

## Efecto de una dieta de *Glycine max* y el 17 $\beta$ -estradiol sobre la resistencia ósea y la contractilidad uterina en *Rattus rattus* var. *Albinus*

Effect of a diet of *Glycine max* and 17 $\beta$ -estradiol on bone resistance and uterine contractility in *Rattus rattus* var. *Albinus*

Miguel Jaime \*; José Saldaña; Orlando Pretel

### Resumen

En el presente trabajo se evaluó el efecto de una dieta en base a semillas de *Glycine max*, soya rica en isoflavonas, y de un tratamiento con 17 $\beta$ -estradiol sobre la resistencia ósea y la contractilidad del músculo uterino en especímenes de *Rattus rattus*, ovariectomizadas. Se organizaron los siguientes grupos de trabajo: Grupo<sub>1</sub> (control), sin ovariectomizar y con dieta común (Purina libre de soya); Grupo<sub>2</sub> ovariectomizados y con dieta común; Grupo<sub>3</sub>, ovariectomizados alimentadas con las semillas de soya; y Grupo<sub>4</sub> ovariectomizados y con tratamiento hormonal de estradiol. Después de 150 días las ratas se sacrificaron y se les extirparon los fémures, para medir su resistencia ósea y el útero, para medir su respuesta contráctil a la acción de la oxitocina. Los resultados muestran que ambos tratamientos tienen un efecto positivo sobre los indicadores señalados, en ratas castradas; y que una dieta rica en soya es una eficiente alternativa terapéutica natural a la terapia hormonal de remplazo para mujeres menopáusicas u ovariectomizadas afectadas a causa del hipoestrogenismo.

**Palabras clave:** *Rattus rattus*; *Glycine max*; 17 $\beta$ -estradiol; resistencia ósea; contractilidad uterina.

### Abstract

In the present work the effect of a diet based on seeds of *Glycine max*, soy rich in isoflavones, and a treatment with 17 $\beta$ -estradiol on bone resistance and contractility of the uterine muscle in specimens of *Rattus rattus*, ovariectomized, was evaluated. The following working groups were organized: Group<sub>1</sub> (control), without ovariectomizing and with a common diet (Soy free purine); Group<sub>2</sub> ovariectomized and with a common diet; Group<sub>3</sub>, ovariectomized fed with soybeans; and Group<sub>4</sub> ovariectomized and with hormonal treatment of estradiol. After 150 days the rats were sacrificed and the femurs were removed, to measure their bone resistance and the uterus, to measure their contractile response to the action of oxytocin. The results show that both treatments have a positive effect on the indicators indicated, in castrated rats; and that a diet rich in soy is an efficient natural therapeutic alternative to hormone replacement therapy for menopausal or ovariectomized women affected by hypoestrogenism.

**Keywords:** *Rattus rattus*; *Glycine max*; 17 $\beta$ -estradiol; bone resistance; uterine contractility.

---

Facultad de Ciencias Biológicas, Universidad Nacional de Trujillo. Ciudad Universitaria, Av. Juan Pablo II S/N, Trujillo, Perú.

\*Autor correspondiente: [mjaime@unitru.edu.pe](mailto:mjaime@unitru.edu.pe) (M. Jaime).

O. Pretel  <https://orcid.org/0000-0002-6755-4361>

Recibido: 19-09-2019.  
Aceptado: 20-11-2019.

## Introducción

El estudio de la naturaleza química, propiedades y funcionamiento de las hormonas sexuales, en particular de los estrógenos, data de hace más de un siglo; numerosas publicaciones registran avances en este sentido, sobre todo en humanos; es por ello que se han ido dilucidado los diversos mecanismos de acción de estas hormonas estrogénicas que controlan las características sexuales de las hembras mamíferas, tienen efecto preventivo sobre muchas enfermedades y regulan los cambios endometriales durante el ciclo sexual. De estas hormonas, el  $17\beta$ -estradiol (**E2**) es de mayor concentración en sangre de hembras mamíferas y el más potente en sus efectos; su anillo fenólico, **A**, le permite fijarse a sus receptores específicos.

En su producción participan dos tipos celulares del folículo ovárico: las de la *teca interna*, que poseen receptores para la LH y activan a la *desmolasa*, y las de la *granulosa*, con receptores para la FSH y que inducen a la síntesis de *aromatasa*; ambas enzimas catalizan la síntesis de la **E2** usando colesterol como insumo (**Hu y Aizawa, 2003**).

La conexión entre los estrógenos con la célula y con los procesos que desencadenan en ella se traducen en respuestas fisiológica; ya que “*antenas*” moleculares capturan estos estímulos y los transmiten al citoplasma; otras, por su liposolubilidad atraviesan su bicapa lipídica e interactúan con proteínas citosólicas, nucleares o del sistema reticular, traduciendo la señal de forma diferente (**Gorostizaga et al., 2007**); pero en los últimos años se ha reportado un segundo tipo de receptores esteroideos que interactúan con enzimas de membrana, como la fosfolipasa C, implicada en la liberación de  $Ca^{++}$  reticular hacia el citosol tal como sucede en osteoblastos de rata (**Picotto et al., 2004**).

Este incremento de  $Ca^{++}$  le permite unirse a la *calmodulina*, (**Gorostizaga et al., 2007**). Las interacciones de este complejo con sus proteínas blanco se traducen en procesos fisiológicos vitales que incluyen la contracción del músculo liso, entre otras muchas.

El hipoestrogenismo causado por el cese de la función ovárica, ya sea por la menopausia

o por una ovariectomía bilateral quirúrgica, ocasiona una serie de anomalías que han sido intensamente investigadas y los mecanismos involucrados en ellas están esclarecidos. La menopausia es un estado fisiológico de la mujer y es parte del proceso de su envejecimiento; patologías ósea, afecciones endometriales y cardiovasculares son sólo algunas de las dolencias más frecuentes en esta etapa y tienen que ver con la disminución de la producción de estrógenos (**Bachmann y Möröy, 2005**).

Para atenuar la sintomatología propia de la menopausia existen varias opciones terapéuticas: *tratamiento hormonal sustitutivo* (THS); el uso de *moduladores selectivos estrogénicos* (SERMs) y, últimamente, el uso de fitoestrógenos en la dieta, entre otras (**Martínez et al., 2018**). El THS es muy eficaz, pero su uso implica riesgos, pues muchos estudios revelan un incremento de cáncer de mama en mujeres de entre 50 a 70 años que usan este tratamiento, en relación con un menor riesgo de padecerlo en aquellas que nunca tuvieron esta opción (**Cheng et al., 2003**). El uso de SERMs, no deja de estar exenta de efectos secundarios, como el riesgo de padecer cáncer de endometrio, enfermedad tromboembólica y agravamiento de los síntomas climatéricos (**Sánchez et al., 2018**).

El uso de los *fitoestrógenos* se basa en su analogía estructural con estrógenos animales; comportándose como agonistas o antagonistas de éstos al tener gran afinidad por sus receptores; por ello se postula que puedan actuar como moduladores selectivos naturales y sean utilizados como un tratamiento alternativo al THS y los SERM, a las afecciones menopáusicas, con la ventaja de anular los efectos nocivos (**Enriori y Enriori, 2002**). Y es que los vegetales contienen, además de micro y macronutrientes, principios bioactivos que son importantes para la salud; en la actualidad se conocen más de cuarenta de ellos, siendo las *isoflavonas*, los *lignan*os y los *cumestanos*, los más relevantes; las isoflavonas resultan ser las más activas (**Pérez-Rivero, 2007**); éstas se encuentran en una gran variedad de plantas, pero es en el frijol de soya, *Glycine max*, donde están en

mayor concentración; son ricas en *genisteína* y *daidzeína*, que presentan una estructura similar al estradiol.

Los fitoestrógenos son los fitoquímicos más intensamente estudiados, principalmente los derivados de la soya, estas semillas administrados por vía oral son metabolizados por bacterias intestinales produciendo *genisteína* y *daidzeína*, símiles moleculares del estradiol (**Belardo *et al.*, 2018**). Sin procesar, estas semillas tienen una concentración aproximada de 1 mg/g, con un rango de 0,4 a 2,4 mg/g en sus formas de glicósidos: *genistina*, *daidzina* y *glicitina* y de sus correspondientes formas agliconas: *genisteína*, *daidzeína* y *gliciteína* (**Sacks *et al.*, 2006**).

Las isoflavonas se pueden unir a los RE  $\alpha$  y  $\beta$ ; su acción biológica depende de los niveles endógenos de estradiol pudiendo mostrar tanto una acción agonista como antagonista; Los niveles altos de estradiol tienen acción antiestrogénica al unirse con RE $\alpha$  y cuando son bajos, como en la posmenopausia, presentarían acción estrogénica, activando los RE  $\beta$  (**Baber *et al.*, 2016**). Se ha demostrado que las isoflavonas actúan sobre varios tejidos; así, en el hueso estimularían la acción de los osteoblastos e inhibirían la de los osteoclastos, incrementando de esta forma su densidad mineral (**Abdia *et al.*, 2016**). Este balance entre la reabsorción y la formación óseas está influido por una serie de factores interrelacionados entre sí, como son factores genéticos, mecánicos, vasculares, nutricionales y fundamentalmente hormonales; el déficit de estrógenos durante la menopausia es el factor más importante de la pérdida ósea asociada a la osteoporosis; por ejemplo, esta hormona aumenta los niveles de *osteoprotegerina* (OPG), proteína producida por los osteoblastos y que inhibe la reabsorción, por lo que juega un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis (**Hofbauer y Heufelder, 2000**).

La OMS, han categorizado el diagnóstico de patologías óseas en base a la cuantificación de la Densidad Mineral Ósea (BMD) y Contenido Mineral Óseo (BMC) por densitometría; pero esto se cuestiona en base a que esta técnica solo tiene un valor indicativo osteológico que no valora su verdadera resistencia. Proponen un modelo experimental con animales ovariectomizados como las ratas, pues algunos

resultados confirman que éstas, sometidas a dietas específicas y/o a tratamientos farmacológicos, permiten una mejor evaluación de ciertos indicadores de osteopatologías humanas (**Ho *et al.*, 2007**).

Por otro lado, en el útero los estrógenos tienen acciones fisiológicas muy importantes; tanto en el endometrio como en el miometrio, a través del incremento de la producción de la actinmiosina y los cambios del potencial de membrana, lo que conduce a contracciones uterinas caracterizadas por un aumento de su amplitud y disminución de su frecuencia (**Guyton y Hall, 2016**). Hay evidencias de distintas vías descritas para la acción estrogénica en fibras musculares; sin embargo, todavía existen controversias en cuanto a la detección de los receptores estrogénicos en ellas (**Borahay *et al.*, 2015**).

Se ha demostrado la expresión de receptores estrogénicos en el músculo esquelético de ratón, rata y humano, indicando que éste es un tejido diana para las hormonas estrogénicas; se han reportado una recuperación de la fisiología del útero luego de una ovariectomía por administración de  $17\beta$ -estradiol (**Castelo-Branco y Cancelo, 2009**); además, estudios recientes sugieren que esta hormona es importante en la recuperación de la masa y la contracción muscular en casos de atrofia de dicho tejido (**Arasu *et al.*, 2017**). Al no estar claros los mecanismos de acción de los estrógenos sobre la musculatura uterina, toda investigación orientada a dilucidarlos, sobre todo en la etapa postmenopáusica, puede conducir a la optimización y desarrollo de estrategias de prevención y terapia para tratar patologías relacionadas a esta condición; más aún si se considera que en los próximos 30 años se duplicará el número de personas afectadas (**Basavilvazo-Rodríguez y Lemus-Rocha, 2010**).

En cuanto a los fitoestrógenos, no se tienen evidencias claras en cuanto a si mejoran las funciones uterinas deprimidas a causa de un hipoestrogenismo gonadal; por tal motivo, es necesario estudiar más exhaustivamente estos compuestos y su relación con las enfermedades crónicas propias de la etapa postmenopáusica de la mujer, a fin de darle un lugar como terapia alternativa a estas dolencias. La rata, *R. rattus*, es el modelo

biológico más empleado en estos estudios debido a sus numerosas ventajas: pequeño tamaño, cortos períodos de gestación, docilidad, costo, etc.

Las investigaciones hasta ahora han evaluado por separado la acción de las hormonas esteroideas y de los fitoestrógenos en poblaciones humanas y en ratas ovariectomizadas; pero no existen trabajos que evalúen comparativamente los efectos del

estrógeno sintético  $17\beta$ -estradiol y de los fitoestrógenos de la soya, *G. max*, sobre la resistencia ósea y la contractilidad uterina, dos indicadores relevantes afectados por la falta de estrógenos en hembras mamíferas. Estos fueron los objetivos del presente trabajo que se realizó en el laboratorio de Fisiología Animal del Departamento de Bioquímica y Fisiología Animal de la Universidad Nacional de Trujillo.

### Material y métodos

Se utilizaron ratas albinas impúberes de la cepa *Holtzman*; para su alimentación, semillas de soya y de maíz blanco gigante, sin procesar; también alimento balanceado para animales menores (Purina libre de soya).

Se utilizó el siguiente material químico: Benzoato de  $17\beta$  estradiol (estrógeno sintético); Ketamine, Xilacina y Pentobarbital sódico (anestésicos), oxitocina (contracturante uterino), Gentamicina (antibiótico sistémico); Yodo Povidona (desinfectante tópico); Colodio (impermeabilizante de suturas); Solución de MacKlosky (solución salina fisiológica glucosada); Solución de NaCl, 0.9%; Propilén glicol (disolvente orgánico); *catgut crómico* (sutura quirúrgica absorbible); agua destilada.

#### Métodos

Se organizaron cuatro grupos de seis ratas cada uno; su dieta común consistió en una mezcla de maíz blanco (50%) con alimento balanceado libre de soya (50%); todas acondicionadas al ambiente del laboratorio. Después del período de ambientación los especímenes de tres grupos fueron sometidos a ovariectomía bilateral; el otro permaneció sin ovariectomizar, como control.

#### Ovariectomía

Para el proceso de castración, las ratas fueron anestesiadas con una mezcla de Ketamine y Xilacine, 40mg/kg y 10mg/kg, respectivamente, en aplicación inyectable intramuscular; después se practicó una incisión ventral sub umbilical, para ubicar los oviductos con los ovarios al final de cada cuerno uterino. Se ligaron las trompas y extrajeron ambos ovarios, se realizó hemostasia por ligadura de las arterias ováricas; se suturó la incisión por planos y se sella la herida con colodio; finalmente se aplicaron dosis de *Gentamicina*, 1 mg/Kg.

Después de una semana de recuperación se procedió a aplicar los diferentes tratamientos, de acuerdo a un diseño completamente aleatorizado:

**Grupo 1,** (Control). Ratas sin castrar, alimentadas con una dieta común a base de Purina (50%) con maíz blanco (50%) y agua a libre disposición (n = 6)

**Grupo 2.-** Ratas castradas alimentadas con una dieta común a base de Purina (50%) suplementada con maíz blanco (50%) y agua a libre disposición (n = 6)

**Grupo 3.-** Ratas castradas alimentadas con una dieta a base de semillas de soya 65%, suplementada con Purina libre de soya, 35% y agua a libre disposición (n = 6)

**Grupo 4.-** Ratas castradas alimentadas con una dieta común a base de Purina (50%) suplementada con maíz blanco (50%) y agua a libre disposición a las que se le inyectaron intramuscularmente, dosis diarias de 25  $\mu$ l/kg de peso del animal vivo, de  $17\beta$ -estradiol durante los últimos ocho días previos al sacrificio.

#### Sacrificio de especímenes y extracción de las unidades experimentales

Se siguieron los lineamientos éticos para el manejo y sacrificio de animales de experimentación (**Krinke, 2000**). Las ratas se sacrificaron con una sobredosis de pentobarbital sódico; con el efecto sedante les fueron extraídos el útero y el hueso fémur, cada uno de los cuales constituyó una unidad experimental. El útero, de aproximadamente 3 cm de largo, fue colocado en baño de órgano aislado conteniendo la solución de Mc Klosky para evaluar su respuesta contráctil a la acción de la oxitocina; los huesos fueron mantenidos en una solución

salina fisiológica hasta el momento de su evaluación mecánica. Las dos evaluaciones se realizaron en la misma sesión de trabajo.

#### **Preparación del sistema de órgano aislado**

Este sistema simula las condiciones fisiológicas en las que se encuentra un tejido en el organismo, con electrolitos y nutrientes fundamentales; pH 7,2 y temperatura de 38° C y aporte de oxígeno constante. El útero se fija por sus extremos, de un lado hacia el surtidor de la solución y del otro lado hacia un transductor de tensión, que se mantiene conectado a un quimógrafo para el registro de la actividad contráctil de la oxitocina (0,4 U.I. por 40 mililitros de la solución de Mac Klosky).

#### **Evaluación de la resistencia ósea**

Se determinó la resistencia del fémur mediante un método físico de resistencia a materiales, por tracción mecánica ejercida a la presión de pesos definidos; estos valores fueron expresados en g/mm<sup>2</sup>, unidades de medida de presión. Se tomará como dato válido el momento en que el hueso sufra la

más mínima lesión por fisura (**González, 2008**); así se procedió con todos los grupos experimentales.

#### **Procedimiento para medir el efecto contracturante uterino de la oxitocina**

Una vez instalado el útero en la cámara de la solución de lavado, se conecta el transductor al quimógrafo y se registra un *basal* durante 2'; inmediatamente se agrega 0,4 U.I. de oxitocina regulando el monitor a la velocidad de 1cm/m y se registra la contracción a través de la longitud del *tono* de la onda de contracción (**Kalant y Walter, 2002**); se fijaron las láminas de trazado y se tomaron registros fotográficos.

#### **Análisis estadístico**

Los datos obtenidos fueron recogidos y organizados en tablas, procediéndose a la estimación de los valores promedios y varianza para luego realizar la comparación de tratamientos mediante el análisis de varianza con  $p < 0,05$  para determinar diferencias significativas; se utilizó el programa estadístico *R* (con Software libre).

### **Resultados y discusión**

Los resultados presentados en las **tablas 1 y 2** evidencian que las ratas ovariectomizadas y con dieta común muestran una menor resistencia del fémur a la presión mecánica, 8,76 g/mm<sup>2</sup>, frente a 9,28 g/mm<sup>2</sup> del grupo tratado con una dieta rica en soya y 9,96 g/mm<sup>2</sup> del grupo tratado con 17 $\beta$ - estradiol; estos datos coinciden con los obtenidos por **Le Roith y Blakesley (2000)**. Es que los especímenes de este grupo carecen totalmente de actividad gonadal y la dieta que consumen no contienen principios bioactivos que replacen el déficit estrogénico.

Es conocido que los estrógenos inducen en los osteoblastos a producir proteínas constitutivas, como fosfatasa alcalina y colágeno de tipo I, que producen matriz ósea (**Eriksen, 2010**); también producen moléculas reguladoras, como la osteocalcina, osteopontina, etc., y expresan el ligando del receptor activador del factor nuclear  $\kappa B$  (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) (**Vidal et al., 2011**), que están involucrados con el equilibrio dinámico del remodelado óseo,

pudiendo tratarse de un importante sistema autocrino/paracino implicado en el proceso. Desde 1999, Hofbauer había comprobado experimentalmente que los estrógenos aumentan los niveles de *osteoprotegerina* que inhibe la resorción, por lo que podrían jugar un papel importante en la regulación de la osteoclastogénesis. Similares resultados obtuvieron investigadores del Departamento de Química Clínica, de la Universidad de Helsinki (**Horn-Ross et al., 2000; Chiappe-Barbarán, 2004**).

**Arjmandi et al. (2010)**, usando también este modelo de ratas ovariectomizadas, pero con diferentes períodos experimentales, verificaron el efecto de la ovariectomía sobre la resistencia de los huesos fémures y tibias, que mostraron diferencias significativas en comparación con especímenes pseudo ovariectomizados quienes evidenciaron mayor resistencia ósea. Estos resultados refuerzan la tesis del efecto deletéreo de la falta de estrógenos (**Arjmandi, 2010**).

Estas **tablas 1 y 2** muestran también que no hay diferencias significativas en la resistencia ósea entre el grupo *control* sin ovariectomizar y con dieta común (10,51 g/mm<sup>2</sup>), con el grupo ovariectomizados y alimentados con una dieta rica en soya (9,28 g/mm<sup>2</sup>); esto sugiere que los fitoestrógenos de la semilla de soya influyen notoriamente en la producción hormonal, acciones metabólicas, etc., en este grupo y que parecen depender de sus propiedades agonistas/antagonistas estrogénicas. Esto concuerda con los trabajos de **Wang et al. (2006)** que concluyen que el uso de genisteína extraída de una leguminosa japonesa en ratas castradas produjeron efectos favorables en el área y grosor del fémur; también con **Lee et al. (2004)**, que encontraron un efecto preventivo del extracto de isoflavona de soya en ratas ovariectomizadas.

**Tabla 1.** Resistencia ósea del hueso fémur a la tracción mecánica (g/mm<sup>2</sup>) de *R. rattus var. Albinus* ovariectomizadas sometidas a 2 tipos de dietas y un tratamiento con 17 beta-estradiol vs un grupo control

Tratamientos	Promedio ± Desviación standar
*T1= Sin ovariectomía con dieta común	10,51 ± 0,82
T2= Ovariectomizadas con dieta común	8,76 ± 0,93
T3=Ovariectomizadas con dieta de <i>G. max</i>	9,28 ± 0,66
T4= Ovariectomizadas tratadas con estradiol	9,96 ± 0,29

\*Grupo control

**Tabla 2.** Pruebas de Comparación de Medias de Tukey HSD para la resistencia ósea del hueso fémur a la tracción mecánica (g/mm<sup>2</sup>) de *R. rattus var. Albinus* Ovariectomizadas a 2 tipos de dietas y un tratamiento con 17 beta-estradiol vs un grupo control

Tratamientos	Grupos homogéneos
T2= Ovariectomizadas con dieta común	X
T3= Ovariectomizadas con dieta de <i>G. max</i>	X X
T4= Ovariectomizadas tratadas con estradiol	X X
*T1= Sin ovariectomía con dieta común	X
T1= Grupo control	P.E. ≤ 0,05

Se postula que el efecto positivo se debería a la gran similitud molecular de las isoflavonas de la soya con los estrógenos, particularmente de la genisteína y la daidzeína, con el 17β- estradiol, por lo que estos químicos vegetales podrían unirse a receptores estrogénicos esteroideos o a enzimas metabolizantes de hormonas estrogénicas (**Andlauer et al., 2000**).

**Chiechi et al. (2002)** compararon el efecto de una dieta rica en soya con la terapia hormonal de remplazo sobre los principales biomarcadores de remodelación y densidad mineral y sugirió que el consumo de productos de soya puede ser efectivo contra la osteoporosis.

Algunos trabajos proyectan la idea que mientras más procesada sea la semilla de la soya, mejores serían sus efectos beneficiosos, sin embargo, la soya sin procesar alcanza niveles de genisteína y daidzeína muy altos y, en muchas variedades, mayores a la mayoría de los sub productos de su industrialización (**Murphy et al., 2004**). En este trabajo los resultados confirman la riqueza de isoflavonas en las semillas de soya empleadas en nuestra dieta.

Las **tablas 1 y 2** indican que la resistencia ósea del grupo tratado con el estradiol, 9,96 g/mm<sup>2</sup>, es ligeramente superior a la del grupo sometido a una dieta rica en soya, 9,28 g/mm<sup>2</sup> y que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre ellas y con las del grupo control sin ovariectomizar, 10,51 g/mm<sup>2</sup>, pero sí hay diferencias significativas de estos grupos con las del grupo control, lo que implicaría que el 17β- estradiol es ligeramente más efectivo que la dieta con soya y ambos tratamientos suplen eficientemente la falta de estrógenos naturales. Todas las técnicas empleadas en la medición de la resistencia ósea son sofisticadas y costosas: densitometría ósea, tomografía de alta resolución, resonancia magnética, etc., debido a su elevada complejidad y porque, además, requieren muestras de tejido óseo para su análisis biomecánico (**Taymouri et al., 2018**). Sin embargo, y guardando las diferencias de coste, los resultados obtenidos en el presente trabajo, concuerdan con la mayoría de reportes de otros investigadores.

A nivel molecular el descenso de estrógenos induce a un incremento de la expresión de

citosinas como la IL-1, IL-6 y otras sustancias proinflamatorias responsables de la activación de la población osteoclástica que aumenta la capacidad reabsortiva. Otro efecto es la disminución de la expresión de la osteoprogesterina que es la que neutraliza la actividad del RANKL (Sánchez y Sedlinsky, 2005).

Las tablas 3 y 4 muestran los resultados obtenidos en la presente investigación respecto al efecto producido por una dieta de soya y un tratamiento hormonal con 17 $\beta$ -estradiol sobre la contractilidad uterina en especímenes de *R. rattus* var. *Albinus* ovariectomizadas; al analizar la tabla 3, donde se evalúa la respuesta contráctil a la acción de la oxitocina sobre el útero, se observa que en el grupo de especímenes castrados y con dieta común libre de soya, la contracción es mucho menor (2,30 cm), que las del grupo control de ratas sin castrar y con dieta común (3,63 cm), que las del grupo ovariectomizado y con dieta rica en soya (3,47 cm) y las del grupo ovariectomizado y con tratamiento hormonal (3,53 cm), respectivamente. Estos resultados ratifican los efectos negativos de la ausencia de estrógenos y de una dieta carente de moduladores estrogénicos naturales o sintéticos.

Investigaciones realizadas en animales consideran que las propiedades anabólicas de los estrógenos juegan un papel muy importante en la estimulación, reparación y regeneración de la fibra muscular mejorando su activación (Enns y Tiidus, 2010). Se sabe que el 17 $\beta$ -estradiol es un modulador genotrópicos que ejerce control sobre ciertas acciones fisiológicas importantes en este órgano, así como sobre ciertas corrientes y canales iónicas (Condliffe y Doolan, 2001); también aumenta la concentración de calcio intracelular en varios tipos celulares, entre ellos las del útero, lo que conduce a contracciones uterinas caracterizadas por un aumento de su amplitud y disminución de su frecuencia (Guyton y Hall, 2016).

Pretell *et al.* (2013) reportan un efecto contracturante de *Artemisa absinthium*, "artemisa", sobre el útero de *R. rattus* var. *Albinus* castradas, en el que concluye que un extracto hidroalcohólico de esta planta produce mayor contractura del útero que la acetilcolina y que esta contractura se mantiene aún después del efecto relajante de

la adrenalina (Pretell *et al.*, 2013); antes, otros autores llegaron a las mismas conclusiones trabajando con *Ruta graveolens*, "ruda" (Carranza *et al.*, 2005).

**Tabla 3.** Contracción uterina (cm) de *R. rattus* var. *Albinus* ovariectomizadas sometidas a 2 tipos de dietas y un tratamiento con 17 beta-estradiol vs un grupo control.

Tratamientos	Contracción uterina $\pm$ desviación estándar
*T1= Sin ovariectomía con dieta común	3,63 $\pm$ 0,50
T2= Ovariectomizadas con dieta común	2,30 $\pm$ 0,58
T3= Ovariectomizadas con dieta de <i>G. max</i>	3,47 $\pm$ 0,55
T4= Ovariectomizadas tratadas con estradiol	3,53 $\pm$ 0,76

\*T1= Grupo control

Nuestros resultados obtenidos con respecto a la contractibilidad uterina en ratas, coinciden con lo reportado en la literatura, pero en mujeres postmenopáusicas (Dieli-Conwright *et al.*, 2009); difieren con otros en el que no hubo ningún efecto trabajando sobre similar grupo de mujeres (Enns y Tiidus, 2010). Es que tanto en el uso de SERMs, las isoflavonas de los fitoestrógenos actúan como agonistas o antagonistas de la acción estrogénica; y, además, activarían diferentes clases de receptores, lo que explicaría este tipo de resultados antagónicos.

Existe controversia sobre los efectos de los estrógenos cuando se comparan los efectos en especies animales con los humanos; en los primeros se demuestran efectos negativos sobre la reproducción, por ejemplo; mientras que en los últimos se ha demostrado sus efectos tanto benéficos (prevención del cáncer, enfermedades cardíacas, sintomatología de la menopausia y osteoporosis) (Lenis *et al.*, 2010) como nocivos (amenorrea, miomas endometriales, proliferación del epitelio uterino).

En el registro de las respuestas contráctiles a la acción de oxitocina sobre el útero en este experimento, se encontraron gráficas de curvas de distintas características de trazo, incluso dentro de los especímenes del mismo grupo experimental. Esto concuerda con

varias investigaciones que concluyen que, en efecto los fitoestrógenos y el  $17\beta$ -estradiol sintético accionarían sobre distintos tipos de receptores estrogénicos gatillando respues-

tas diferentes y, a veces, hasta antagónicas (Borrelli y Ernst, 2010).

### Conclusiones

Tanto en la dieta base de soya como el  $17\beta$ -estradiol tienen un efecto positivo sobre la resistencia ósea y la contractilidad uterina en *Rattus rattus* var. *Albinus*.

Los especímenes de *R. rattus* var. *Albinus*, alimentados con semillas de *G. max*, soya, evidencian mayor efecto osteoprotector que

los especímenes castrados y con dieta común.

Los especímenes de *Rattus rattus* var. *Albinus* tratadas con  $17\beta$ -estradiol, evidencian una mayor respuesta contráctil de útero sobre los especímenes ovariectomizados y con dieta común.

### Referencias bibliográficas

- Abdia, F.; Alimradib, Z.; Haqic, P.; Mahdizadc, F. 2016. Effects of phytoestrogens on bone mineral density during the menopause transition: a systematic review of randomized, controlled trials. *Climacteric* 19(6): 535-545.
- Arjmandi, B. 2010. Dietary Soybean Protein Prevents Bone Loss in an Ovariectomized Rat Model of Osteoporosis. *The Journal of Nutrition*: 161-167.
- Andlauer, W.; Stump, C.; Frank, K.; Furst, P. 2000. Absorption and metabolism of genistein in isolated rat small intestine. *J. of Nutr.* 130: 843-846.
- Arasu, A.; Cawthon, P.M.; Lui, L.Y.; Eal, T.P.; Arora, P.S.; Cauley, J.A.; Ensrud, K.E.; Cummings, S.R. 2017. Serum sclerostin and risk of hip fracture in older Caucasian women. *J Clin Endocrinol Metab.* 97: 2027-2032.
- Baber, R.J.; Panay, N.; Fenton, A. 2016. Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de edad mediana y terapia hormonal de la menopausia *Climacteric* 19: 109-150.
- Bachmann, M.; Möröy, T. 2005. The serine/threonine kinase Pim-1. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology* 37(4): 726-730.
- Basavilvazo-Rodríguez, M.A.; Lemus-Rocha, R. 2010. Utilidad de un cuestionario clínico en la detección de osteopenia y osteoporosis en la posmenopausia. Instituto Mexicano del Seguro Social Distrito Federal; México.
- Belardo, M.A.; Starvaggi, A.; Cavanna, M.M.; Pilnik S. 2018. Estrategias no farmacológicas para el manejo de los síntomas vasomotores en la menopausia. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia* 64(1): 61-67.
- Borahay, M.A.; Al-Hendy, A.; Kilic, G.S.; Boehning, D. 2015. Signaling Pathways in Leiomyoma: Understanding Pathobiology and Implications for Therapy. *Molecular Medicine* 21: 242-256.
- Borrelli, F.; Ernst, E. 2010. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 66(4): 333-343.
- Carranza, J.; Lamas, C.; Medina, C.; Mejía, J.; Molina, C.; Prochaska, K.; Quinte, F.; Castañeda, B.; Castro de la Mata, R.; Vilchez, L.; Ibañez, L. 2005. Evaluación del efecto del *Apium graveolens* "Apio" sobre la presencia arterial sanguínea y la actividad motora del músculo liso uterino en ratas. Universidad San Martín de Porres, V Congreso Mundial de Medicina Tradicional. 14 pp.
- Castelo-Branco, C.; Cancelo, M. 2009. Efectos de la terapia hormonal sustitutiva y tibolona sobre el hueso. Densidad mineral y riesgo de fractura REVCOG 14(3): 136-144.
- Condliffe, S.V.; Doolan, C.M. 2001.  $17\beta$ -Oestradiol acutely regulates Cl<sup>-</sup> secretion in rat distal colonic epithelium. *The Journal of Physiology* 530(1): 47-54.
- Cheng, Y.M.; Ho, S.C.; Lam, S.S.; Woo, J.L. 2003. 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.* 88(10): 4740-4747.
- Chiappe-Barbarán, M.A. 2004. Mecanismos Reguladores de la biología ósea, su importancia en la patogénesis de las osteopatías fragilizantes. *Rev Med Vet.* 85: 8-15.
- Chiechi, L.M.; Secreto, G.; D'Amore, M.; Fanelli, M.; Venturelli, E. 2002. Efficacy of a soy rich diet in preventing postmenopausal osteoporosis: The Memphis randomized trial. *Maturitas* 42(4): 295-300.
- Dieli-Conwright, C.; Spektor, T.M.; Rice, J.C.; Schroeder, E.T. 2009. Hormone therapy at-



- nuates exercise-induced skeletal muscle damage in postmenopausal women. *J Appl Physiol* 107(3): 853-858.
- Enns; D.L.; Tiidus, P.M. 2010. The Influence of Estrogen on Skeletal Muscle Review. *Sports Med.* 40(1): 41-58.
- Enriori, P.J.; Enriori, C.L. 2002. The Pathogenesis of Osteoporosis in Older Women and Men: A Review. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 82(1): 6.
- Eriksen, E.F. 2010. Cellular mechanisms of bone remodeling. *Rev Endocr Metab Disord* 11(4): 219-227.
- González, I. 2008. Materiales elásticos en biología. Huesos y Músculos. Disponible en: <http://es/centrodeestudios/fv/tema2.pdf+materiales+elásticos+enbiología+Hueso+y+músculos>
- Gorostizaga, A.; Cornejo, F.; Brion, L.; Maloberti, P.; Podesta, E.J.; Paz, C. 2007. Tyrosine phosphatases in steroidogenic cells: Regulation and function. *Molecular and Cellular Endocrinology* 265-266: 131-137.
- Guyton, A.C.; Hall, J.E. 2006 *Tratado de Fisiología Médica.* 11<sup>ª</sup> edición, Editorial. Elsevier. Madrid, España. 1016pp.
- Ho, S.C.; Chan, S.G.; Yi, Q.; Wong, E.; Leung, P.C. 2007. *Bone Miner Res* Jul 16(7): 1363-1369.
- Hofbauer, L.C.; Heufelder, A.E. 2000. The Role of Receptor Activator of Nuclear Factor-KB Ligand and Osteoprotegerin in the Pathogenesis and Treatment of Metabolic Bone Diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 85: 2355-2363.
- Horn-Ross, P.L.; Barnes, S.; Lee, M.; Coward, L.; Mandel, J.E.; Koo, J.; John, E.M.; Smith, M. 2000. Assessing phytoestrogen exposure in epidemiologic studies: development of a database (United States). *Cancer Causes Control* 11: 289-298.
- Hu, J.Y.; Aizawa, T. 2003 Quantitative structure-activity relationships for estrogen receptor binding affinity of phenolic chemicals. *Water Res* 37: 1213-22.
- Kalant, H.; Walter, R. 2002. *Principles of medical pharmacology.* 6a ed. México. 956 pp.
- Krinke, G.J. 2000. *The Laboratory Rat (Handbook of Experimental Animals).* Editorial: Academic Press.
- Lee, Y.; Lee, H.J.; Kim, K.S.; Lee, J.Y.; Nam, S.Y.; Cheon, S.H.; Sohn, H.S. 2004. Evaluation of the preventive effect of isoflavone extract on bone loss in ovariectomized rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 68: 1040-1045.
- Lenis, S.; Yohan, Y.; Gutiérrez, M.T.; Tarazona, A.M. 2010. Efectos de los fitoestrógenos en la reproducción animal, *Revista Facultad Nacional de Agronomía* 63(2): 55-65.
- Le Roith, D.; Blakesley, V. 2000. Biology of growth factors. En "Skeletal growth factors" (E. Canalis, ed.). Lippincott Williams & Wilkins; Philadelphia, Chapter 3, pp 31-50.
- Martínez, G.; Guadalix, S.; Allo, G. 2018. Tratamiento de la osteoporosis: Osteoporosis en la mujer premenopáusica y posmenopáusica. Osteoporosis en el varón. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 12(60): 3506-3514.
- Murphy, P.; Barua, K.; Hauck, C. 2004. Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods. *J. Chrom. B.* 777: 129-138.
- Picotto, G.; Pérez, A.; Díaz, G.; Nori, T. 2004. Genes candidatos asociados a la osteoporosis. *Actualiz Osteología* 3(2): 90-95.
- Pérez-Rivero, J. 2007. Los Fitoestrógenos y el Efecto de su Consumo en Diferentes órganos y Sistemas de Animales Domésticos. *Agricultura Técnica* 67(3): 325-331.
- Pretell, O.; Nomberto, C.; Canchachí, W.; León, C.; Pretel, C.; Torres, P. 2013. Efecto contracturante del extracto hidroalcohólico de *Artemisia absinthium* en útero de *Rattus rattus*. *Rebiol* 33(2): 5-10.
- Sacks, F.M.; Lichtenstein, A.; Van Horn, L.; Harris, W.; Kris-Etherton, P.; Winston, M. 2006. Soy Protein, Isoflavones, and Cardiovascular Health. *Circulation* 113(7): 1034-1044.
- Sánchez, R.; Schneider, E.; Martínez, G.; Fonfach, C. 2018. Cáncer de mama Modalidades terapéuticas y marcadores tumorales. *Cuad. Cir.* 22: 55-63.
- Sánchez, A.; Sedlinsky, C. 2005. La osteoprotegerina y otros factores reguladores de la resorción ósea. *Osteology* 4: 456-460.
- Taymouri, F.; Nogués, X.; Güerri-Fernández, R.; Mellibovsky, L.; Díez-Pérez, A.; García-Giralt, M.; Ovejero, D. 2018. La resistencia mecánica tisular ósea es independiente de la edad en individuos sanos. *Rev Osteoporos Metab. Miner.* 10(4): 125-130.
- Vidal, C.; Formosa, R.; Xuereb-Anastasi, A. 2011. Functional polymorphisms within the TNFRSF11B (osteoprotegerin) gene increase the risk for low bone mineral density. *J Mol Endocrinol* 47(3): 327-333.
- Wang, Z.L.; Sun, J.Y.; Wang, D.N.; Xie, Y.H.; Wang, S.W.; Zhao, W.M. 2006. Pharmacological studies of the large-scaled purified genistein from *Sophora japonica-leguminosae*, on antiosteoporosis. *Phytomedicine* 13(9-10): 718-723.