos independientes del RE.

A diferencia de las agliconas, los glucósidos de isoflavona no pueden absorberse debido a su mayor hidrofilia y a su mayor masa molecular.²² Se vuelven biodisponibles y sólo pueden absorberse cuando se hidrolizan²³ lo que puede ocurrir a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, pero sobre todo, se hidrolizan en el yeyuno²⁴ por la membrana del borde en cepillo y las β -glucosidasas²⁵ como la lactasa-floricina hidrolasa, que están activas desde una edad relativamente temprana.²⁶ Una vez hidrolizados los glucósidos, la aglicona resultante puede absorberse por difusión pasiva;²⁷ esto suele ocurrir en 1-2 horas.^{28,29} Según la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA por sus siglas en inglés), no se puede dar una estimación de la biodisponibilidad absoluta de las isoflavonas en humanos, aunque la EFSA concluyó que la biodisponibilidad era baja.³⁰ Existe un patrón bifásico de aparición de isoflavonas en el plasma y la orina de los seres humanos tras el consumo de soya o preparados de isoflavonas purificadas, con niveles máximos de isoflavonas entre 1 y 2 horas y de nuevo entre 4 y 8 horas después de la ingesta.^{24,31-34}

Por último, los alimentos tradicionales a base de soya contienen aproximadamente 3.5 mg de isoflavonas por gramo de proteína.¹ mientras que los productos de soya más refinados, como el aislado de proteína de soya y el concentrado de proteína de soya, pueden perder hasta el 90% de su contenido en isoflavonas durante el procesado.¹⁰ En promedio, los alimentos tradicionales a base de soya contienen entre 20 y 30 mg de isoflavonas por ración (por ejemplo, 250 ml de leche de soya elaborada con granos de soya enteros o 100 g de tofu).¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimación de la ingesta de proteínas e isoflavonas de soya en adultos asiáticos. *Nutr Cancer* 2006;55:1-12.
2. Konishi K, Wada K, Yamakawa M, Goto Y, Mizuta F, Koda S, Uji T, Tsuji M, Nagata C. La ingesta de soya en la dieta se asocia inversamente con el riesgo de diabetes tipo 2 en las mujeres japonesas, pero no en los hombres. *J Nutr* 2019;149:1208-14.
3. Bai W, Wang C, Ren C. Ingesta de flavonoides totales e individuales por adultos estadounidenses. *Int J Food Sci Nutr* 2014;65:9-20.
4. Zamora-Ros R, Knaze V, Lujan-Barroso L, Kuhnle GG, Mulligan AA, Touillaud M, Slimani N, Romieu I, Powell N, Tumino R, et al. Ingesta dietética y fuentes alimentarias de fitoestrógenos en la cohorte de recuerdo dietético de 24 horas de la Investigación Prospectiva Europea sobre Cáncer y Nutrición (EPIC). *Eur J Clin Nutr* 2012;66:932-41.
5. Applegate CC, Rowles JL, Ranard KM, Jeon S, Erdman JW. Consumo de soya y riesgo de cáncer de próstata: Una revisión sistemática y un metaanálisis actualizado. *Nutrientes* 2018;10.

6. Okekunle AP, Gao J, Wu X, Feng R, Sun C. Una mayor ingesta de soya en la dieta parece estar inversamente relacionada con el riesgo de cáncer de mama independientemente de los fenotipos de cáncer de mama del receptor de estrógeno. *Heliyon* 2020;6:e04228.
7. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Las isoflavonas de soya extraídas o sintetizadas reducen la frecuencia y gravedad de los sofocos menopáusicos: revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados. *Menopausia* 2012;19:776-90.
8. Cui C, Birru RL, Snitz BE, Ihara M, Kakuta C, Lopresti BJ, Aizenstein HJ, Lopez OL, Mathis CA, Miyamoto Y, et al. Efectos de las isoflavonas de soya en la función cognitiva: una revisión sistemática y meta-análisis de ensayos controlados aleatorios. *Nutr Rev* 2020;78:134-44.
9. Messina M, Mejia SB, Cassidy A, Duncan A, Kurzer M, Nagato C, Ronis M, Rowland I, Sievenpiper J, Barnes S. Ni los alimentos a base de soya ni las isoflavonas justifican su clasificación como alteradores endocrinos: una revisión técnica de los datos observacionales y clínicos. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2021:1-57.
10. Murphy PA, Barua K, Hauck CC. Selección de la extracción con disolventes en la determinación de isoflavonas en alimentos a base de soya. *Revista de cromatografía B, Tecnologías analíticas en las ciencias biomédicas y de la vida* 2002;777:129-38.
11. Chien HL, Huang HY, Chou CC. Transformación de fitoestrógenos isoflavonas durante la fermentación de leche de soya con bacterias lácticas y bifidobacterias. *Food Microbiol* 2006;23:772-8.
12. Lee IH, Chou CC. Perfiles de distribución de isómeros de isoflavona en kojis de judía negra preparados con diversos hongos filamentosos. *J Agric Food Chem* 2006;54:1309-14.
13. Jiang Y, Gong P, Madak-Erdogan Z, Martin T, Jeyakumar M, Carlson K, Khan I, Smillie TJ, Chittiboyina AG, Rotte SC, et al. Los mecanismos que refuerzan la selectividad del receptor de estrógeno beta de los estrógenos botánicos. *FASEB J* 2013;27:4406-18.
14. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interacción de las sustancias químicas estrogénicas y los fitoestrógenos con el receptor beta del estrógeno. *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
15. Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Actividades antioxidantes de las isoflavonas y sus metabolitos biológicos en un sistema liposomal. *Arch Biochem Biophys* 1998;356:133-41.
16. Kulling SE, Honig DM, Metzler M. Metabolismo oxidativo de las isoflavonas de soya daidzeína y genisteína en humanos in vitro e in vivo. *J Agric Food Chem* 2001;49:3024-33.
17. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos y fitoestrógenos. *Planta Med* 2008;74:1656-65.
18. Paruthiyil S, Parmar H, Kerekatte V, Cunha GR, Firestone GL, Leitman DC. El receptor beta del estrógeno inhibe la proliferación de células de cáncer de mama humano y la formación de tumores al provocar una detención del ciclo celular G2. *Cancer Res* 2004;64:423-8.
19. Spagnuolo C, Russo GL, Orhan IE, Habtemariam S, Daglia M, Suredda A, Nabavi SF, Devi KP, Loizzo MR, Tundis R, et al. Genisteína y cáncer: Situación actual, retos y orientaciones futuras. *Adv Nutr* 2015;6:408-19.
20. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, Shibuya M, Fukami Y. La genisteína, un inhibidor específico de las proteínas quinasas tirosina-específicas. *J Biol Chem* 1987;262:5592-5.

21. Akiyama T, Ogawara H. Uso y especificidad de la genisteína como inhibidor de las proteína-tirosina quinasas. *Methods Enzymol* 1991;201:362-70.
22. Hur HG, Lay JO, Jr., Beger RD, Freeman JP, Rafii F. Aislamiento de bacterias intestinales humanas que metabolizan los glucósidos isoflavónicos naturales daidzina y genistina. *Arch Microbiol* 2000;174:422-8.
23. Setchell KD. Absorción y metabolismo de las isoflavonas de soya: de los alimentos a los suplementos dietéticos y de los adultos a los lactantes. *J Nutr* 2000;130:654S-5S.
24. Zubik L, Meydani M. Biodisponibilidad de las isoflavonas de la soya en forma de aglicona y glucósido en mujeres estadounidenses. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1459-65.
25. Nemeth K, Plumb GW, Berrin JG, Juge N, Jacob R, Naim HY, Williamson G, Swallow DM, Kroon PA. La deglucosilación por las betaglucosidasas de las células epiteliales del intestino delgado es un paso crítico en la absorción y el metabolismo de los glucósidos flavonoides de la dieta en los seres humanos. *Eur J Nutr* 2003;42:29-42.
26. Day AJ, Canada FJ, Diaz JC, Kroon PA, McLauchlan R, Faulds CB, Plumb GW, Morgan MR, Williamson G. Los glucósidos de flavonoides e isoflavonas de la dieta son hidrolizados por el sitio lactasa de la lactasa clorizina hidrolasa. *FEBS Lett* 2000;468:166-70.
27. Decroos K, Vanhemmens S, Cattoir S, Boon N, Verstraete W. Aislamiento y caracterización de un cultivo microbiano mixto productor de equol a partir de una muestra fecal humana y su actividad en condiciones gastrointestinales. *Arch Microbiol* 2005;183:45-55.
28. King RA, Broadbent JL, Head RJ. Absorción y excreción de la isoflavona de soya genisteína en ratas. *J Nutr* 1996;126:176-82.
29. Sfakianos J, Coward L, Kirk M, Barnes S. Absorción intestinal y excreción biliar de la isoflavona genisteína en ratas. *J Nutr* 1997;127:1260-8.
30. EFSA. EFSA ANS Panel (Comisión técnica de aditivos alimentarios y fuentes de nutrientes añadidos a los alimentos de la EFSA), 2015. Dictamen científico sobre la evaluación del riesgo para las mujeres perimenopáusicas y posmenopáusicas que toman complementos alimenticios que contienen isoflavonas aisladas. *EFSA J.* 13,4246 (342 pp). 2015.
31. Fanti P, Sawaya BP, Custer LJ, Franke AA. Niveles séricos y aclaramiento metabólico de las isoflavonas genisteína y daidzeína en pacientes en hemodiálisis. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:864-71.
32. Franke AA, Yu MC, Maskarinec G, Fanti P, Zheng W, Custer LJ. Fitoestrógenos en biomatrices humanas, incluida la leche materna. *Biochem Soc Trans* 1999;27:308-18.
33. Setchell KD, Faughnan MS, Avades T, Zimmer-Nechemias L, Brown NM, Wolfe BE, Brashear WT, Desai P, Oldfield MF, Botting NP, et al. Comparación de la farmacocinética de la daidzeína y la genisteína con el uso de trazadores marcados con ¹³C en mujeres premenopáusicas. *Am J Clin Nutr* 2003;77:411-9.
34. King RA, Bursill DB. La cinética plasmática y urinaria de las isoflavonas daidzeína y genisteína tras una única comida de soya en humanos. *Am J Clin Nutr* 1998;67:867-72.

Este blog está patrocinado por Soy Nutrition Institute Global y el United Soybean Board.

Fuente: Todos los derechos reservados, Soy Nutrition Institute Global