

Antecedentes sobre los Lignanos

Los fitoestrógenos son químicos vegetales que pueden tener acciones similares a los estrógenos en los humanos y los animales. Los principales fitoestrógenos son los isoflavones, cumestanos, flavonoides y lignanos (139). Los lignanos están ampliamente distribuidos en el reino vegetal, juegan un papel importante en el crecimiento de las plantas y actúan como antioxidantes en el metabolismo humano. De hecho, el principal lignano de la linaza y las formas que se derivan de éste son todas antioxidantes. Los lignanos están relacionados a las ligninas, las cuales son elementos estructurales en las plantas (ver capítulo 1) (140). En este capítulo se analiza el metabolismo y los efectos generales de los lignanos de la linaza. Los efectos de los lignanos en el cáncer se describen en el Capítulo 6.

Fitoestrógenos y Hormonas Sexuales

Los fitoestrógenos son similares en su estructura química a los estrógenos naturales y sintéticos. Dependiendo de su nivel de concentración y otros factores, los fitoestrógenos pueden actuar como estrógenos débiles al vincularse con el estrógeno receptor en las membranas celulares. En otros momentos, también actúan como estrógenos antagonistas al prevenir que los estrógenos se adhieran a los receptores (141).

Los estrógenos son las hormonas sexuales femeninas. Los principales estrógenos son el estradiol y el estrone. La testosterona es una hormona sexual masculina. Los estrógenos y la testosterona son hormonas esteroideas formadas a partir de colesterol, a través de los órganos sexuales y en una menor medida a través de la glándula suprarrenal. Las hormonas sexuales se pueden encontrar tanto en los hombres como en las mujeres; no obstante, los hombres producen una cantidad considerablemente mayor de testosterona que estrógenos, mientras que las mujeres producen más estrógenos que testosterona. Los estrógenos y la testosterona son responsables de las características sexuales de los adultos y pueden influenciar el proceso cancerígeno.

Los fitoestrógenos dietéticos y los estrógenos humanos interactúan de muchas maneras complejas que no son bien comprendidas. No obstante, debido a que los fitoestrógenos son biológicamente activos, existe interés en entender como pueden ayudar a mantener la salud y prevenir enfermedades crónicas (139,142).

Los Lignanos de la Linaza

La linaza es una de las fuentes más ricas de lignanos vegetales, al ser particularmente rica en el lignano secoisolariciresinol diglicósido (SDG). La linaza también contiene otros lignanos como: matairesinol, pinoresinol, lariciresinol, isolariciresinol y secoisolariciresinol (usualmente abreviado como Seco ó SECO) (143,144).

El Metabolismo de los Lignanos

Los lignanos SDG, SECO, pinoresinol, lariciresinol y matairesinol de la linaza son transformados a través de las bacterias del colon de los humanos en los lignanos mamíferos enterodiol y enterolactona. [El lignano isolariciresinol de la linaza no se transforma en lignanos mamíferos (145)]. El enterodiol y la enterolactona son denominados lignanos mamíferos debido a que son producidos en el intestino de los humanos y otros mamíferos; no se encuentran en las plantas. La **Figura 4** muestra un diagrama simple que demuestra la transformación de los lignanos de la linaza en lignanos mamíferos. Cabe destacar que el enterodiol puede ser transformado en enterolactona (146).

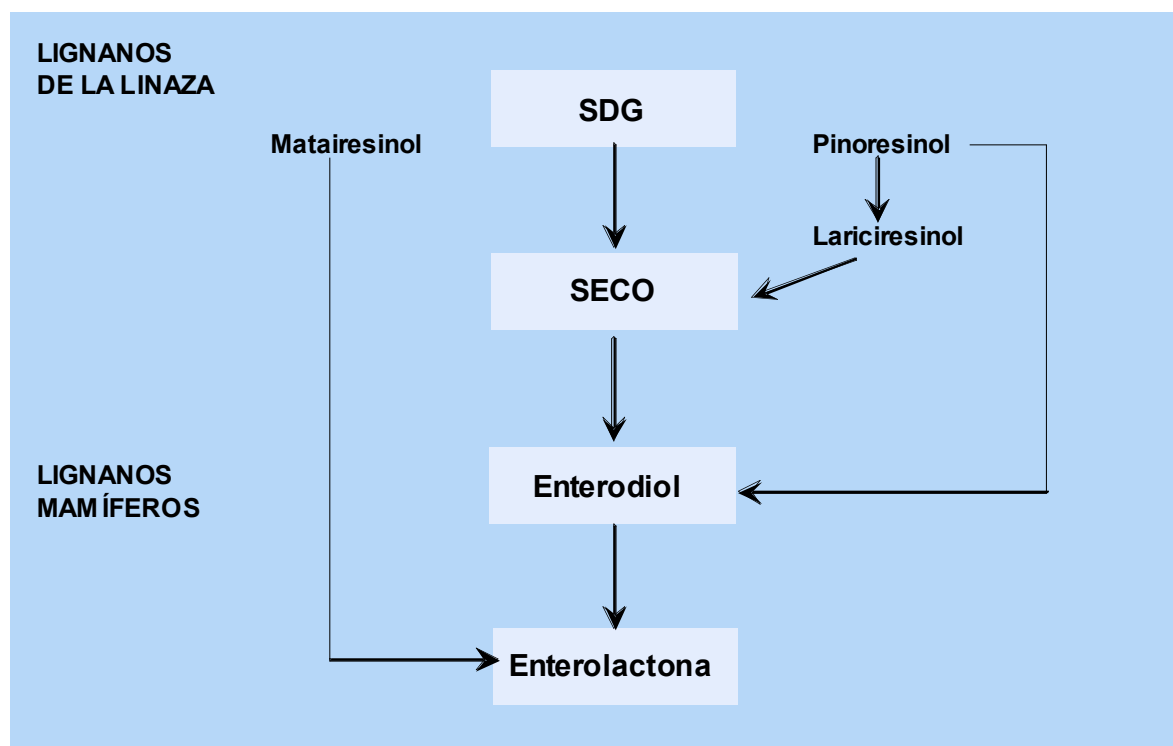
La actividad biológica de la linaza y otros lignanos vegetales dependen de la presencia de ciertas bacterias en el intestino (146). Algunos humanos parecen carecer del tipo correcto ó de un número suficiente de bacterias del intestino para convertir el SDG y otros lignanos en lignanos mamíferos (147); tomar antibióticos detiene virtualmente la producción de enterodiol y enterolactona en el intestino por varias semanas (140).

El enterodiol y la enterolactona tienen tres destinos metabólicos: 1) Pueden ser excretados directamente en las heces; 2) Pueden ser tomados por células epiteliales de las paredes del colon humano, conjugados con ácido glucurónico ó sulfato y excretados en las heces, ó pueden entrar en la circulación (148); ó 3) Pueden ser absorbidos por el intestino y transportados al hígado, en donde formas libres son conjugadas antes de ser liberadas en el torrente sanguíneo (140). Eventualmente, pasan a través de circulación enterohepática (es decir son segregadas en la bilis y re-absorbidas del intestino) y eventualmente son excretados en la orina de forma conjugada (149). Con base a un estudio cinético que involucró 12 adultos saludables, los lignanos mamíferos parecen ser absorbidos del colon cerca de 8 a 10 horas después de que los lignanos vegetales fueron consumidos y alcanzan una concentración máxima en el torrente sanguíneo cerca de 7 a 10 horas después (150).

La concentración de enterodiol y enterolactona en las heces, la sangre y la orina está relacionada con la concentración de lignanos vegetales en la dieta (un alto consumo de lignanos vegetales resulta en grandes cantidades de estos lignanos mamíferos en los fluidos biológicos. El consumir linaza ó productos alimenticios con contenido de linaza incrementa los niveles de lignanos mamíferos en la sangre (151-154) y la excreción de lignanos mamíferos y/o lignanos totales en las heces (155) y la orina (151,152,154,156-159). Al consumir una dieta fortalecida con el compuesto de lignano/SDG derivado de la linaza, también incrementa la excreción de lignanos mamíferos en la orina (160). La bio-disponibilidad de los lignanos mamíferos puede ser asegurada a través de la trituration y molienda de linaza (161).

El metabolismo de los lignanos es más complejo de lo que se pensaba originalmente. Los lignanos vegetales no se metabolizan completamente en lignanos mamíferos, y algunos lignanos vegetales como el SECO pueden ser detectados en el plasma. Más aún, el metabolismo de los lignanos puede no detenerse en el enterodiol y la enterolactona, al haber metabolitos adicionales derivados de estos lignanos mamíferos. Estos hallazgos generan preguntas sobre cual lignano es el más importante y con la forma más biológicamente activa (38).

Figura 4
Metabolismo de los lignanos de la linaza por bacteria en el intestino^{a,b}



^aAbreviaciones= SDG= secoisolariciresinol diglicósido, SECO, secoisolariciresinol.

^bFuente: Adaptado de Clavel (146).

Contenido de lignanos en la linaza

La **tabla 12** muestra el contenido de lignanos en la linaza, con base en algunos datos proporcionados en dos estudios recientes. Uno de los estudios incluye información sobre el contenido de SDG en la linaza (38); mientras que el otro estudio incluye información sobre los lignanos individuales de la linaza, sin incluir el SDG, así como un cálculo del contenido total de lignanos en la linaza (144).

En lo que concierne a la linaza, el problema de medir su contenido de lignanos se debe a la estructura de la semilla. El SDG es el lignano principal de la linaza. Éste no existe de forma libre en la semilla, sino que existe como un compuesto integrado por cinco moléculas de SDG unidas con otras moléculas en la capa de fibra exterior de la semilla (38,140,145). La extracción de SDG de la linaza es difícil, y su extracción incompleta ha dado motivo a algunas variaciones de los valores del SDG reportados en la literatura sobre este tema. Algunos investigadores han analizado el contenido de SDG en la linaza ó estimado su contenido de SDG con base en la concentración de sus metabolitos (por ej. el SECO), como lo describe el investigador Muir (38). Otros investigadores como es el caso de Thompson y sus colaboradores (144), han analizado muestras de linaza para cuantificar el contenido de lignanos individuales, incluyendo el SECO, el cual es un producto final clave del metabolismo del SDG (ver **figura 4**). Teóricamente, la cantidad de SECO en las muestras de linaza refleja la cantidad de SDG presente, siempre y cuando la conversión sea completada y las concentraciones de pinosresinol y lariciresinol hayan sido cuantificadas.

La semilla de linaza entera contiene entre 1 y 26 mg. de SDG/g, lo que equivale a entre 11 y 286 mg. de SDG/cuchda. de semilla entera ó entre 8 y 208 mg. de SDG/cuchda. de linaza molida (38). La semilla de linaza entera contiene cerca de 42 mg. de lignanos totales/cuchda., y la linaza molida contiene cerca de 30 mg. de lignanos totales/cuchda., con base en un análisis de cuatro lignanos de la linaza: matairesinol, pinosresinol, lariciresinol y SECO (144).

El aceite de linaza con contenido de lignanos ha estado disponible en el mercado por varios años. Dicho producto contiene 0.1% de SDG ó cerca de 14 mg. de SDG/cuchda. de aceite de linaza. La cantidad de SDG obtenida de aceite enriquecido con linaza depende de que tan bien las partículas de SDG se mezclen con el aceite. El agregar SDG al aceite de linaza es un poco como mezclar agua y aceite, ya que el SDG no es soluble en el aceite y por lo tanto, se resiste a mezclarse con el aceite y tiende a establecerse en el fondo del contenedor (162).

Tabla 12
Contenido de lignanos en la linaza^a

Tamaño de la porción	Lignanos					
	Con base en los estudios de Muir (2006) ^b	Con base en los estudios de Thompson y sus colaboradores (2006) ^c				
	SDG	MAT	LAR	PINO	SECO	
100 g	82-2600 mg	0.15 mg	2.8 mg	0.7 mg	375 mg	379 mg
Una cucharada de semilla entera de linaza (11 g)	11-286 mg	0.02 mg	0.3 mg	0.1 mg	41 mg	42 mg
Una cucharada de linaza molida (8 g)	8-208 mg	0.01 mg	0.2 mg	0.1 mg	30 mg	30 mg

^aAbreviaciones= LAR, lariciresinol; MAT, matairesinol; PINO, pinoresinol; SDG, secoisolariciresinol diglicósido; SECO, secoisolariciresinol.

^bFuente: Muir (38).

^cFuente: Thompson LU, et al. (144).

^dLos valores de lignanos totales en esta columna fueron calculados al sumar los valores del MAT, LAR, PINO y SECO.

Contenido de Lignanos en la Linaza comparado con otros Alimentos

La linaza es una de las fuentes más ricas de lignanos que se haya identificado hasta la fecha, como se muestra en la **Tabla 13**. Gramo por gramo, la linaza contiene 47 veces más lignanos que la semilla de sésamo y más de 600 veces el contenido total de lignanos en el ajo (144). Los lignanos se encuentran en la mayoría de las plantas ricas en fibra tales como: las oleaginosas, incluyendo la linaza y la semilla de sésamo; las nueces; los cereales; el pan hecho a base de linaza y/o granos; las legumbres y productos de soya; las verduras; y las frutas secas (143,144).

Tabla 13
Contenido de lignanos en varios alimentos^a

Grupo alimenticio/alimento	Lignanos totales mg/g
Semilla y nueces	
Semilla de linaza	3790.0
Semilla de sésamo	80.0
Semillas de girasol	2.1
Pistaches	2.0
Castañas	1.9
Cereales y granos	
Pan de linaza	72.4
Pan multigrano	47.9
Pan de centeno	1.4
Leguminosas	
Puré de garbanzo (Hummus)	9.8
Frijoles de soya	2.7
Verduras	
Ajo	5.8
Aceite de oliva	1.4
Calabaza de invierno	1.1
Frutas secas	
Albaricoques secos	4.0
Dátiles seco	3.2
Pasas secas	1.8

^aFuente: Adaptado de Thompson LU, et al. (144).

Funcionamiento de los Lignanos Mamíferos

Se estima que los lignanos mamíferos trabajan a través de la adhesión a los receptores de estrógenos en las membranas de las células, similar a como trabajan los propios estrógenos esteroides del cuerpo humano. Los lignanos mamíferos adheridos afectan las acciones del receptor dentro de la célula, así como la repuesta de los tejidos como aquellos del tracto reproductor. Otros fitoestrógenos trabajan de la misma manera.

Los lignanos mamíferos no son tan poderosos como los estrógenos que genera el cuerpo humano (llamados estrógenos endógenos). No obstante, pueden actuar tanto como estrógenos débiles ó como antagonistas de los estrógenos, dependiendo de la presencia de estrógenos más fuertes como el estradiol (163). Durante los años de fertilidad de la mujer, que es cuando los niveles de estrógenos endógenos en la sangre se encuentran en su máximo nivel, los lignanos se pueden adherir al estrógeno receptor y bloquear las acciones de los estrógenos endógenos. En este caso, actúan como antagonistas. Después de la menopausia, los niveles de estrógenos endógenos en la sangre se reducen naturalmente, debido a que los ovarios liberan menos estrógenos naturales. En este caso, los lignanos actúan como estrógenos débiles (163).

Efectos Biológicos de los Lignanos

Los lignanos de la linaza y los lignanos mamíferos (enterodiol y enterolactona) son biológicamente activos. Los lignanos tienen efectos anticancerígenos y antivirales, influyen la expresión de los genes (activación), y pueden proteger contra enfermedades vinculadas con los estrógenos como la osteoporosis (139-141). Las dietas ricas en lignanos, pueden ayudar a mantener una buena función cognoscitiva en las mujeres post-menopáusicas (164); reducir el riesgo de fibroides en el útero en mujeres de mediana edad (165); reducir el riesgo de cáncer en las mujeres (166); y reducir el riesgo de eventos coronarios agudo-fatales (167) y el cáncer de próstata (168) en los hombres. Dentro de las acciones específicas de los lignanos se encuentran las siguientes:

- El principal lignano de la linaza SDG es un antioxidante, el cual depura ciertos radicales libres como el ion hidroxilo (OH) (169). Nuestros cuerpos producen continuamente radicales libres cuando utilizamos (oxidamos) grasas, proteínas, alcohol y algunos carbohidratos para generar energía. Los radicales libres pueden dañar los tejidos y han sido asociados con la patología de muchas enfermedades como la arterioesclerosis, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer (170). En un estudio aplicado en ratas, al alimentar dichos animales con linaza en un nivel de 5% a 10% sobre su dieta antes de administrarles una toxina para el hígado, protegió a dichas ratas en contra del estrés oxidante en el tejido del hígado, en comparación con ratas a las que se les administró una dieta normal sin contenido de linaza (171). Los lignanos mamíferos, el enterodiol y la enterolactona, también actúan como antioxidantes (172). De hecho, la acción antioxidante del SECO y el enterodiol es mayor a la acción antioxidante de la vitamina E (173).

-
- Los lignanos mamíferos afectan los receptores que se encuentran en la superficie de las membranas de las células. Por ejemplo, éstos activan el receptor de pregnano X, el cual está involucrado en el metabolismo de los ácidos de la bilis, las hormonas esteroides y muchas drogas. Por su parte, la enterolactona es un activador moderado del receptor, lo que sugiere que tiene la habilidad de afectar el metabolismo de algunas drogas (174). Un estudio desarrollado en Francia sugirió que algunos lignanos vegetales en conjunto con el enterodiol y la enterolactona, afectan los receptores de hormonas en el tejido del pecho. Entre 58,049 mujeres francesas quienes no consumían soya regularmente, un consumo dietético alto de lignanos (>1395 mg/día), se asoció con un riesgo reducido de cáncer de mama. Dicho beneficio fue limitado para mujeres con receptor de estrógenos positivo (RE+) y receptor de progesterona positivo (RP+), lo cual sugiere que los efectos biológicos de los lignanos se derivan en parte de sus efectos en los receptores de las hormonas celulares (166).
 - Los lignanos mamíferos estimulan la síntesis de las globulinas unidas a las hormonas sexuales (GUHS) (175), lo cual agrupa las hormonas sexuales y reduce su circulación en el torrente sanguíneo, disminuyendo por tanto su actividad biológica. En un meta-análisis, altos niveles en la sangre de GUHS fueron asociados con un riesgo 80% menor de diabetes tipo 2 en la mujeres y un riesgo 52% menor en los hombres (176). Asimismo, se han encontrado bajos niveles de GUHS en mujeres post-menopáusicas con cáncer de mama (177).
 - Los lignanos mamíferos inhiben la actividad de la aromatasa, la cual es una enzima involucrada en la producción de estrógenos (178). Una actividad decreciente de aromatasa puede ser una forma bajo la cual los lignanos protegen en contra del cáncer de mama (179).

La Linaza y el Metabolismo Hormonal

La fibra dietética y la grasa afectan los niveles de estrógenos en el cuerpo humano. Específicamente, el consumo de grasa total y grasa saturada está correlacionado positivamente con concentraciones de plasma de estradiol y estrone, mientras que el consumo de fibra dietética está correlacionado negativamente con los niveles de plasma de dichas hormonas (180). Debido a que la linaza contiene tanto grasa como fibra dietética, algunos investigadores han investigado sus efectos en el metabolismo hormonal, como se describe a continuación.

En mujeres

La linaza tiene efectos hormonales en las mujeres. En 18 mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales normales que consumieron 10 g. de linaza diarios por 3 meses, se alargó la fase luteal de su ciclo menstrual (181). En 25 mujeres postmenopáusicas que consumieron diariamente 25 g. de linaza molida por 2 semanas, se estimuló la maduración de las células vaginales, sugiriendo un efecto estrogénico de la linaza en el aparato reproductor de la mujer (182). No obstante, varios estudios clínicos con una duración de entre 2 y 12 semanas, no reportaron efecto alguno al consumir de 10 a 40 g. (de 1 a 5 cucharas.) de linaza molida diariamente, en lo que se refiere a los niveles en la sangre de estradiol, estrone, hormona folículo-estimulante ú hormona luteinizante en mujeres jóvenes en edad para procrear (181) ó en mujeres postmenopáusicas (156,182-185). El efecto de la linaza en los síntomas de la menopausia es abordado en el capítulo 7.

En hombres

El consumo de linaza no parece afectar el metabolismo sexual de los hombres, de acuerdo con un estudio realizado en esta materia. El consumo de 13.5 g. diarios de linaza molida por seis semanas no tuvo efecto alguno en la concentración de plasma de testosterona, ausencia de testosterona ó de las globulinas unidas a las hormonas sexuales en seis hombres jóvenes saludables. No se conoce a ciencia cierta si el consumo prolongado de linaza puede afectar el metabolismo de las hormonas sexuales de los hombres (186).