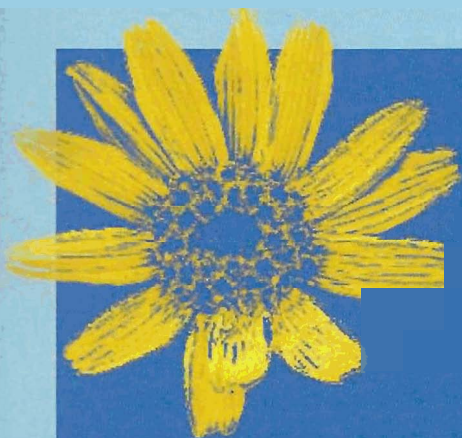


Sociedad Asturiana de Fitoterapia

ACTAS DEL

**XI CONGRESO INTERNACIONAL DE
FITOTERAPIA “CIUDAD DE OVIEDO”**



**Panorama actual
de la Fitoterapia**

**Oviedo, Principado de Asturias
13-15 de abril de 2018**

Editores:

L. Ignacio Bachiller Rodriguez
Cesia I. Cayunao Curihuinca
Bernat Vanaclocha Vanaclocha

Composición: Cesia I. Cayunao Curihuinca
Impresión: TUKAN Somos Impresores SLL
Edición: L. Ignacio Bachiller Rodríguez
Bernat Vanaclocha Vanaclocha
Cesia I. Cayunao Curihuinca

Sociedad Asturiana de Fitoterapia
Plaza de América, 2, 9º L
33005 Oviedo

I.S.B.N.: 978-84-09-01429-3
Dep. Legal: AS 01375-2018

Isoflavonas y equol: mito o realidad

Baltasar Mayo*, Ana Belén Flórez y Lucía Vázquez

Instituto de Productos Lácteos de Asturias (IPLA-CSIC), Paseo Río Linares, s/n, 33300-Villaviciosa, Asturias

[*baltasar.mayo@ipla.csic.es](mailto:baltasar.mayo@ipla.csic.es)

Resumen

Diversos estudios epidemiológicos sugieren que la ingesta de soja reduce el riesgo de padecer enfermedades y síndromes mediados por hormonas entre los que cabe destacar los síntomas de la menopausia, varias enfermedades cardiovasculares y neurodegenerativas y algunos tipos de cáncer. Los efectos beneficiosos de la soja se atribuyen a su contenido en proteínas de gran valor biológico y a su alta concentración en isoflavonas. Las isoflavonas son polifenoles con actividad estrogénica debido a su similitud estructural con el 17β -estradiol. En la planta, las isoflavonas se encuentran en forma de glucósidos conjugadas con azúcares; estos necesitan escindirse para que sean biodisponibles para el organismo. El proceso de desconjugación lo realizan enzimas tisulares y otros de la microbiota intestinal. Las agliconas se metabolizan posteriormente en el intestino dando lugar a compuestos con mayor actividad biológica (como el equol a partir de daidzeína) o inactivos como la *o*-dimetilangolensina (*O*-DMA). Mientras que un 90% de la población es capaz de producir *O*-DMA, tan solo un 25-35% de los individuos producen equol; estos podrían ser los únicos que se benefician del consumo de isoflavonas. En contraste con los datos epidemiológicos, los efectos beneficiosos de las isoflavonas en los estudios de intervención no son tan concluyentes. Entre otras causas, las inconsistencias pueden deberse a variaciones interindividuales en la microbiota. Poco se conoce de las rutas y los microbios involucrados en el metabolismo de las isoflavonas y en la producción de equol. Este conocimiento resulta indispensable para maximizar la formación de los compuestos más saludables y extender sus efectos a la población general.

Isoflavonas de soja

Las isoflavonas son una clase de polifenoles con actividad estrogénica presentes en concentraciones elevadas en la soja y sus productos derivados. El consumo tradicional de soja por las comunidades asiáticas se ha asociado epidemiológicamente con una menor incidencia de sofocos y otras molestias relacionadas con la menopausia en la mujer, y también con una tasa menor de enfermedades degenerativas, cardiovasculares y algunos tipos de cáncer. Aunque la soja contiene numerosos compuestos con actividad biológica, los efectos beneficiosos se atribuyen a su alto contenido en isoflavonas.

En las plantas, las isoflavonas se encuentran en su mayoría (>80%) conjugadas con azúcares en forma de glucósidos. Los glucósidos mayoritarios de la soja son daidzina, genistina y glicitina. Estos glicósidos presentan pobre absorción y muy baja actividad estrogénica. Para que sean biodisponibles es preciso liberar las agliconas, acción que

realizan enzimas celulares y otros de la microbiota intestinal. Las agliconas liberadas (genisteína, daidzeína y gliciteína) atraviesan el epitelio y se incorporan al plasma. Aquí son conjugadas con ácido glucurónico o sulfato lo que aumenta su solubilidad y facilita su degradación en el hígado y su secreción en orina y bilis. Los glucósidos no absorbidos y los conjugados que se secretan en la bilis pueden ser desconjugados de nuevo en el intestino y reabsorbidos, entrando en circulación entero-hepática.

Metabolismo de isoflavonas

Además de en el hígado, las isoflavonas se metabolizan también en el intestino (fundamentalmente en el colon) por la microbiota intestinal. La desglicosilación de los conjugados la llevan a cabo glicosil-hidrolasas de la familia de las β -glucosidasas. Estas enzimas están ampliamente distribuidos en muchos tipos microbianos. Las agliconas pueden sufrir después reacciones de deshidroxilación, reducción, rotura del anillo pirona, desmetilación, etc. Mediante estas reacciones se forman compuestos con mayor actividad biológica que las agliconas de partida o compuestos inactivos. El equol, que procede de la transformación de la daidzeína, es el compuesto derivado de las isoflavonas con mayor actividad estrogénica. Posee además mayor capacidad antioxidante y es más estable que su isoflavona precursora. Este compuesto tan solo lo producen entre el 30 y el 50% de los individuos occidentales, mientras que entre el 80 y el 90% procesan la daidzeína a *o*-dimetilangolensina (*O*-DMA), molécula sin actividad estrogénica. La genisteína por su parte se transforma en 5-hidroxi equol, compuesto análogo al equol que bien pudiera tener propiedades beneficiosas similares.

Equol

El equol se sintetiza a partir de la daidzeína y su formación está mediada por tres reductasas a través de los intermediarios dihidrodaidzeína y tetrahidrodaidzeína. El equol es una molécula ópticamente activa con átomos de carbono asimétricos que dan lugar a diferentes enantiómeros (isómeros ópticos). La síntesis biológica, sin embargo, produce únicamente la forma S (S-equol). Las personas formadoras de equol portan en su intestino los microorganismos que llevan a cabo las reacciones para su formación.

Productores de equol

Aunque limitado, el conocimiento de los microorganismos que producen equol se ha incrementado notablemente en los últimos años. Además de mediante combinaciones bacterianas, en las últimas décadas se han identificado cepas capaces de producir equol a partir de daidzeína. Casi todos los productores identificados hasta la fecha pertenecen a la familia *Coriobacteriaceae* del filo *Actinobacteria*. Se han aislado cepas productoras de equol de las especies *Adlercreutzia equolifaciens*, *Assacharobacter celatus*, *Enterorhabdus mucosicola*, *Slackia isoflavoniconvertens* y *Slackia equolifaciens*. Otras cepas solo se han identificado a nivel de género, como *Eggerthella* sp. YY7918, *Paraeggerthella* sp. 380 SNR40-432 o *Slackia* sp. NATTS, que quizá representen especies nuevas. Fuera de la familia *Coriobacteriaceae* solo se ha identificado una cepa productora de equol: *Lactococcus garvieae* 20-92. Los genes involucrados en producir

equol en *L. garvieae* presentan una secuencia y organización genética similares a los de las coriobacterias, lo que sugiere su transferencia horizontal desde algún miembro de la familia *Coriobacteriaceae*. Algunas bacterias productoras de equol, como *S. isoflavoniconvertens*, actúan también sobre la genisteína generando 5-hidroxi equol. Miembros de las coriobacterias metabolizan también hormonas esteroideas y ácidos biliares, lo que apunta a una especialización funcional de estos biotipos en el intestino.

Cepas formadoras de equol y/o 5-hidroxi equol bien caracterizadas podrían utilizarse para la producción biotecnológica a gran escala de estos compuestos. Mediante técnicas de ingeniería genética, la maquinaria bioquímica pudiera transferirse también a otros grupos microbianos más fáciles de cultivar, incluyendo bacterias de grado alimentario. Estos microorganismos (o el equol producido) pudieran servir para la formulación de alimentos funcionales.

Modulación de la producción de equol

El equol no se detecta en la orina o plasma de los niños menores de 12 años, lo que sugiere que las bacterias productoras se instalan en el intestino en una etapa tardía. Algunos estudios reportan que el estatus “productor de equol” es estable en el tiempo, mientras que otros muestran conversiones entre productores y no productores. La frecuencia de productores de equol entre vegetarianos es significativamente mayor que en la población general (60% frente al 25%), de lo que se deduce que la dieta puede afectar la producción de este metabolito. La producción de equol se incrementa en presencia de propionato y butirato, de forma que una dieta rica en carbohidratos aumentaría la producción de estos ácidos grasos y estimularía la de equol. El consumo de leche y productos lácteos y de almidón resistente se relaciona también con mayor producción de equol, así como el consumo combinado de daidzeína y lactulosa. Estas observaciones sugieren que la formación de equol puede ser incrementada mediante cambios en la dieta, la cual podría modular las poblaciones intestinales productoras.

Modo de acción

La vía de actuación principal de las isoflavonas es a través de su interacción con los receptores estrogénicos (ERs). En el organismo hay dos tipos de ERs, los ER- α y los ER- β que se expresan en el núcleo de las células y de forma diferencial en tejidos distintos. La afinidad de la genisteína y el equol por los ER- β es unas 10 a 20 veces superior que por los ER- α , y es comparable a la del 17 β -estradiol. La afinidad por los ERs del resto de isoflavonas es unas 100 a 500 veces menor. Esto explica que los efectos de las isoflavonas sean menores en tejidos con receptores ER- α (tejido mamario y endometrio), respecto a los que inducen en tejidos donde predominan células con ER- β (pared vascular, tracto urogenital, hueso y sistema nervioso central). Tras la unión de las isoflavonas al receptor, el complejo que se forma y las rutas de señalización intracelular son similares, aunque de menor magnitud, a los que induce el 17 β -estradiol. La interacción de los estrógenos con los ERs desencadena una cascada de señalización que termina afectando a muchos procesos, incluyendo la transcripción de numerosas proteínas celulares (proteínas G, adenilato ciclasas, fosfolipasas, quinasas, etc.).

Las isoflavonas tienen acción estrogénica o antiestrogénica en función del tipo y número de receptores que estén disponibles, lo que depende a su vez de la concentración relativa de isoflavonas y hormonas endógenas. Así, cuando los niveles endógenos de 17β -estradiol son elevados (por ejemplo durante la fase folicular del ciclo menstrual de la mujer), las isoflavonas son incapaces de unirse a los ERs. En cambio cuando los niveles de estradiol son bajos (por ejemplo durante la menopausia o después de una ovariectomía) la acción de las isoflavonas es mayor. El equol tiene también una actividad antiandrogénica única, ya que se une de forma específica a los receptores de la 5α -dihidrotestosterona pero no a los receptores de la testosterona.

Otra vía de actuación de las isoflavonas es a través de su interacción con el metabolismo de las hormonas sexuales esteroideas. Las isoflavonas pueden inhibir la actividad de la enzima 5α -reductasa (cataliza la conversión de testosterona en 5α -dihidrotestosterona). En altas concentraciones pueden activar la aromatasas P450 (cataliza la conversión de testosterona en 17β -estradiol), o inhibirla cuando se encuentran en bajos niveles. Se ha descrito también que las isoflavonas se unen a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG) y estimulan su síntesis lo que afecta a la concentración de hormonas circulantes.

Finalmente, isoflavonas, y en especial genisteína y equol, podrían actuar también a través de sus potentes actividades antioxidantes (p. ej.: inhibiendo la NADPH oxidasa p22phoxy), o de su capacidad de unión e inhibición de enzimas que actúan sobre el ADN (tirosín quinatas, histidín quinatas, topoisomerasas I y II, etc.).

Isoflavonas, equol y salud

La ingesta de soja se ha asociado epidemiológicamente con efectos beneficiosos en la salud. Los estudios de intervención, sin embargo, no son tan concluyentes, tal y como ha puesto de manifiesto la EFSA en 2012 en una revisión sistemática. La inconsistencia de los resultados pudiera deberse a que solo se beneficien de sus efectos positivos en la salud los individuos que metabolizan las isoflavonas de una determinada manera (p. ej.: los productores de equol). Los ensayos clínicos en muchos casos presentan una serie de limitaciones como pueden ser la falta de protocolos uniformes, un número de pacientes reducido, aleatorización dudosa, diferentes tipos de extractos y falta de estandarización de los mismos, formulaciones de mezclas de isoflavonas con otros compuestos o suplementación con vitaminas y minerales, dosificaciones múltiples, etc. Otro de los aspectos críticos es la selección de los parámetros finales a valorar sobre las patologías que se están considerando. En todo caso, en los párrafos siguientes, se comentan brevemente los efectos que se atribuyen a las isoflavonas en enfermedades y síndromes de diversos sistemas.

Menopausia

En comparación con las mujeres caucásicas, las mujeres asiáticas sufren menos sofocos, sudoraciones nocturnas y otros síntomas de la menopausia lo que se ha relacionado con una mayor ingesta de soja y derivados. Estas evidencias epidemiológicas favorecieron el

uso de las isoflavonas como tratamiento alternativo de la Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) para mitigar los síntomas de la menopausia. Este uso se disparó tras la publicación de los resultados de la Women's Health Initiative (WHI) en el año 2002, donde se sugería una mayor incidencia de cáncer de pecho, útero y enfermedades cardiovasculares en mujeres en tratamiento con THS. Las conclusiones de la WHI están siendo sometidas a revisión crítica en la actualidad y parece que la asociación de las enfermedades con el tratamiento no es tan clara como se pensaba. En cuanto a la eficacia de las isoflavonas para reducir los síntomas de la menopausia, la mayoría de las revisiones y metaanálisis recientes muestran resultados no concluyentes. Entre otros factores, diferencias interindividuales en la composición y/o actividad de la microbiota intestinal pudieran ser decisivas en la respuesta al tratamiento.

Sistema cardiovascular

En los países asiáticos la incidencia de enfermedades cardiovasculares es unas ocho veces menor que en los países occidentales. Además de factores genéticos, se piensa que esa gran diferencia tiene también una base nutricional. Las revisiones sistemáticas y los estudios de metaanálisis sugieren de nuevo que el consumo de soja reduce poco, pero de manera significativa, el colesterol total y el colesterol "malo" (LDL). Las isoflavonas parecen regular de alguna manera la actividad de los vasos sanguíneos, el metabolismo lipídico y el transporte de colesterol. Todos estos factores influyen en el sistema cardiovascular.

Sistema óseo

Bajos niveles de 17β -estradiol en suero se han asociado con una baja biodisponibilidad de calcio y la activación de enzimas (citoquinas) que aceleran la reabsorción del hueso, lo que conduce a la osteoporosis. Algunos trabajos sugieren que las isoflavonas podrían prevenir esta patología. En este sentido, metaanálisis recientes concluyen que la intervención con isoflavonas en mujeres menopáusicas atenúa de forma significativa la pérdida de hueso espinal, inhibe la reabsorción ósea y estimula la formación de hueso nuevo. En otros trabajos, sin embargo, no se han encontrado relaciones estadísticas significativas entre consumo de isoflavonas y calcificación. Diversos factores endógenos (genética, microbiota) y exógenos (tipo de isoflavona, concentración, dieta, estilo de vida) pueden influir en la respuesta fisiológica del paciente.

Sistema nervioso central

Al igual que el 17β -estradiol, las isoflavonas son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, poco se conoce sobre la influencia de estos fitoestrógenos en el sistema nervioso central. Los estudios epidemiológicos revelan de nuevo que las tasas de demencia son inferiores en las poblaciones asiáticas que en las occidentales. Algunos estudios con animales han demostrado que las isoflavonas tienen efectos potencialmente beneficiosos sobre reducción del aprendizaje con la edad, la pérdida de memoria y el aumento de ansiedad. Las intervenciones en el hombre asocian

también el consumo de isoflavonas a largo plazo con una mejora del aprendizaje, el pensamiento lógico y la habilidad planificadora.

Cáncer

La incidencia del cáncer de próstata, colon y algunos cánceres de mama es mucho menor en los países orientales que en los occidentales. Cuando los individuos asiáticos emigran a occidente y cambian sus hábitos dietéticos terminan padeciendo estos tipos de cáncer con una frecuencia similar a la de la población de acogida, lo que se ha relacionado con el abandono del consumo de soja. Tras la ingestión de isoflavonas se detectan daidzeína, genisteína y sus metabolitos en tejido de mama y próstata; estos compuestos podrían interferir en el metabolismo de los estrógenos y en otros procesos no hormonales (procesos epigenéticos, inducción de apoptosis, estimulación de autofagia, unión a receptores activados por peroxisomas, etc.) que pudieran finalmente incidir favorablemente en la aparición y evolución del cáncer.

Otros efectos

Algunos autores sugieren que las isoflavonas presentan un efecto anti-edad sobre la piel, proporcionando protección frente al daño ocasionado por la luz ultravioleta. En otros trabajos se han apreciado beneficios del consumo de isoflavonas con patologías como la obesidad, la diabetes tipo 2 y la enfermedad renal crónica.

Conclusiones

Las isoflavonas y sus metabolitos, entre los que destaca el equol, parecen disminuir el riesgo de padecer algunas enfermedades y mejorar las patologías de otras. Sin embargo, estas observaciones han de ser sustanciadas con cuidadosas investigaciones científicas para separar los efectos reales de las meras asociaciones estadísticas. El equol parece ser uno de los metabolitos clave de las isoflavonas pero convendría examinar los efectos fisiológicos de otros derivados (5-hidroxi equol, *O*-DMA) y determinar con precisión el metabolismo y las rutas de acción de todos ellos. La identificación de microorganismos productores de equol podría utilizarse para diseñar estrategias dirigidas a incrementar las poblaciones productoras y reducir las poblaciones degradadoras. La modulación de las poblaciones intestinales y el incremento de la producción endógena de equol puede llevarse a cabo con alimentos funcionales que contengan probióticos (microorganismos productores) y/o prebióticos (compuestos que favorezcan el crecimiento selectivo de las poblaciones productoras). Estos microorganismos serían útiles también para la producción biotecnológica de equol.

Literatura

- Bilal, I., Chowdhury, A., Davidson, J., Whitehead, S. 2014. Phytoestrogens and prevention of breast cancer: The contentious debate. *World J. Clin. Oncol.* 5, 705-712.
- Chen, K.I., Erh, M.H., Su, N.W., Liu, W.H., Chou, C.C., Cheng, K.C. 2012. Soyfoods and soybean products: from traditional use to modern applications. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 96, 9-22.

- Clavel, T., Lepage, P., Charrier, C. 2014. The family Coriobacteriaceae. In, *The Prokaryotes-Actinobacteria*. E. Rosenberg, E.F. DeLong, S. Lory, E. Stackebrandt, and F. Thompson (Eds.). pp. 201-238. Springer-Verlag: Berlin.
- Crawford, S.L., Jackson, E.A., Churchill, L., Lampe, J.W., Leung, K., Ockene, J.K. 2013. Impact of dose, frequency of administration, and equol production on efficacy of isoflavones for menopausal hot flashes: a pilot randomized trial. *Menopause* 20, 936-945.
- del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P., Tognolini, M., Borges, G., Crozier, A. 2013. Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antiox. Redox Signaling* 18, 1818-1892.
- Dueñas, M., Muñoz-González, I., Cueva, C., Jiménez-Girón, A., Sánchez-Patán, F., Santos-Buelga, C., Moreno-Arribas, M.V., Bartolomé, B. 2015. A survey of modulation of gut microbiota by dietary polyphenols. *BioMed Res. Int.* 2015, 850902.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2012. Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to soy isoflavones and maintenance of bone mineral density (ID 1655) and reduction of vasomotor symptoms associated with menopause (ID 1654, 1704, 2140, 3093, 3154, 3590) (further assessment) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. *EFSA J.* 10, 2847.
- European Food Safety Authority (EFSA). 2015. Risk assessment for peri- and postmenopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones *EFSA J.* 13, 4246.
- Franke, A.A., Lai, J.F., Halm, B.M. 2014. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of isoflavonoids after soy intake. *Arch. Biochem. Biophys.* 59, 24-28.
- Igase, M., Igase, K., Tabara, Y., Ohyagi, Y., Kohara, K. 2017. Cross-sectional study of equol producer status and cognitive impairment in older adults. *Geriatrics Gerontol. Int.* 17, 2103-2108.
- Jing, Z., Wei-Jie, Y. 2016. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 35, 117-124.
- Lethaby, A., Marjoribanks, J., Kronenberg, F., Roberts, H., Eden, J., Brown, J. 2013. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst. Rev.* 12, CD001395.
- Lobo, R.A. 2016. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nature Rev. Endocrinol.* 13, 220-231.
- Mahmoud, A.M., Yang, W., Bosland, M.C. 2014. Soy isoflavones and prostate cancer: A review of molecular mechanisms. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 140, 116-132.
- Mayo, B., Guadamuro, L., Flórez, A.B., Delgado, S. 2016. Soy and soy products, isoflavones, equol, and health. In, *Exploring the Nutrition and Health Benefits of Functional Foods*. H.U. Shekhar, Z.H. Howlader, Y. Kabir, and P.A. Hershey (Eds.). pp. 223-253. IGI Global: Hershey, PA (USA).
- Messina, M. 2016. Soy and health update: evaluation of the clinical and epidemiologic literature. *Nutrients* 8, 754.
- Murota, K., Nakamura, Y., Uehara, M. 2018. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* doi: 10.1080/09168451.2018.1444467.
- Newton, K.M., Reed, S.D., Uchiyama, S., Qu, C., Ueno, T., Iwashita, S., Gunderson, G., Fuller, S., Lampe J.W. 2015. A cross-sectional study of equol producer status and self-reported vasomotor symptoms. *Menopause* 22, 489-495.
- Setchell, K.D., Clerici, C. 2010. Equol: history, chemistry, and formation. *J. Nutr.* 140, 1355S-1362S.
- Sonnenburg, J.L., Bäckhed, F. 2016. Diet-microbiota interactions as moderators of human metabolism. *Nature* 535, 56-64.
- Tai, T.Y., Tsai, K.S., Tu, S.T., Wu, J.S., Chang, C.I., Chen, C.L., Shaw, N.S., Peng, H.Y., Wang, S.Y., Wu, C.H. 2012. The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese

- women with bone loss: A 2-year randomized double-blind placebo-controlled study. *Osteoporosis Int.* 23, 1571-1580.
- Takeda, T., Ueno, T., Uchiyama, S., Hiramatsu, K., Shiina, M. 2016. Relation between premenstrual syndrome and equol production status. *J. Obstetrics Gynaecol. Res.* 42, 1575-1580.
- Tomás-Barberán, F., Selma, M. 2016. Interactions of gut microbiota with dietary polyphenols and consequences to human health. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metabolic Care* 19, 471-476.
- Wada, K., Tsuji, M., Tamura, T., Konishi, K., Kawachi, T., Hori, A., Tanabashi, S., Matsushita, S., Tokimistsu, N., Nagata, C. 2015. Soy isoflavone intake and stomach cancer risk in Japan: From the Takayama study. *Int. J. Cancer* 137, 885-892.
- Wei, P., Liu, M., Chen, Y., Chen, D.C. (2012). Systematic review of soy isoflavone supplements on osteoporosis in women. *Asian Pacific J. Tropical Med.* 5, 243-248.
- Zheng, W., Hou, Y., Su, Y., Yao, W. 2014. Lactulose promotes equol production and changes the microbial community during in vitro fermentation of daidzein by fecal inocula of sows. *Anaerobe* 25, 47-52.