BY NC ND

Los productos naturales en la innovación farmacológica

FIGURA 1. *Camellia sinensis*. Foto: B. Vanaclocha.

Resumen del discurso de ingreso como Académico Correspondiente en la Real Academia Iberoamericana de Farmacia, leído en Granada el 19 de noviembre de 2004.

Mª Concepción Navarro Moll

Departamento de Farmacología

Facultad de Farmacia, Universidad de Granada

Abstract

This article is focused on the therapeutic novelties of natural origin, mainly the ones coming from the vegetal world, as well as on its application in three different fields, relevant for its high prevalence or the gravity of the pathology to which they are destined: cancer, hyperlipemias and climacteric symptomatology.

Key words

Vegetal products, cancer, hyperlipemia, climacteric, prevention.

Resumen

El presente artículo se centra en las novedades terapéuticas de origen natural, en especial las procedentes del mundo vegetal, y su aplicación en tres ámbitos cuyo especial interés viene marcado por la elevada prevalencia o la gravedad de la patología a la que se destinan, como es el caso de los procesos cancerosos, las hiperlipidemias y la sintomatología climatérica.

Palabras clave

Productos de origen vegetal, cáncer, hiperlipidemias, climaterio, prevención.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2005; 5 (1): 41-53

Introducción

Hasta fechas relativamente recientes, los productos naturales y, en particular, los de origen vegetal, han constituido los únicos recursos de los que ha dispuesto la Humanidad para combatir la enfermedad. Esta circunstancia se mantiene hasta bien avanzado el siglo XIX, época en la que la Química Orgánica añade a su capacidad analítica la de síntesis, y se alcanza, en un corto espacio de tiempo un grado de desarrollo más que suficiente para dar a luz nuevos compuestos con posibilidades terapéuticas en distintos campos de la Patología. Estos hechos tuvieron una consecuencia inmediata en cuanto a la utilización de los remedios que ofertaba la Naturaleza, traducida tanto en un importante descenso en su empleo como, lo que es más importante, en los esfuerzos dedicados a la investigación sobre los mismos. Esta situación, mantenida hasta mediados del Siglo XX, muestra hoy una clara tendencia a mejorar. Entre las diversas causas que han influido en este cambio de orientación, destacan los sucesivos llamamientos de la OMS hacia la necesidad de validación del uso de las especies vegetales empleadas en Medicina Tradicional. Al mismo tiempo, distintas instituciones científicas de gran renombre, como el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, vuelven sus ojos y sus esfuerzos hacia la Naturaleza como fuente de posibles remedios para el tratamiento de distintas enfermedades. Los éxitos obtenidos en este campo (descubrimiento de moléculas tales como el paclitaxel, ciclosporina, estatinas, etc.), conjuntamente con la validación científica de numerosas especies vegetales, empleadas desde antiguo por distintas civilizaciones (hipérico, valeriana, melisa, agnocasto, sábal, etc.), han tenido como corolario el incremento del interés del gran público hacia los remedios de origen natural y, lo que es más importante, un muy favorable cambio de posición de la industria farmacéutica hacia los mismos. Tanto es así que, en el momento actual, la casi totalidad de los grandes nombres que tienen algo que decir en el campo farmacéutico disponen de Departamentos de I+D+I relacionados con productos naturales, a los cuales destinan importantes recursos humanos y económicos. Los frutos de esta investigación por parte de la industria, conjuntamente con la que, a pesar de las poco favorables circunstancias, siguieron desarrollando los departamentos universitarios, se han traducido en importantísimos logros que se unen a los anteriormente citados, de tal forma que, hoy por hoy, es rara la patología en la que no se disponga de algún producto natural que la prevenga, alivie o corrija.

Ante la imposibilidad de abundar sobre las más importantes aportaciones en cada uno de los campos, el presente artículo se centra en las novedades terapéuticas de origen natural, especialmente las procedentes del mundo vegetal, en tres ámbitos cuyo especial interés viene marcado bien por la gravedad de la patología a la que se destinan, como es el caso de los procesos cancerosos, bien por las amplias capas de población susceptibles de beneficiarse de las mismas, tal y como ocurre con los antihipercolesterolemiantes o los productos destinados al tratamiento de la sintomatología climatérica.

Productos naturales y cáncer

En relación con la terapia antineoplásica, a nadie se le escapa el gran esfuerzo que se está dedicando a la investigación de nuevos fármacos antitumorales, con la esperanza de encontrar compuestos que unan a su potencia farmacológica escasos efectos tóxicos para el paciente. Con esta intencionalidad, desde las últimas décadas del siglo XX, se vienen realizando ensayos seriados, con dianas farmacológicas preestablecidas, sobre un gran número de especies vegetales. Dichas investigaciones han dado lugar al descubrimiento de moléculas de origen natural, con actividad antineoplásica más o menos marcada, pertenecientes a distintos grupos fitoquímicos y con mecanismos de acción variados. Dentro de estos productos, obtenidos a partir de distintas especies vegetales, tanto terrestres como marinas, así como de animales marinos, destacan los nuevos derivados semisintéticos del taxano, como es el caso del metil-tio-metil-éter del paclitaxel [(1)], recientemente introducidos en terapéutica, activos frente a procesos paclitaxel-resistentes, con idéntico mecanismo al mostrado por dicha molécula y cuya principal aplicación, al igual que en el caso del paclitaxel, es el tratamiento de los cánceres de mama.

Terpenos

Dentro del grupo de los derivados terpénicos encontramos distintos productos, entre los que se pueden citar moléculas tan sencillas estructuralmente como el limoneno, presente en los aceites

BY NC ND

esenciales de un gran número de plantas aromáticas e inductor de la apoptosis de las células cancerosas; otro derivado terpénico con actividad antineoplásica es el alcohol de perilla (*Perilla frutescens*) [2], que actúa mediante inducción de la apoptosis de las células cancerosas vía caspasa-3 por activación de la misma, de manera dosis-dependiente. Y todavía se puede añadir otra molécula terpénica dotada de un indudable interés, como es el costunólido [3], de naturaleza lactónica sesquiterpénica, cuyos efectos beneficiosos se basan en su interacción con los microtúbulos y la posterior estabilización de los mismos, así como en su actuación inhibitoria del factor angiogénico. A todo lo anterior hay que añadir el interés despertado por los extractos ricos en triterpenos del hongo *Ganoderma lucidum* [4], que se distinguen por la inhibición de la PKC, proteína reguladora del crecimiento celular, y la activación de distintas cinasas, de lo cual resulta un alargamiento de la fase G2 del ciclo celular y una importante inhibición del crecimiento neoplásico. Englobado dentro de los derivados triterpénicos se encuentra igualmente el ácido betulínico, obtenido por investigadores del Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos a partir de extractos alcohólicos de la corteza de *Zizyphus mauritana* [5]. El interés de esta molécula reside en su actuación sobre los melanomas y, a diferencia de otros antineoplásicos, en su reducida toxicidad. Se comporta como inductor de la apoptosis, mediada por la liberación de caspasas. En el momento actual se obtiene a partir de un precursor presente en el abedul, la betulina, debido a la baja cantidad en que se encuentra en *Z. mauritana*.

Además de los triterpenos ya citados, existen otros que merecen nuestra atención debido a su actividad antiangiogénica, como es el caso de los ginsenósidos Rg_3 y Rb_2, presentes en *Panax ginseng*, y los ácidos oleanólico y ursólico [6], ambos de amplia distribución en la naturaleza.

Alcaloides

Dentro de los alcaloides, que tantas y tan importantes moléculas han aportado a la Terapéutica, se encuentran las ecteinascidinas [7], aisladas a partir de un tunicado del Caribe, *Ecteinascidia turbinata*, dotadas de actividad antineoplásica, y entre las que destaca la ecteinascidina 743, objeto de ensayos clínicos en fase II en numerosos países de la Unión europea frente a distintos procesos cancerosos. Su efecto sobre las células cancerosas se debe a su actuación sobre la red de microtúbulos originando su desorganización y, al mismo tiempo, se comportan como agentes alquilantes de la guanina en el proceso de división celular.

FIGURA 2. *Ganoderma lucidum*. Foto: S. Foster.

Uno de los compuestos más interesantes en el ámbito de los antineoplásicos, disponible ya en el mercado, y perteneciente igualmente al grupo de los alcaloides, es la camptotecina, obtenida a partir de *Camptotheca acuminata* Decne [8], árbol procedente de China. Su actividad antineoplásica fue descubierta gracias a que distintos extractos realizados en la década de los 50 del pasado siglo, con el objetivo de descubrir nuevos precursores de la cortisona, fueron sometidos pocos años después a un ensayo de actividad antitumoral. El interés que despertaron los resultados preliminares obtenidos con estos extractos, condujo a su fraccionamiento biodirigido, posterior aislamiento de la camptotecina y de la 10-hidroxicamptotecina y, finalmente, a la elucidación estructural de ambos compuestos, alcaloides caracterizados por la presencia de una agrupación lactónica, y con un amplio espectro antineoplásico. Su actividad se encuentra centrada en la inhibición de la topoisomerasa I, hecho que motiva la imposibilidad de replicación del DNA y la inhibición de la división celular. A partir de la camptotecina se han obtenido diversos derivados caracterizados por una marcada hidrosolubilidad, a diferencia de lo que ocurre con la molécula de origen, manteniendo el mismo mecanismo de acción, y que constituyen la denominada familia de los tecanes. Entre estos derivados destacan el irinotecán y topotecán, cuyas propiedades farma-

BY NC ND

cocinéticas han favorecido que su empleo en terapéutica sea mucho más amplio que el de la propia camptotecina [9].

Polifenoles

Otro grupo que hay que considerar es el de los derivados polifenólicos, dentro del cual se encuentran distintas moléculas con posibilidades en el campo de los antineoplásicos, tales como el flavopiridol [10], que actúa sobre el ciclo celular, mediante inhibición de múltiples factores relacionados con la regulación del mismo; la genisteína, isoflavona presente en distintas especies vegetales (*Trifolium pratense*, *Glycine max*) para la que se han puesto de manifiesto distintos mecanismos de acción sobre el crecimiento de células tumorales, que implican tanto a la inhibición de factores de crecimiento interesados en los procesos de proliferación y división celular, así como en la angiogénesis [11]; auronas aisladas de *Uvaria hamiltonii*, que actúan uniéndose a la tubulina [12]; distintas benzoquinonas favorecedoras del proceso apoptótico al inducir la expresión de la proteína pro-apoptótica BAD [13], etc.

Dentro de este grupo de los polifenoles y como consecuencia de ensayos realizados por el Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos, cuyo objetivo era la búsqueda de nuevas moléculas con actividad antiangiogénica, se aisló, a partir de una mezcla de compuestos polifenólicos obtenidos del árbol africano *Combretum caffrum*, la combrestatina A-4 [14], actualmente en fase de ensayo clínico.

El te (*Camellia sinensis*), especie a la que se dedican las siguientes consideraciones, es una planta bien conocida por su uso como bebida, que es milenario en las sociedades orientales y centenario en las occidentales. Sin embargo, en el momento actual, el interés que despiertan la hoja de te, supera ampliamente el papel recreativo y social que ha desempeñado hasta bien entrado el siglo XX, y ello no sólo en relación a hechos bien conocidos como son el efecto estimulante de sus bases xánticas sobre el sistema nervioso central, o la actuación de los preparados de teofilina en el tratamiento de procesos asmáticos, sino también en lo que se refiere a otros aspectos de indudable interés fármacoterapeutico, entre los que destaca, al lado de su marcada actividad antioxidante y modificadora del perfil lipídico, su más que posible efecto beneficioso sobre procesos cancerosos de distinta índole. Esta hipótesis, que se encuentra en vías de convertirse en tesis al estar en curso distintos ensayos clínicos, tiene su origen en estudios epidemiológicos en los cuales se estableció una correlación negativa entre el consumo habitual de infusiones de té verde y la incidencia de cánceres de estómago, de esófago y de próstata [15], lo que condujo a la realización de un importante número de trabajos de investigación tendentes a demostrar las posibilidades de los extractos de te verde y de los principios activos que contienen, en el campo de los procesos neoplásicos. Entre los compuestos del te responsables de su interés en el ámbito de los fármacos antitumorales, sobresalen los derivados polifenólicos y, en particular, el galato de epigalocatequina (GEGC) [16], cuya actuación en los procesos tumorales incluye distintas vías, dentro de las cuales cabe destacar la estabilización de la proteína p53 [17], que conduce a la activación de sus dianas, las cinasas inhibitorias WAF-1/p21 y Bax ; esta estabilización ocasiona una regulación al alza en su actividad transcripcional, con la consiguiente desregulación del ciclo celular y regulación a la baja de la actividad del NF-κB (factor nuclear-κB). El efecto concurrente del GEGC sobre estas dos importantes dianas (p53 y NF-κB), desemboca en la activación de la vía de las caspasas e inducción de apoptosis caspasa 3-dependiente [18]. Los procesos de desregulación del ciclo celular y apoptosis de las células tumorales se encuentran acompañados por la inhibición del factor de crecimiento vásculo-endotelial (VEGF) que interviene en funciones relacionadas con el crecimiento y proliferación celular, así como en un aspecto de vital importancia en los procesos tumorales como es la angiogénesis [15]. Esta inhibición del VEGF transcurre, al menos en parte, a través de la supresión de la fosforilación de la cadherina vásculo endotelial, molécula que participa en el reconocimiento célula-célula en el proceso de morfogénesis vascular [19]. Igualmente, el GEGC inhibe a distintas metaloproteinasas [MMP-2 y MMP-9] [20], implicadas en procesos metastásicos. Además de estas actuaciones debidas al GEGC, se ha demostrado que el aminoácido teanina [21], presente en el té verde, favorece el incremento de la concentración del antineoplásico doxorrubicina, mediante inhibición del flujo de esta antraciclina desde el interior de las células tumorales, lo cual se traduce en el incremento de la eficacia de la doxorubicina en las

BY NC ND

células cancerosas y disminución de su concentración en los tejidos normales, con la consiguiente atenuación de sus efectos secundarios [22].

Otros

Entre los curcuminoides, destacan los galanales A y B (*Zingiber mioga* Roscoe), que modulan a la baja la proteína antiapoptótica Bcl-2, así como el 6-gingerol y otros curcuminoides, inhibidores estos últimos de ciclo- y lipooxigenasa, como consecuencia de lo cual se produce una activación del proceso apoptótico de las células tumorales [23].

Cabe citar igualmente el interés que presentan otras moléculas, pertenecientes a distintos grupos fitoquímicos, entre las que, a modo de ejemplo, se encuentran el discodermólido, policétido de origen marino, con mecanismo de acción similar al del paclitaxel; el polisacárido ácido GA3P (sulfo-D-galactana asociada con ácido láctico), producido por la microalga *Gymnodinium* sp., e inhibidor de las topoisomerasas I y II, y las carrageninas κ, λ y τ cuyo interés radica en su efecto antiangiogénico [24].

En conclusión, y a la vista de lo expuesto, cabe afirmar que los productos naturales siguen siendo en estos inicios del siglo XXI una importante fuente de remedios en la lucha contra este enemigo que es el cáncer en sus distintas modalidades.

Productos naturales e hipercolesterolemia

Al igual que en el caso de los antineoplásicos, la Naturaleza ha aportado durante los últimos años agentes antihipercolesterolemiantes pertenecientes a distintas categorías fitoquímicas. Dichos agentes corresponden, en muchos casos, a principios activos presentes en especies vegetales empleadas desde antiguo con distintos fines en medicina tradicional, tal y como ocurre con los derivados azufrados de *Allium sativum* [25, 26] y la lecitina de soja [27], objeto de amplios y profundos estudios farmacológicos y clínicos, que han demostrado su actividad en pacientes hipercolesterolémicos, acompañada en ambos casos de una toxicidad prácticamente nula. Algo similar ocurre con otras especies medicinales de uso habitual en Fitoterapia, tales como el te (*Thea sinensis*), cuya actuación no queda restringida a su papel como quimiopreventivo en distintos procesos cancerosos, sino que se extiende al ámbito de los productos activos sobre el perfil lipídico,

FIGURA 3. *Allium sativum*. Foto: B. Vanaclocha.

en tanto en cuanto disminuye la absorción de lípidos por inhibición de las lipasas e impide la oxidación del LDLc. Su consumo regular produce una disminución de parámetros tales como las tasas de colesterol y de triglicéridos en sangre y la relación LDL/HDL [28, 29]. Otras especies de interés en el tratamiento de las hipercolesterolemias son las caracterizadas por su contenido en fibra, especialmente mucílagos (glucomanano, ispágula, fucus, zaragatona, etc.) [30, 31], al lado de las cuales se pueden incluir distintas especies de uso habitual en alimentación ricas en fitosteroles.

Fitosteroles

Los fitosteroles, abundantes en semillas de distintas leguminosas, en el insaponificable de aceites vegetales de distinta procedencia, maíz y otros cereales, son compuestos cuya eficacia en el tratamiento de hipercolesterolemias leves y/o moderadas está fuera de discusión y cuya actuación se encuentra basada en su gran analogía estructural con el colesterol [32]. Como es bien sabido, el proceso de absorción intestinal del colesterol presente en la ingesta precisa de su incorporación a las micelas, paso imprescindible

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Revista de Fitoterapia 2005; 5 (1): 41-53

para su solubilización y posterior absorción intestinal y es en este proceso donde actúan, de forma dosis-dependiente, las moléculas de fitosteroles dotadas de un mayor grado de lipofilia que el colesterol (sitostanol, campesterol y β-sitosterol), dando como resultado una disminución en las tasas de absorción del colesterol presente en la dieta y el incremento tanto de las tasas de excreción fecal de colesterol como de la conversión hepática de colesterol en ácidos biliares [33, 34]. Este último hecho determina la disminución de los niveles plasmáticos de colesterol, lo cual se traduce, de acuerdo con los ensayos clínicos realizados, en una disminución del 11% en la concentración plasmática de LDLc [35-37]. Esta capacidad antihipercolesterolemiante de los fitosteroles se encuentra acompañada de una escasa toxicidad, debido a que estos compuestos, a pesar de incorporarse a las micelas, son absorbidos en muy baja proporción por la mucosa intestinal. A ello se añade el interés que presentan algunos de ellos, y en particular el β-sitosterol, en otros ámbitos de la innovación farmacológica, especialmente en lo que se refiere a su posible aplicación como preventivos en el cáncer de colon, como ya apuntaban los estudios epidemiológicos realizados sobre poblaciones cuya ingesta contaba con un alto contenido en fitosteroles [38-41]. Este efecto preventivo en el citado proceso canceroso parece estar en relación con la modificación de los niveles de distintos factores carcinógenos como son el colesterol fecal, sus metabolitos y los ácidos biliares.

Estatinas

Especial relevancia cobra dentro del tratamiento de las hipercolesterolemias la incorporación de las estatinas, cuya introducción en el arsenal terapéutico ha supuesto un importantísimo avance en la prevención de las severas alteraciones cardiovasculares derivadas de las dislipemias.

Estos compuestos, al igual que ha ocurrido con las nuevas moléculas antineoplásicas, son el producto de la aplicación de protocolos de ensayos seriados. En este caso, el experimento se diseñó con el fin de detectar la presencia de principios activos frente a una determinada diana farmacológica de gran interés en el control de la hipercolesterolemia, la 3-hidroxi-metil-glutaril coenzima A reductasa, enzima que desempeña un papel crucial en las fases iniciales de la síntesis del colesterol, y cuya inhibición tiene como consecuencia el bloqueo del paso del sustrato 3-hidroxi-3-glutaril-CoA a mevalonato [42]. Tomando como base esta diana de actuación farmacológica, y a partir de cultivos de *Penicillum citrinum* y de *P. brevicompactum* [43], se aisló un compuesto dotado de una importante actividad frente al citado enzima, y al que se dio inicialmente la denominación de compactina, si bien hoy se conoce bajo el nombre de mevastatina. Investigaciones realizadas con posterioridad sobre distintas especies de hongos microscópicos, han permitido aislar nuevas moléculas dotadas con esta misma actividad inhibidora de la enzima diana, como es el caso de la lovastatina, procedente de cultivos del hongo *Aspergillus terreus*. Ambas moléculas, mevastatina y lovastatina son las cabezas de serie de este nuevo grupo farmacológico designado con el nombre genérico de estatinas. A nadie se le escapa que el descubrimiento de estos compuestos ha supuesto un importante paso en el tratamiento de los pacientes afectados de hipercolesterolemia e hiperlipidemias severas y, en consecuencia, de la prevención de accidentes cardiovasculares [44]. Ahora bien, la actuación de las estatinas en la prevención de

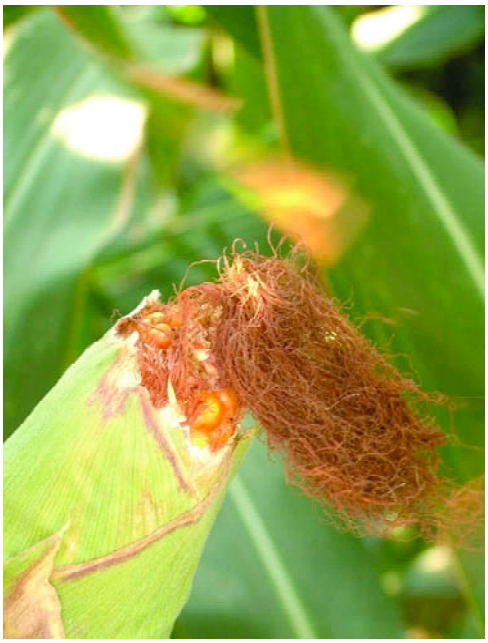

FIGURA 4. *Zea mays*. Foto: B. Vanaclocha.

BY NC ND

accidentes cardiovasculares no se encuentra circunscrita a una simple disminución de los niveles de colesterol por interferir en su síntesis. Muy al contrario, los resultados obtenidos por distintos investigadores muestran que su actuación sobre los vasos va más allá, de tal forma que, debido a su actividad antioxidante [45, 46], traducida fundamentalmente en la inhibición de la formación de radical superóxido, previenen la modificación de las LDL. Además, favorecen la destrucción de estas lipoproteínas por estimulación del receptor hepático de las mismas, originando también una disminución de la esterificación y acumulación del colesterol. A todo lo anterior se añaden otras acciones (estabilización de la placa de ateroma, modificación de la función endotelial, regulación al alza de la formación de óxido nítrico [NO], reducción de la formación de trombos) que contribuyen sin lugar a dudas al efecto protector cardiovascular de las estatinas, puesto de manifiesto en numerosos ensayos clínicos.

Pero las posibilidades de este grupo no parecen terminar en esa actuación sobre el perfil lipídico, ya que estudios posteriores han abierto las puertas a otras posibles aplicaciones de este innovador grupo farmacológico. En este sentido, existen abundantes datos clínicos que apuntan hacia el potencial terapéutico de las estatinas en procesos patológicos tan importantes en las sociedades occidentales como la osteoporosis y la enfermedad de Alzheimer. La actuación favorable sobre la función cognitiva observada en pacientes aquejados de dicho mal u otros tipos de demencias seniles, puede ser atribuida al efecto neuroprotector que presentan las estatinas y que podría estar en relación con diversas acciones detectadas para las mismas tales como la antiinflamatoria y la antioxidante [47-50], así como las que ejercen en procesos de gran importancia para el mantenimiento de la adecuada funcionalidad cerebral, entre las que se incluyen su actuación positiva sobre la neurogénesis y la sinaptogénesis. En cuanto a su papel beneficioso en el proceso osteoporótico, está demostrado (al menos para fluvastatina y mevastatina) que ejercen su acción sobre los dos tipos de células implicados en el remodelado óseo, osteoblastos y osteoclastos: mientras que inhiben la migración de los primeros, responsables de la formación del hueso, inhiben también la diferenciación de los segundos, responsables de la resorción ósea y favorecen su apoptosis [51-57]. Y no podemos obviar las investigaciones en curso sobre las estatinas por parte de un grupo de investigadores de nuestro país, que han abierto las puertas a la posibilidad de empleo de estas moléculas en el tratamiento de infecciones por VIH.

Es por tanto fácil concluir, a la vista de las interesantes moléculas que acabamos de someter a consideración, y al igual que hacíamos tras el apartado de los antineoplásicos de origen natural, que también la Naturaleza sigue siendo fuente de innovación en el tratamiento y prevención de las hipercolesterolemias y sus graves secuelas.

Productos naturales y climaterio

Otro aspecto importante que hay que tener en cuenta en el papel que están desempeñando los productos naturales en la innovación farmacológica, es el relativo a las últimos novedades aportadas por el mundo vegetal en el tratamiento de distintos trastornos ginecológicos, como son el síndrome premenstrual, la dismenorrea, la mastalgia cíclica y, en particular, el proceso menopáusico.

En este sentido, no se puede perder de vista que los grandes avances alcanzados desde la segunda mitad del siglo XX en el tratamiento de distintas enfermedades, conjuntamente con la importante mejoría que, en términos generales, han experimentado las condiciones de desarrollo de las sociedades occidentales, han dado lugar a un incremento sustancial en cuanto a las expectativas de vida. Ello ha traído como consecuencia un más que notable y progresivo aumento de la población femenina en edad climatérica, de tal forma que, en nuestro país, una de cada tres mujeres ha alcanzado la etapa menopausica. Y si bien el climaterio debe ser considerado como un proceso fisiológico, caracterizado por la deprivación estrogénica a resultas del cese de la función ovárica, esto no significa que, en un importante porcentaje de mujeres, no se encuentre acompañado por una amplia cohorte de alteraciones, tanto a corto como a largo plazo. Sin duda, los modernos fármacos empleados en terapia hormonal sustitutiva (THS) han supuesto un gran avance, tanto en el alivio de los síntomas como en la prevención de las consecuencias negativas a largo plazo. Sin embargo, debido a distintas circunstancias (miedo a los posibles efectos secun-

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

darios del tratamiento, temor a que el mismo pueda producir cáncer, consideración de la THS como una manipulación farmacológica de seguridad incierta), los índices de seguimiento del tratamiento por parte de las pacientes es relativamente bajo. Estos hechos, unidos a la repercusión en los medios de la interrupción del estudio *Women´s Health Initiative Trial* (WHI) o el impacto del *Million Women Study*, o los mensajes sobre el uso de la THS emitidos por la Agencia Española del Medicamento, están conduciendo a un reforzamiento en la búsqueda de alternativas terapéuticas en este campo. Y si bien hasta fechas recientes no se contaba con una terapia alternativa a la THS, los estudios epidemiológicos realizados en poblaciones asiáticas han ofrecido unos resultados de los cuales se puede inferir que las dietas en las que habitualmente entran a formar parte alimentos ricos en fitoestrógenos, como es el caso de la soja y sus derivados (shoyu, tofu, proteínas texturizadas de soja, etc.), podrían desempeñar un papel beneficioso en vertientes bien distintas como son, en primer lugar, los aspectos relativos a la sintomatología menopausica, ya que se ha evidenciado en las mujeres orientales que se encontraban en esta etapa de la vida, una menor incidencia de sofocos, dolores articulares y musculares erráticos, irritabilidad, cambios de humor, etc. [58]. Por otra parte, los resultados obtenidos con estos estudios parecen indicar que las poblaciones sometidas a dietas con un aporte regular de soja disfrutan de un menor riesgo de aparición de enfermedades cardiovasculares y fracturas osteoporóticas, así como de padecer ciertos tipos de cáncer, como son los de mama, próstata y colon, de mayor incidencia en los países de occidente. Al mismo tiempo, se ha podido establecer que los efectos positivos observados como consecuencia del consumo diario y regular de soja, se deben a la presencia en la misma, en concentraciones aproximadas al 0,3%, de unos compuestos isoflavónicos con actividad estrogénica: genisteína y daidzeína [59]. Estas isoflavonas se incluyen dentro del grupo de los fitoestrógenos, el cual abarca principios activos de distinta naturaleza (lignanos, cumestanos, derivados del estilbeno e isoflavonas) los cuales, a diferencia de lo que ocurre con los estrógenos naturales, no derivan del núcleo esteroide.

Dentro de los cuatro grupos de fitoestrógenos citados, son las isoflavonas, y en particular la genisteína y la daidzeína, las que en el momento actual ofrecen un mayor interés en cuanto a sus posibilidades terapéuticas, basadas por una parte en los estudios epidemiológicos previos y, por otra, en el importantísimo número de investigaciones farmacológicas y clínicas de que han sido objeto en la última década.

Hoy por hoy se conoce que muchas de las acciones tisulares de las isoflavonas derivan de su capacidad de unión con los receptores estrogénicos [60], ya que la distancia entre sus grupos hidroxilo es igual a la existente entre los que posee el 17β-estradiol. Esto da lugar a la formación de un complejo ligando-receptor funcionalmente equivalente al formado por 17β-estradiol con el mismo receptor, en el sentido de que es capaz de inducir actividad transcripcional [61-66]. Esta unión de las isoflavonas con los receptores estrogénicos viene definida por una serie de características, entre las que destacan:

- El menor grado de afinidad hacia los receptores estrogénicos en comparación con el 17β-estradiol.
- Su unión preferente con el receptor β estrogénico y la práctica ausencia de afinidad frente al α, a la vez que la actividad transcripcional sobre el receptor β es 1000 veces superior a la que presenta sobre el receptor α estrogénico, así como la existencia de diferencias cuali y cuantitativas en la actividad transcripcional con respecto al 17β-estradiol.

Estas características de las isoflavonas se encuentran apoyadas en los siguientes hechos:

- La diferencia de afinidad de estos compuestos hacia las dos isoformas parece ser debida a la diferente secuencia de aminoácidos de la región F del dominio de unión de ambos tipos de receptores estrogénicos.
- La mayor actividad transcripcional que muestran sobre el receptor β en relación con el α, está a su vez relacionada con la mayor capacidad de reclutamiento de factores coactivadores para el receptor β.
- Las variaciones en la actividad transcripcional sobre el receptor β de las isoflavonas con respecto al 17β-estradiol, pueden tener su explicación en el hecho de que la estructura del complejo isoflavona - receptor es diferente conformacionalmente a la del complejo 17β-estradiol-receptor, dado que la hélice 12 de la superficie AF-2 se encuentra en distinta posición.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

Esta serie de circunstancias pueden explicar el hecho de que, a pesar de que la unión de las isoflavonas con el receptor β origina un complejo funcionalmente equivalente al que resulta de la unión con el 17β-estradiol, y en los mismos lugares que éste, la concentración requerida para inducir actividad transcripcional es 104 mayor para la genisteína que para el 17β-estradiol.

Estas características de las isoflavonas motivan que se las pueda considerar como moduladoras selectivas de los receptores de estrógenos (SERM), cuyas acciones se realizarían básicamente en los órganos y tejidos diana en los que los receptores β se encuentran en cantidades relevantes (sistema nervioso central, vasos y hueso), no actuando en órganos con expresión preferente de receptores α (mama y endometrio).

Con independencia de la actuación sobre los receptores estrogénicos nucleares, se propone la posibilidad de actuación sobre receptores de membrana, que mediarían algunas de las respuestas rápidas (modulación en liberación de prolactina, liberación de NO, etc.). Esta afirmación parece poco consistente si se tiene en cuenta que los receptores de membrana se encuentran en muy baja proporción (2% del total) [67].

Ahora bien, las actuaciones de las isoflavonas no terminan en su interacción con los receptores estrogénicos, sino que abarcan una amplia gama de posibilidades, entre las que destaca su capacidad inhibitoria frente a distintos enzimas. Inicialmente se demostró dicha actividad para la genisteína sobre la familia de las tirosín kinasas [68], enzimas que desempeñan un papel relevante en una amplia serie de eventos, relacionados, entre otros, con la división celular y la carcinogénesis y modulación de la expresión de diversos factores de crecimiento y de sus receptores.

Además de su actuación sobre la tirosín kinasa, la genisteína ejerce un efecto inhibitorio sobre una amplia cohorte de enzimas, tales como la topoisomerasa II, y actúa igualmente sobre otras involucradas en el ciclo celular, a la vez que se comporta como inhibidora de enzimas implicados en procesos inflamatorios y de otras que intervienen en la formación de 17β-estradiol y dihidrotestosterona, como son la aromatasa y la 5 α-reductasa, respectivamente, incidiendo de esta forma en el entorno hormonal [69-71]. Dicho entorno puede verse también afectado por los efectos inhibitorios que ejerce la genisteína sobre enzimas implicadas en el metabolismo de las hormonas sexuales (sulfotransferasas y 17β-hidroxiesteroide dehidrogenasa), así como por el incremento inducido por la genisteína en la producción de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) [72, 73].

Al igual que otros muchos componentes de la amplia familia de los derivados polifenólicos, la genisteína exhibe propiedades antioxidantes *in vitro* e *in vivo*, demostradas frente a distintos agentes prooxidantes (radiaciones UV y sistemas generadores de radical peroxilo y de radical hidroxilo) [74-77]; esto da lugar a una inhibición de la propagación de la cadena de reacciones radicalarias, al mismo tiempo que incrementa la eficacia de otros antioxidantes, como el ácido ascórbico. A ello se añade el importante papel que en este sentido juega el equol, principal metabolito de la daidzeína, el cual se comporta como inhibidor de la formación de O_2^-. Este descenso en la producción de radicales superóxido ocasiona un incremento de los niveles de NO libre [78], acompañado de una disminución del radical LDL^-.

Además de los mecanismos ya relacionados, se ha demostrado que las isoflavonas pueden actuar mediante otras vías, tales como la inhibición de la unión del tromboxano A_2 a su receptor plaquetario, incremento de la respuesta vasodilatadora a la acetil colina, disminución de la concentración del Ca^{2+}, y descenso del péptido vasoconstrictor endotelina-1 [79], entre otros.

A la vista de estos mecanismos, en unión de los anteriormente expuestos, cabe pensar que las isoflavonas, además de ocasionar un descenso en el número e intensidad de las reacciones vasomotoras propias de la menopausia, pueden desempeñar un importante papel en la protección cardiovascular.

Entre los mecanismos más directamente implicados en el efecto preventivo de la arteriosclerosis y, en consecuencia, de las alteraciones cardiacas y coronarias, cabe destacar su actuación sobre las LDL, cuya estructura estabilizan las isoflavonas, disminuyendo el depósito de LDL peroxidadas en la pared arterial y, por tanto, el proceso aterogénico [80]. Este mismo efecto antioxidante, sobre todo de genisteína y de equol, es el que permite que se mantengan los niveles de NO (óxido nítrico), al impedir la actuación del radical

Fuente: www.fitoterapia.net

CC BY NC ND

superóxido sobre dicho agente vasodilatador y su consiguiente transformación en el radical peroxinitrito (ONOO˙.)

Además, la genisteína es capaz de suprimir el proceso de formación del trombo a través de la inhibición de la activación y agregación plaquetaria [81], así como mediante reducción de la recaptación de serotonina.

Igualmente destaca el hecho de que, en ensayos *in vitro*, se ha puesto de manifiesto el efecto relajante de la genisteína independiente del endotelio sobre el músculo liso vascular, en el que se encuentra implicada la inhibición reversible del incremento de Ca^{2+} intracelular y la regulación de la actuación de dicho catión sobre el aparato contráctil del músculo liso vascular. Asimismo, la genisteína ejerce un efecto modulador en la producción de NO por la NOS inducible y/o la NOS constitutiva, lo cual puede contribuir al efecto relajador sobre los vasos de esta isoflavona [82-84].

Si bien estos mecanismos de protección cardiovascular transcurren por vías independientes de la interacción de las isoflavonas sobre el receptor β estrogénico, hay que tener en cuenta que la interacción con el citado receptor, cuya expresión se encuentra incrementada en el endotelio vascular dañado, puede estar implicada en dos hechos relevantes: de un lado, la capacidad de la genisteína de favorecer la liberación de prostaciclinas y, de otro, la inhibición de la producción y migración de las células del músculo liso vascular, procesos ambos de evidente importancia en la promoción y progresión del daño aterosclerótico [85, 86].

La consideración de estos eventos y, sobre todo, los interesantes hallazgos [disminución de los niveles plasmáticos de LDLc, descenso de TBAR´s (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico)] encontrados en distintos ensayos clínicos, y en particular en los realizados sobre mujeres menopausicas hipercolesterolémicas, hablan a favor de los efectos positivos de las isoflavonas en la protección cardiovascular [87-89].

Y si importante es la actuación de estos compuestos en la prevención de los procesos ateroscleróticos, no se puede dejar de considerar su posible contribución al tratamiento de una alteración íntimamente relacionada con la deprivación estrogénica cómo es la osteoporosis. En este sentido, mediante distintos estudios *in vitro* se ha podido demostrar como las isoflavonas incrementan la proliferación y diferenciación osteoblástica, así como la síntesis de colágeno en cultivos tisulares. Por otra parte, la adición de genisteína al medio de cultivo de hueso femoral de rata, tuvo un efecto anabólico, a juzgar por el contenido óseo de calcio y fosfatasa alcalina. Con respecto a la reabsorción ósea, en ensayos realizados sobre cultivo de osteoclastos, se apreció una inhibición del reclutamiento osteoclástico y de su actividad [90-95]. También esperanzadores han sido los resultados obtenidos *in vivo*, que muestran como la suplementación dietética con soja previene la pérdida ósea en ratas ovariectomizadas, al mismo tiempo que se observa un aumento de osteoblastos y de la actividad formadora de hueso, sin apreciarse efectos sobre la reabsorción ósea medida por el número de osteoclastos o los niveles de piridinolinas urinarias. En lo que se refiere a la actuación sobre el hueso en humanos, apuntan, en términos generales, en el sentido de un cierto efecto protector de las isoflavonas [96-105].

A la vista de estas consideraciones, cabe afirmar que los mecanismos a través de los cuales transcurren las distintas actuaciones de las isoflavonas y los distintos efectos a que dan lugar, justifican el interés despertado por este grupo de compuestos tanto en lo que se refiere a su empleo terapéutico en el síndrome climatérico y las complicaciones que pueden acompañarle (alteraciones cardiovasculares y osteoporosis), como en lo relativo al posible papel que en un futuro puedan desempeñar, en especial la genisteína, en el tratamiento de las enfermedades cancerosas.

Conclusión

El recorrido realizado sobre las innovadoras aportaciones de los productos naturales, en un ámbito tan importante como es la prevención y tratamiento de algunas de las situaciones o patologías que inciden negativamente en nuestra calidad de vidaes demostrativo de las posibilidades terapéuticas que, hoy por hoy, sigue ofertando la Naturaleza y, en particular, el mundo vegetal. Todo lo expuesto no es más que una pequeña parte de los resultados obtenidos como consecuencia del relanzamiento de la investigación sobre multitud de especies vegetales, posibles portadoras, tal y como ha quedado refrendado en un importante número de ocasiones, de indudables beneficios terapéuticos.

BY NC ND

Dirección de contacto

Mª Concepción Navarro Moll
Departamento de farmacología
Facultad de Farmacia, Universidad de Granada
Campus de Cartuja
18071 Granada
cnavarro@ugr.es

Referencias bibliográficas

1. Bergh J, Lidbrink E, Albertsson M. A randomised phase II study of two different schedules of BMS-184476- a novel taxane- in patients with previously anthracycline treated metastatic breast cancer. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 53.

2. Xu M, Floyd HS, Greth SM, Chang WCL, Lohman K, Stoyanova R, Kucera GL, Kute TE, Willingham MC, Miller MS. Perillyl alcohol- mediated inhibition of lung cancer cell line proliferation : potential mechanisms for its chemoprotective effects. Toxicol Appl Pharmacol 2004; 195: 232-246.

3. Awada A, Cardoso F, Atalay G, Giuliani R, Mano M, Piccart MJ. The pipeline of new anticancer agents for breast cancer treatment in 2003. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 48: 45-63.

4. Lin SB, Li CH, Lee SS, Kan LS. Triterpene- enriched extracts from Ganoderma lucidum inhibit growth of hepatoma cells via suppressing protein kinase C, activating mitogen-activated protein kinases nad G2-phase cell cycle arrest. Life Sci 2003; 72: 2381-2390.

5. Muñoz SE, Piegari M, Guzmán CA, Eynard AR. Differential effects of detary Oenothera, Zizyphus mistol, and corn oils, and essential fatty acid deficiency on the progression of a murine mammary gland adenocarcinoma. Nutrition 1999; 15: 208-212.

6. Kim HS, Lee EH, KO SR, Choi KJ, Park JH, Im DS. Effects of ginsenosides Rg3 and Rh2 on the proliferation of prostate cancer cells. Arch Pharm Res 2004; 27:429-434.

7. Lau L, Supko JG, Blaney S, Hershon L, Seibel N, Krailo M, Qu W, Malkin D, Jimeno J, Bernstein M, Baruchel S. A phase I and pharmacokinetic study of ecteinascidin-743 (Yondelis) in children with refractory solid tumors. A Children´s Oncology Group study. Clin Cancer Res 2005; 11: 672-677.

8. Bailly C. Homocamptothecins: potent topoisomerase I inhibitors and promising anticancer drugs. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45: 91-108.

9. Bursntein HJ, Bunnel CA, Winer EP. New cytotoxic agents and schedules for advanced breast cancer. Semin Oncol 2001; 28: 344-358.

10. Nahta R, Iglehart D, Kempkes B. Rate-limiting effects of cyclin D1 transformation by ErbB2 predicts synergy between herceptin and flavopiridol. Cancer Res 2002; 9: 50-54.

11. Barnes S, Sfakianos J, Coward L, Kirk M. Soy isoflavonoides and cancer prevention. Underlying biochemical and pharmacological issues. Adv Exp Med Biol 1996; 401: 87-100.

12. Lawrece NJ, Rennison D, McGown AT, Hadfield JA. The total synthesis of an aurone isolated from Uvaria hamiltonii: Aurones and flavones as anticancer agents. Bioorg Med Chem Let 2003; 13: 3759-3763.

13. Tudor G, Gutierrez P, Aguilera-Gutierrez A, Sausville E. Cytotoxicity and apoptosis of benzoquinones: redox cycling, cytochrome c release, and BAD protein expression. Biochem Pharmacol 2003; 65: 1061-1075.

14. Tozer GM, Kanthou C, Parkins CS, Hill SA. The biology of the combretastatins as tumour vascular targeting agents. Int J Exp Pathol 2002; 83: 21-38

15. Kojima-Yuasa A, Hua JJ, Kennedy DO, Matsui-Yuasa I. Green tea extracts inhibits angiogenesis of human umbilical vein endothelial cells through reduction of expression of VEGF receptors. Life Sci 2003; 73: 1299-1313.

16. Gupta S, Hussain T, Mukhtar H. Molecular pathway for (-) – epigallocatechin-3-gallate-induced cell cycle arrest and apoptosis of human prostate carcinoma cells. Arch Biochem Biophys 2003; 410: 177-185.

17. Hastak K, Gupta S, Ahmad N, Agarwal MK, Agarwal ML, Mukhtar H. Role of p53 and NF-_B in epigallocatechin-3-gallate-induced apoptosis of LNCaP cells. Oncogene 2003; 22: 4851-4859

18. Hsu S, Lewis J, Singh B, Schoenlein P, Osaki T, Athar M, Porter AG, Schuster G. Green tea polyphenol targets the mitochondria in tumor cells inducing caspase 3-dependent apoptosis. Anticancer Res 2003; 23: 1533-1539.

19. Tang FY, Nguyen N, Meydani M. Green tea catechins inhibit VEGF-induced angiogenesis in vitro through suppression of VE-cadherin phosphorylation and inactivation of AKT molecule. Int J Cancer 2003; 106: 871-878.

20. Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Molecular targets for green tea in prostate cancer prevention. J Nutr 2003; 133: 2417S-2424S.

21. Sadzuka Y, Yamashita Y, Kishimoto S, Fukushima S, Takeuchi Y. Glutamate transporter mediated increase of antitumor activity of theanine, an amino acid in green tea. Yakugaku Zasshi 2002; 122: 995-999.

22. Sugiyama T, Sadzuka Y. Theanine and glutamate transporter inhibitors enhance the antitumor efficacy of chemotherapeutic agents. Biochim Biophys Acta; 1653: 47-59.

23. Miyoshi N, Nakamura Y, Ueda Y, Abe M, Ozawa Y, Uchida K, Osawa T. Dietary gingers constituents, galanals A and B, are potent apoptosis inducers in Human T lymphoma Jurkat cells. Cancer Let 2003; 199: 113-119.

24. Umemura K, Yanase K, Suzuki M, Okutani K, Yamori T, Andoh T. Inhibition of DNA topoisomerases I and II, and growth inhibition of human cancer cell lines by a marine microalgal polysaccharide. Biochem Pharmacol 2003; 66: 481-487.

25. Lau Benjamin HS. Suppression of LDL oxidation by garlic. J Nutr 2001; 131: 958S-988S

26. Banerjee SK, Maulik SK. Effect of garlic on cardiovascular disorders: a review. http://www. nutritionj. com/content1/1/4.

27. Polichetti E, Janisson A, Lechène de la Porte P, Portugal H, Leonardi J, Luna A, La Droitte P, Chanussot F. Dietary polyenylphosphatidylcholine decreases cholesterolemia in hypercholesterolemic rabbits: Role of hepato-biliary axis . Life Sci 2000; 67: 2563-2576.

28. Yang TTC, Koo MWL. Hypocholesterolemic effects of Chinese tea. Pharmacol Res 1997; 35: 505-512.

29. Juhel C, Armand M, Pafumi Y, Rosier C, Vandemander J, Liaron D. Green tea extract (AR25®) inhibits lipólisis of triglycerides in gastric and duodenal médium in vitro. J Nutr Biochem 2000; 10: 45-51

30. Mc Mahon M . Tratment guidelines for hipercolesterolemia: time to consider soluble fibre. Int J Clin Pract 1999; 53: 369-372.

31. Davidson MH, Maki KC, Dugan LD, Torri SA, Hall HA, Drennan KB, Anderson SM, Fulgoni VL, Saldanha LG, Olson BH. Long-term effects of consuming foods containing psyllium seed husk on serum lipids in subjects with hypercholesterolemia. Am J Clin Nutr 1998; 67: 367-376.

32. Moreau RA, Whitaker BD, Hicks KB. Phytosterols, phytostanols, and their conjugates in foods: structural diversity, quantitative analysis, and health-promoting uses. Prog Lipid Res 2002; 41: 457-500.

33. Wong NC. The beneficial effects of plant sterols on serum cholesterol: Can J Cardiol 2001; 17: 715-721.

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

34. Ostlund RE. Phytosterols in human nutrition. Annu Rev Nutr 2002; 22: 533-549.
35. Neil HAW, Huxley RR. Efficacy and therapeutic potential of plant sterols. Atherosclerosis Sup 2002; 3: 11-15.
36. Plat J, Mensink RP. Effects of plant sterols and stanols on lipid metabolism and cardiovascular risk. Nutr Metab Cardiovasc Dis 2001; 11: 31-40.
37. Sudhop T, von Bergmann K. Cholesterol absorption inhibitors for the treatment of hypercholesterolemia. Drugs 2002; 62: 2333-2347
38. Mogadashian MH. Pharmacological properties of plant sterols in vivo and in vitro observations. Life Sci 2000; 67: 605-615.
39. de Jong A, Plat J, Mensink RP. Metabolic effects of plant sterols and stanols. J. Nutr Biochem 2003; 14: 362-369.
40. Tapiero H, Townsend DM, Tew KD. Phytosterols in the prevention of human pathologies. Biomed Pharmacother 2003; 57: 321-325.
41. Ovesna Z, Vachalkova A, Horvathova K. Taraxasterol and beta-sitosterol: mew naturally compounds with chemoprotective/chemopreventive effects. Neoplasma 2004; 51: 407-414.
42. Langsjoen PH, Langsjoen AM. The clinical use of HMG CoA-reductase inhibitors and the associated depletion of coenzyme Q {10}. A review of animal and human complications. Bio Factors 2003; 18: 101-111.
43. Manzoni M, Rollini M. Biosynthesis and biotechnological production of statins by filamentous fungi and application of these cholesterol-lowering drugs. Appl Microbiol Biotechnol 2002; 58: 555-564.
44. Carneiro AV, Costa J, Borges M. Statins for primary and secondary prevention of coronary heart disease. A scientific review. Rev Port Cardiol 2004; 23: 95-122.
45. Stoll LL, Mc Cormick ML, Denning GM, Weintraub NL. Antioxidant effects of statins. Timely Top Med Cardiovasc Dis 2005; 9:E1.
46. Kowalski J, Pawlicki L, Grycewicz J, Blaszczyk J, Irzmanski R, Kowalczyk E. Plasma antioxidative activity during atorvastatin and fluvastatin therapy used in coronary heart disease primary prevention. Fundam Clin Pharmacol 2004; 18: 93-96.
47. Gaugler MH, Vereycken-Holler V, Squiban C, Vandamme M, Vozenin-Brotons MC, Benderitter M. Provastatin limits endothelial activation after irradiation and decreases the resulting inflammatory and thrombotic responses. Radiat Res 2005; 163: 479-487.
48. Arnaud C, Veillard NR, Mach F. Cholesterol-independent effects of statins in inflammation, inmmunomodulation and atherosclerosis. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord 2005; 5: 127-134.
49. Reiss AB. Cholesterol and Apolipoprotein E in Alzheimer´s disease. Am J Alzheimer´s Dis Other Demen 2005; 20:91-96.
50. Steffens S, Mach F. Anti-inflammatory properties of statins. Semin Vasc Med 2004; 4: 417-422.
51. Morii H. Effect of statins: HMG CoA reductase inhibitor of bone metabolism. Clin Calcium 2002; 12: 373-377.
52. Gonyeau MJ. Statins and osteoporosis: A clinical review. Pharmacotherapy 2005; 25: 228-243.
53. Takeuchi Y, Takeda S. Anabolic effects of statin and beta-blocker on bone metabolism. Clin Calcium 2004; 14: 89-94.
54. Orozco P. Atherogenic lipid profile and elevated lipoprotein (a) are associated with lower bone mineral density in early postmenopausal overweight women. Eur J Epidemiol 2004; 19: 1105-1112.
55. Solomon DH, Finkelstein JS, Wang PS, Avorn J. Statin lipid-lowering drugs and bone mineral density. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2005; 14: 219-226.
56. Lupattelli G, Scarponi AM, Vaudo G, Siepi D, Roscini AR, Gemelli F, Pirro M, Latini RA, Sinzinger H, Marchesi S, Mannarino E. Simvastatin increases bone mineral density in hypercholesterolemic postmenopausal women. Metabolism 2004; 53: 744-748.
57. Rejnmark L, Buus NH, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Larsen ML, Mosekilde L. Effects of simvastatin on bone turnover and BMD: a 1-year randomised controlled trial in postmenopausal osteopenic women. J Bone Miner Res 2004; 19: 737-744.
58. Newton KMBD, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause syntoms: results of a population based survey. Obstet Gynecol 2002; 100: 18-25
59. Eldridge A, Kwolek W. Soybean isoflavonas, effect of environment and variety of composition. J Agric Food Chem 1983; 31: 394-396.
60. Barnes S. Phytoestrogens and breast cancer. Baillières Clin Endocrinol Metab 1988; 12: 559-579.
61. Breithofer A, Graumann K, Scicchitano MS, Karathanasis SK, Butt TR, Jungbauer A. Regulation of human estrogen receptor by phytoestrogens in yeast and human cells. J Steroid Biochem Mol Biol 1998; 67:421-429.
62. Barkhem T, Carlsson B, Nilsson Y, Enmark E, Gustafsson J, Nilsson J. Differential response of estrogen receptor alfa and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. Mol Pharmacol 1998; 54: 105-112.
63. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor _-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. J Biol Chem 2001; 276: 17808-17814.
64. Kostelac D, Rechkemmer G, Briviba K. Phytoestrogens modulate binding response of estrogens receptor alpha and beta to the estrogen response element. J Agric Food Chem 2003; 51: 7632-7635.
65. Morito K, Aomori T, Hirose T, Kinjo J, Hasegawa J, Ogawa S, Inoue S, Muramatsu M, Masamune Y. Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors α and β. (II). Biol Pharm Bull 2002; 25: 48-52.
66. Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y. Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors α and β (III). Estrogeic activity of soy isofalvone aglycones and their metabolites isolated from human urine. Biol Pharm Bull 2004; 27:185-188.
67. Watson CS, Pappas TC, Gametchu B. The other estrogen receptor in the plasm membrane: implications for the actions of environmental estrogens. Environ Health Perspect 1995; 103: 41-50.
68. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y. Genistein, a protein kinase inhibitor, inhibits tromboxane A2-mediated human platelet responses. Mol Pharmacol 1990; 39: 475-480
69. Benassayag C, Perrot –Applanat M, Ferre F. Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells. J Chromatograpf B 2002; 777: 233-258.
70. Chen S, Cao YC, Laughton CA. Binding characteristics of aromatase inhibitors and phytoestrogens to human aromatase. J Steroid Biochem Mol Biol 1997; 61:107-115.
71. Le Bail JC, Champavier Y Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatse, 3-beta and 17-betahydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. Life Sci 2000; 66: 1281-1291.
72. Lokovaara M, Carson M, Palotie A, Adlercreutz H. Regulation of sex hormone binding globulin production by isofla-

Fuente: www.fitoterapia.net

BY NC ND

vonoids and patterns of isoflavonoid conjugation in HepG2 cell cultures. Steroids 1995; 60: 656-661.

73. Mousavi Y, Adlercreutz H. Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in culture. Steroids 1993; 58; 301-304.

74. Mitchell JH, Colins AR. Effects of a soy milk supplement on plasma cholesterol levels and oxidative DNA damage in men: A pilot study. Eur J Nutr 1999; 38:143-148.

75. Oh HY, Kim SS, Chung HY, Yoon S. Isoflavone supplements exert hormonal and antioxidant effects in postmenopausal Korean women with diabetic retinopathy. J Med Food 2005; 8: 1-7.

76. Liu J, Chang SK, Wiesenborn D. Antoxidant properties of soybean isoflavones extract and tofu in vitro and in vivo. J Agic Food Chem 2005; 53: 2333-2340.

77. Brown EC, Disilvestro RA, Babaknia A, Devor ST. Soy versus whey protein bars: Effects on exercise training impact on lean body mass ant antioxidant status. Nutr J 2004; 3:22.

78. Wu G, Meininger CJ. Regulation of nitric oxide synthesis by dietary factors. Annu Rev Nutr 2002; 22:61-86.

79. Squadrito F, Altavilla DM, Morabito N, Crisafulli A, D´anna R, Corrado F, Ruggeri P, Campo GM, Calapai G, caputi AP, Squadrito G. The effect of isoflavone genistein on plasma nitric oxide concentrations endothelin-1 levels and endothelium dependent vasodilatation in postmenopausal women. Atherosclerosis 2002; 163: 339-347.

80. Mokhtar Y, Kamel IK, Esmail AM, Baghdadi HH. Antioxidant activities and lipid lowering effects of isoflavones in male rabbits. Food Chem Toxicol 2004; 42: 1497-1503.

81. Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, Hubbard GP, Kavanagh IC, Minihane AM, Weinberg PD, Rimbach G. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte endothelial function. Brit J Nutr 2004; 89: 607-616.

82. Simoncini T, Fornari L, Mannella P, Caruso A, Garibaldi S, Baldacci C, Genazzani AR. Activation of nitric oxide síntesis in human endothelial cells by red clover extracts. Menopause 2005; 12:69-77.

83. Rathel TR, Leikert JF, Vollmar AM, Dirsch VM. The soy isoflavone genistein induces a late but sustained activation of the endothelial nitric oxide-synthase system in vitro. Br J Pharmacol 2005; 144: 394-399.

84. Liu D, Homan LL, Dillon JS. Genistein acutely stimulates nitric oxyde synthesis in vascular endothelial cells by a cyclic adenosine 5´-monophosphate-dependent mechanism. Endocrinology 2004; 145: 5532-5539.

85. Suzuki Y, Kondo K, Ichise H, Tsukamoto Y, Urano T, Umemura K. Dietary supplementation with fermented soybeans suppresses intimal thickening. Nutrition 2003; 19: 261-264.

86. Dubey RK, Gillespie DG, Imthurn B, Rosselli M, Jackson EK, Keller PJ. Phytoestrogens inhibit growth and MPA kinase activity in human aortic smooth muscle cells. Hypertension 1999; 33: 177-182.

87. de Kleijin MJJ, van der Schouw YT, Wilson PWF, Grobbee DE, Jacques PF. Dietary intake of phytoestrogens is associated with a favorable metabolic cardiovascular risk profile in posmenopausal U. S. women: The Framingham study. J Nutr 2002; 132: 276-282.

88. van der Schouw YT, Pijpe A, Lebrun CEI, Bots ML, Peeters PHM, van Staveren WA, lamberts WJ, Grobbee DE. Higher usual dietary intake of phytoestrogens is associated with lower aortic stiffness in posmenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002;22: 1316-1322.

89. Hwang J, Wang J, Morazzoni P, Hodis HN, Sevanian A. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. Free Rad Biol Med 2003; 34: 1271-1282.

90. Joo SS, Won TJ, Kang HC, Lee DI. Isoflavones extracted from Sophorae fructus upregulate IGF-I and TGF-beta and inhibit osteoclastogenesis in rat bone marrow cells. Arch Pharm Res 2004; 27: 99-105.

91. Kanno S, Hirano S, Kayama F. Effects of phytoestrogens and environmental estrogens on osteoblastic differentiation in MC3T3-E1 cells. Toxicology 2004; 196: 137-145.

92. Choi EM, Suh KS, Kim YS, Choue RW, Koo SJ. Soybean ethanol extract increases the function of osteoblastic MC3T3-E1 cells. Phytochem 2001; 56: 733-739.

93. Arjmandi BH, Smith BJ. Soy isoflavones´ osteoprotective role in postmenopausal women: mechanism of action. J Nutr Biochem 2002; 13: 130-137.

94. Gao YH, Yamaguchi M. anabolic effect of daidzein on cortical bone in tissue culture: comparison with genistein effect. Mol Cel Biochem 1999; 194: 93-98.

95. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW. Dietary soybean protein prevents bone loss in ovariectomized rat model of osteoporosis. J Nutr 1996; 126: 161-167.

96. Chen YM, Ho SC, Lam SS, Ho SS, Woo JL. Soy isoflavones have a favorable effect on bone loss in Chinese postmenopausal women with lower bone mass: a double-blind, randomized, controlled trial. J Clin Endocrinol Metab 2003; 88: 4740-4747.

97. Horiuchi T, Onouchi T, Takahashi M, Ito H, Orimo H. Effects of soy protein on bone metabolism in postmenopausal Japanese Women. Osteopor Int 2000; 11: 721-724.

98. Ishimi Y, Miyaura C, Ohmura M, Onoe Y, Sato T, Uchiyama Y, Ito M, Wang X, Suda T, Ikegami S. Selective effects of genistein, a soybean isoflavones, on B-limphopoiesis and bone loss caused by estrogen deficiency. Endocrinol 1999; 140: 1893-1900.

99. Uesugi T, Fukui Y, Yamori Y. Beneficial effects of soybean isoflavone supplementation in bone metabolism and serum lipids in postmenopausal women: a four-week study. J Am Coll Nutr 2002; 21: 97-102.

100. Kritz–Silverstein D, Goodman-Gruen DL. Usual dietary isoflavones intake, bone mineral density, and bone metabolism in postmenopausal women. J Womens Health Gend Based Med 2002; 11: 69-78.

101. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Denlow BE, XU X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on markers on bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab 2000; 85: 3043-3048.

102. Chiechi LM, Secreto G, D´Amore M, Fanelli M, Venturelli E, Cantatore F, Valerio T, Laselva G, Loizzi P. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: The Memphis randomized trial. Maturitas 2002; 42: 295-300.

103. Alekel DL, St Germain A, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. isoflavones-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. Am J Clin Nutr 2000; 72: 844-852.

104. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Soy product intake and serum isoflavonoid and estradiol concentrations in relation to bone mineral density in postmenopausal Japanese women. Osteopor Int 2002; 13: 200-204.

105. Hsu CS, Chen WW, Hsueh YM, Yeh SL. Soy isoflavones supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. J Reprod Med 2001; 46: 221-226.

Fuente: www.fitoterapia.net