



DIETÉTICA

Científicos del organismo oficial de control de alimentos protestan contra la aprobación de la soja para las enfermedades coronarias.

DANIEL SHEEHAN

*Director, Programa Básico de Estrógenos
División de Toxicología Genética y Reproductiva de la FDA*

DANIEL DOERGE

División de Toxicología Bioquímica de la FDA

En el número anterior (72) publicamos un artículo que denunciaba los efectos peligrosos de las fórmulas a base de soja para niños. En éste publicamos una carta poco común, en la que expertos de la FDA, el organismo

oficial de control de alimentos y drogas de los EEUU, exponen su preocupación. Los investigadores Daniel Doerge y Daniel Sheehan, dos de los máximos expertos en soja de la Administración de Drogas y Alimentos de EEUU (FDA), firmaron una carta de protesta que señala estudios que muestran una relación entre la soja y problemas de salud.

Ambos trataron de parar, en vano, la aprobación de la FDA con respecto a los discutibles beneficios de la soja. No es de extrañar ya que la FDA sigue las órdenes de las multinacionales aprobando el uso de sustancias tóxicas en la alimentación como el aspartamo (ver nº 64), en los fármacos como el prozac (ver número 48) el AZT (ver número 33-34), las hormonas de síntesis (ver números 50,60), etc. Y no olvidemos que detrás de la propaganda desinformadora que promociona la soja está la multinacional Monsanto, líder del cultivo de transgénicos. Una empresa que además lidera la utilización del "Arma Alimenticia" para someter a los países al orden impuesto por el FMI y la OMC y que además está implicada en la fabricación de armas químicas de destrucción masiva prohibidas por la legislación internacional como el agente naranja (ver el artículo "Demandas de los afectados por el agente naranja en Vietnam" en este mismo número.

En el próximo número (74) publicaremos un dossier más amplio al respecto.

Alfredo Embid.



Carta:

DEPARTAMENTO DE SALUD Y
SERVICIOS HUMANOS

Servicio de Salud Pública

Administración de Alimentos y Drogas

Centro Nacional de Investigación

Toxicológica

Jefferson, Ark. 72079-9502

Daniel M. Sheehan, Ph.D.

Director, Programa Básico de
Estrógenos

División de Toxicología Genética y
Reproductiva

y

Daniel R. Doerge, Ph.D.

División de Toxicología Bioquímica

Febrero 18, 1999

Departamento de Gerencia de Etiquetas
(HFA-305)

Administración de Alimentación y
Drogas

Rockville, MD 20852

A quien corresponda:

Escribimos en referencia a la etiqueta # 98P-0683; "Etiquetado de Alimentos: Solicitudes de Salud; Proteína de Soja y Enfermedades Coronarias." **Nos oponemos a la aprobación de esta solicitud de salud porque hay evidencia abundante de que algunas isoflavonas que se encuentran en la soja, incluyendo la genisteína y el equol, un metabolito de ladaidzeina, muestran efectos tóxicos en tejidos sensibles a los estrógenos y en la glándula tiroidea.** Esto es cierto para un número de especies, incluyendo la humana. Además, los efectos adversos en humanos ocurren en varios tejidos y, aparentemente, por varios mecanismos distintos.

La genisteína es claramente estrogénica. Posee las características estructurales químicas necesarias para la actividad estrogénica (Sheehan and Medlock, 1995; Tong, y col, 1997; Miksicek, 1998) e induce respuestas estrogénicas y **actúa como un disruptor endocrino estrogénico durante el desarrollo** (Medlock y col, 1995). Faber y Hughes (1993) mostraron alteraciones en la regulación de la LH, como consecuencia del tratamiento con genisteína durante el desarrollo. Así, durante el embarazo humano, las isoflavonas podrían, en sí mismas, ser un factor de riesgo para el desarrollo del cerebro y del tracto reproductivo. Además, monos Rhesus alimentados con genisteína tienen niveles de estradiol sérico que llegan a 50-100 % por arriba del de los controles en tres áreas diferentes de la circulación materna (Harrison y col, 1998).

Dado que el mono Rhesus es el mejor modelo experimental para humanos, y que



los estrógenos propios de la mujer son un factor de riesgo muy importante en el cáncer de mama, aprobar la solicitud de salud antes de haber realizado estudios de seguridad completos con respecto a la proteína de la soja, no es razonable. El descubrimiento de que los fetos de monos alimentados con genisteína tuvieron un 70 % más de genisteína sérica con respecto a los controles, lleva a una preocupación grave similar (Harrison y col, 1998). El período de desarrollo está reconocido como el estadio de vida más sensible a la toxicidad de los estrógenos, debidos a las evidencias indiscutibles de su relación en una amplia variedad de malformaciones y deficiencias funcionales serias, en modelos experimentales animales y en humanos. En la población humana, la exposición a DES está postulada como un ejemplo primordial de los efectos adversos de los estrógenos durante el desarrollo. Alrededor del 50 % de las crías femeninas y una fracción menor de las crías masculinas mostraron una o más malformaciones del tracto reproductivo, así como una prevalencia menor de tumores malignos (cerca de 1 en mil). En adultos, la genisteína podría ser un factor de riesgo para un número de enfermedades asociadas a los estrógenos.

Aun sin la evidencia de los niveles elevados de estradiol sérico en los fetos de Rhesus, la potencia y las diferencias de dosis entre las DES y las isoflavonas de la soja no proveen ninguna certeza de que las isoflavonas en la proteína de la soja en sí, no tendrán efectos adversos. En primer lugar, los cálculos basados en la literatura, muestran que las dosis de isoflavonas de la proteína de la soja usadas en ensayos clínicos que demuestran efectos estrogénicos fueron tan potentes como dosis bajas pero

activas de DES en los monos Rhesus (Sheenan, datos no publicados aún).

En segundo lugar, mostramos recientemente que el estradiol no presenta un umbral en un experimento de dosis-respuesta extremadamente largo (Sheenan y col, 1999). Subsecuentemente, encontramos 31 curvas de dosis-respuesta para químicos que mimetizan a las hormonas que tampoco muestran un nivel de dosis mínima admisible (Sheenan, 1998a). Nuestras conclusiones son que **ninguna dosis deja de contener un riesgo, sino que el alcance del riesgo existe simplemente en función de la dosis**. Estas dos características apoyan y extienden la conclusión de que es inadecuado el permiso a la solicitud de salud para el aislado de proteína de la soja.

Además, las isoflavonas son inhibidoras de la peroxidasa tiroidea involucrada en la síntesis de la T3 y T4. Se puede esperar de esta inhibición que genere **anormalidades tiroideas, incluyendo el bocio y tiroiditis autoinmune**.

Existe un importante cuerpo de datos científicos en modelos animales que demuestran efectos generadores de bocio y hasta efectos carcinogénicos de productos de soja (cf., Kimura y col, 1976).

Incluso, hay reportes importantes sobre efectos generadores de bocio por el consumo de soja en niños (cf, Van Wyk y col 1959; Horowitz, 1960; Shepard y col, 1960; Pinchers y col, 1965; Chorazi y col 1995) y en adultos (McCarrison, 1933; Ishizuki y col, 1991). Recientemente, hemos identificado a la genisteína y a la daidzeína como compuestos de soja isoflavonoides y definimos el mecanismo de inhibición de la síntesis de hormona tiroidea in vitro de la peroxidasa tiroidea catalizado por la TPO (Divi y col, 1997; Divi y col, 1996). La inactiva-

ción suicida de la TPO por medio de las isoflavonas observada por unión covalente al TPO, pone en relieve la posibilidad de la formación de neoantígenos. Además de que el anti-TPO es el anticuerpo principal presente en la enfermedad tiroidea autoinmune. Este mecanismo hipotético es consistente con los reportes de Fort y col. (1986, 1990) de una duplicación en el riesgo de tiroiditis autoinmune en niños que han recibido fórmulas de soja cuando eran pequeños, comparados con niños que han recibido otros tipos de leche.

Los niveles séricos de isoflavonas en niños que toman fórmulas de soja son aproximadamente 5 veces más altos que en mujeres que consumen suplementos de soja y que muestran disturbios del ciclo menstrual, incluyendo niveles de estradiol aumentados en la fase folicular (Setchell y col, 1997). Si se asume que hay un riesgo dosis dependiente, no es razonable aseverar que los resultados en los niños son irrelevantes para los adultos que pueden consumir menores cantidades de isoflavonas.

Además, mientras hay un efecto biológico nada ambiguo sobre la duración del ciclo menstrual (Cassidy y col, 1994), no queda claro si los efectos de la soja son beneficiosos o adversos. También, necesitamos preocuparnos sobre el pasaje transplacenta de las isoflavonas ya que el caso de DES* nos ha demostrado que los estrógenos pueden traspasar la placenta. Este tipo de estudios no han sido llevados a cabo con genisteína ni en humanos ni en primates. Dado que todos los estrógenos que han sido estudiados cuidadosamente en poblaciones humanas son un arma de doble filo para los humanos (Sheehan y Medlock, 1995; Sheehan, 1997) que muestran efectos tanto beneficiosos como adversos cuando se

tiene en cuenta un mismo estrógeno, es probable que las mismas características sean compartidas por las isoflavonas. Los datos en modelos animales son también consistentes con los eventos adversos en humanos.

Finalmente, datos de un estudio epidemiológico prospectivo sobre 7000 hombres de más de 30 años en Hawai, demostró que la prevalencia del mal de Alzheimer en hombres hawaianos era similar a la de los norteamericanos con antepasados europeos y a la de los japoneses (White y col, 1996a). Por el contrario, la prevalencia de la demencia vascular es similar en Hawai y en Japón y ambas son más altas que en la población norteamericana con ancestros europeos. Esto sugiere que factores medioambientales comunes en Japón y en Hawai son los responsables de la prevalencia mayor de la demencia vascular en estas localidades.

Subsecuentemente, este mismo grupo mostró un riesgo dosis dependiente (hasta 24 veces) para el desarrollo de demencia vascular y atrofia cerebral por el consumo de tofu, un producto de soja rico en isoflavonas (White y col, 1996). Este resultado es consistente con la causalidad sugerida del análisis anterior, y provee evidencia de que los fitoestrógenos de la soja (tofu) causan demencia vascular. Dado que los estrógenos son importantes en el mantenimiento de la función cerebral en las mujeres; que el cerebro masculino contiene aromataza, la enzima que convierte la testosterona en estradiol; y que las isoflavonas inhiben esta actividad enzimática (Irvine, 1998), hay una base para los resultados observados en humanos. Dada la gran dificultad en discernir la relación entre exposición y efectos adversos con latencias largas en las pobla-

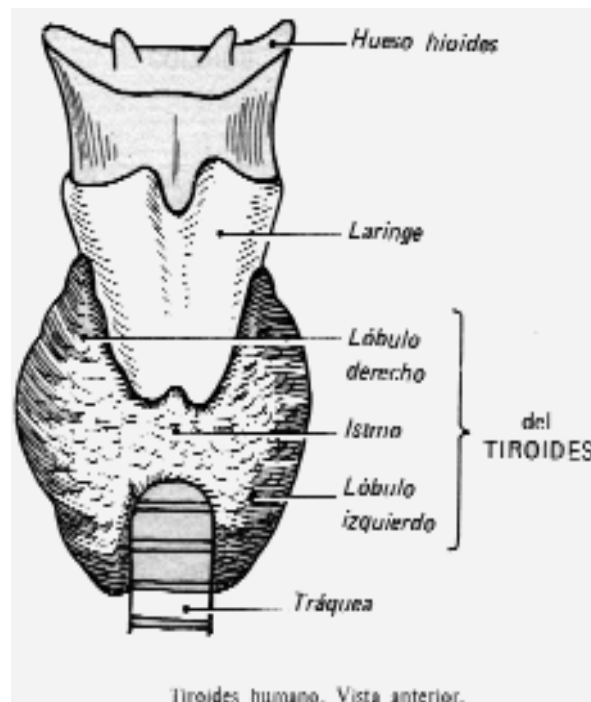


ciones humanas (Sheehan, 1998b), y la explicación potencial para la evaluación de resultados epidemiológicos, éste es un estudio importante. Es uno de los estudios epidemiológicos prospectivos mejor diseñados y robustos accesibles. Raramente se tiene tanta fuerza en estudios humanos, así como un mecanismo potencial, y en este contexto debería interpretarse los resultados.

¿Proveen los datos de experiencias en asiáticos una garantía de que las isoflavonas son seguras? Una revisión de varios ejemplos llevan a la siguiente conclusión "Dado el paralelo con yerbas medicinales con respecto a actitudes, deficiencias de monitoreos y dificultad general de detectar toxicidades de latencia prolongada, no estoy convencido de que la larga historia del uso aparentemente seguro de los productos de soja pueden proveer confianza de que su consumo, en efecto, no signifique un riesgo." (Sheehan, 1998b).

Reconocer a los alimentos a base de soja la clasificación GRAS (categoría otorgada a alimentos reconocidos como seguros) está en conflicto con las observaciones citadas. Tendría que observarse también que la petición del status GRAS para productos de soja, a Archer Daniels Midland contiene deficiencias al no reportar sus efectos adversos. Por ello el status GRAS no ha sido otorgado. Linda Kahl puede proveerles de los detalles. Parecería apropiado que la FDA hablara con una sola voz en referencia al aislado proteico de soja.

Teniendo en cuenta todo esto, los resultados presentados aquí son consistentes y demuestran que la genisteína y otras isoflavonas pueden tener efectos adversos en una variedad de especies, incluyendo a la humana. Estudios animales están al frente de la evaluación de toxicidad, dado que predicen



Tiroides humano. Vista anterior.

con gran exactitud, efectos adversos en humanos. Para las isoflavonas, contamos con evidencia adicional de dos tipos de efectos adversos en humanos, a pesar de los muy escasos estudios que han dirigido este tema. Mientras que las isoflavonas pueden tener efectos beneficiosos en algunas edades o circunstancias, esto no se puede asumir como cierto para todas las edades. Las isoflavonas son como otros estrógenos, en el sentido de que son armas de doble filo, que confieren tanto beneficios como riesgos (Sheehan y Medlock, 1995; Sheenan, 1997). El etiquetado de salud del aislado proteico de soja para alimentos debería ser considerado exactamente como si se tratara del añadido de cualquier estrógeno o generador de bocio a los alimentos, lo cual sería una mala idea.

Las drogas estrogénicas y generadoras de bocio están reguladas por la FDA, y son tomadas bajo cuidados médicos. A los

pacientes se les informa de los riesgos, y se los monitorea por sus médicos por evidencias de toxicidad. No existen medidas de seguridad similares apropiadas para los alimentos, así que la población será expuesta a un riesgo potencial con respecto a las isoflavonas en los aislados proteicos de soja que no tengan información de advertencia adecuada.

Finalmente, el NCTR (Centro Nacional de Investigación Toxicológica de la FDA, EEUU) está conduciendo actualmente un estudio multigeneracional de largo plazo sobre genisteína en alimentos de ratas. El análisis de los resultados de los estudios de amplitud de dosis está prácticamente terminado o completo ahora. Como los datos preliminares, que son confidenciales todavía, pueden ser relevantes para su decisión, sugiero que se contacte con el Dr. Barry Delcos en la dirección del encabezado de la carta, o que le envíe un correo electrónico.

Bibliografía:

- Cassidy, A, Bingham, S, and Setchell, KDR. Biological effects of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 333- 340, 1994.
- Chorazy, P.A., Himelhoch, S., Hopwood, N, J., Greger, N. G., and Postellon, D.C. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: Case report and review of the literature. *Pediatrics* 148-150, 1995.
- Divi, R. L., Chang, H. C., and Doerge, D.R. Identification, characterization and mechanisms of anti-thyroid activity of isoflavones from soybean. *Biochem. Pharmacol.* 54, 1087-1096, 1997.
- Divi, R.L. and Doerge, D.R. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem. Res. Toxicol.* 9, 16-23, 1996.
- Levy, JR, Faber, FA, Ayyash, L, and Hughes, CL. The effect of prenatal exposure to phytoestrogen genistein on sexual differentiation in rats. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.* 208, 60-66, 1995.
- Fort, P., Lanes, R., Dahlem, S., Reeker, B., Weyman-Daum, M., Pugliese, M., and Lifshitz, F. Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children. *J. Am. Coll. Nutr.* 5,439-441, 1986.
- Fort, P, Moses, N., Fasano, M, Goldberg, T, and Lifshitz, F. Breast and soy-formula feedings in early infancy and the prevalence of autoimmune thyroid disease in children. *J. Am. Coll. Nutr.* 9, 164-167, 1990.
- Harrison, R. M., Phillippi, P. P., and Henson, M.C. Effects of genistein on estradiol production in pregnant Rhesus monkeys (A4acaca Mulatta). *Am. J. Primatology* 45, 183, 1998.
- Hydovitz, JD, Occurrence of goiter in an infant on a soy diet. *New Eng. J. Med.* 262, 351-353, 1960.
- Irvine, CHG, Fitzpatrick, MG, and Alexander, SL. Phytoestrogens in soy-based infant foods: Concentrations, daily intake, and possible biological effects. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.* 217,247-253, 1998.
- Ishizuki, Y., Hirooka, Y., Murata, Y., and Togasho, K. The effects on the thyroid gland of soybeans administered experimentally to healthy subjects. *Nippon Naibunpi gakkai Zasshi* 67,622-629, 1991.
- Kimura, S, Suwa, J, Ito, B and Sate, H. Development of malignant goiter by defatted soybean with iodine-free diet in rats. *Gann* 67, 763-765, 1976.
- McCarrison, R. The goitrogenic action of soybean and groundnut. *Indian J. Med. Res.* 21, 179-181, 1933.
- Medlock, K. L., Branham, W. S., Sheehan, D.M. The effects of phytoestrogens on neonatal rat uterine growth and development. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.* 208:307-313, 1995.
- Medlock, K.L., Branham, W. S., Sheehan, D.M. Effects of coumestrol and equol on the developing reproductive tract of the rat. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.*, 208:67-1, 1995.
- Miksicek, RJ. Estrogenic flavonoids: Structural requirements for biological activity. *Proc. Sot. Exp. Biol. Med.* 208,44-50, 1995.
- Pinchers, A, MacGillivray, MH, Crawford, JD, and Freeman, AG. Thyroid refractoriness in an athyreotic cretin fed soybean formula, *New Eng. J. Med.*, 265, 83-87, 1965.
- Setchell, KDR, Zimmer-Nechemias, L, Cai, J, and Heubi, JE. Exposure of infants to phyto-estrogens from soy-based infant formula. *Lancet*, 350,23-27, 1997.
- Sheehan, D.M. Literature analysis of no-threshold dose-response curves for endocrine disrupters. *Teratology*, 57,219, 1998a.



Sheehan, D.M. Herbal medicines and phytoestrogens: risk/benefit considerations. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 217,379-385, 1998b.

Sheehan, D.M. Isoflavone content of breast milk and soy formulas: Benefits and risks. Clin. Chem., 43:850, 1997.

Sheehan, D.M. and Medlock, K.L. Current issues regarding phytoestrogens. Polyphenols Actualities, 13:22-24, 1995.

Sheehan, D. M., Willingham, E., Gaylor, D., Bergeron, J. M., and Crews, D. No threshold dose for oestradiol-induced sex reversal of turtle embryos: How little is too much? Environmental Health Perspectives, February, 1999 issue, in press.

Shepard, TH, Pyne, GE, Kirschvink, JF, and McLean, CM. Soybean goiter. New Eng. J. Med. 262, 1099-1103, 1960.

Tong, W, Perkins, R, Xing, L, Welsh, WJ, and Sheehan, DM. QSAR models for binding of estrogenic compounds to estrogen receptor alpha and beta subtypes. Endo. 138, 4022- 4025, 1997. Van Wyk, JJ, Arnold, MB, Wynn, J, and Pepper, F. The effects of a soybean product on thyroid function in humans, Pediatrics 24,752-760, 1959.

White, L, Petrovitch, H, Ross, GW, and Masaki. Association of mid-life consumption of tofu with late life cognitive impairment and dementia: The Honolulu-Asia Aging Study. The Neurobiol. of Aging, 17 (suppl 4), S 121, 1996a.

White, L, Petrovich, H, Ross, GW, Masaki, KH, Abbot, RD, Teng, EL, Rodriguez, BL, Blanchette, PL, Havlik, RJ, Wergowske, G, Chiu, D, Foley, DJ, Murdaugh, C, and Curb, JD. Prevalence of dementia in older Japanese-American men in Hawaii, JAMA 276, 955-960, 1996b.

* DES sobre el ver artículos en los números 71 y 58 en la Revista de Medicina Holística.

Fuente: ABCNews.com

Fuente: Ecoportal

Web :

http://www.mercola.com/article/soy/avoid_soy3.htm