



**Universitat de les
Illes Balears**

Semillas de lino: un aliado en la reducción del riesgo de cáncer de mama.

MARISA TORREGROSA GALERA

(Enfermera, 2006-2009, Universidad de Almería)

Memoria del Trabajo Final de Máster

Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

de la

UNIVERSITAT DE LES ILLES BALEARS

Mayo, 2017

Autor _____

29/05/2017

Certificado _____

Pilar Roca Salom

Tutor del Trabajo

Certificado _____

[Nombre]

Cotutor del Trabajo

Aceptado _____

[Nombre]

Director del Máster Universitario en Nutrición y Alimentación Humana

INTRODUCCIÓN.

Las semillas de lino prosiguen su camino hacia el pódium de los alimentos funcionales. Este tipo de alimento proporciona beneficios muy importantes para la salud. La linaza es rica en ácidos grasos omega-3, principalmente en ácido alfa-linolénico (AAL) y en fitoquímicos; además proporciona fibra y proteínas.

Las características de este producto han repercutido en la salud humana y animal de varias maneras en los últimos años. En el año 2004, la Administración de Alimentos y Drogas de EE.UU. (FDA) admitió la incorporación del etiquetado sobre el contenido nutricional de AAL en productos alimenticios (1), por ello los consumidores estadounidenses que quieran aumentar su consumo de ácidos grasos omega-3 pueden hacerlo solamente con leer las etiquetas de los alimentos. Otro documento que apoya todas estas medidas es “Recomendaciones dietéticas para los americanos” editado en 2005 por el gobierno estadounidense donde aparecen las semillas de lino como una fuente vegetal de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 (2). Estas recomendaciones proponen a los consumidores elegir alimentos que contengan grasas dietéticas saludables como los omega-3. En el año 2005, aproximadamente 200 productos alimenticios nuevos y productos para el cuidado personal con semillas de lino o derivados fueron introducidos en el mercado de los EE.UU. La linaza se puede encontrar en productos horneados, bebidas, cereales, productos lácteos, productos untables y alimentos preparados.

Los productores de estas semillas continúan desarrollando alimentos innovadores, como es alimentando con linaza a los animales que después se convertirán en carne de consumo, permitiendo llevar a la mesa productos de origen animal como carne de cerdo, ave, lácteos y huevos enriquecidos con omega-3, el cual es clave en el control de la inflamación y en la reducción del riesgo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas como la diabetes y el cáncer.

El progresivo reconocimiento de los beneficios para la salud de las semillas de lino es muy beneficioso para los agricultores que se dedican a producirla, especialmente para los de origen canadiense, cuya linaza de alta calidad domina la producción mundial. Como se observará a lo largo del estudio la mayoría de las referencias se relacionarán con Norte América y Canadá, ya que son países pioneros y con más cultura en el consumo y producción de la semilla de lino.

LAS SEMILLAS DE LINO.

Linum usitatissimum, es el nombre científico de estas semillas, son de la familia *Linaceae*. Brotan en forma de flores azules, y tras crecer el fruto son cosechadas y tamizadas en una fina malla dando lugar a un conjunto de semillas enteras y uniformes. Son planas y ovaladas con un borde puntiagudo siendo un poco más grande que la semilla de sésamo ya que mide entre 4 y 6 mm. Tienen una textura chiclosa y tostada con un suave sabor a nuez, además pueden variar de color desde marrón hasta amarillo claro (3).

El color de la semilla dependerá de la cantidad de pigmento en la cubierta exterior de ésta, cuanto más pigmentación más oscura es la semilla, pero esto se puede modificar fácilmente a través de técnicas simples de cultivo. La semilla que es de color café es más rica en ácido alfa-linolénico (AAL); en cambio la semilla de linaza de color amarillo puede ser de dos tipos, el primer tipo, de una variedad desarrollada en los EE.UU. denominada *Omega*, la cual es tan rica en AAL como la linaza de color marrón oscuro, y el segundo tipo es una variedad de linaza totalmente diferente denominada *Solin*, la cual es baja en AAL.

La linaza del tipo *Solin* fue desarrollada para ser introducida en otros alimentos para hacerlos de mejor calidad y con propiedades extra para el bienestar del organismo, como por ejemplo en margarinas, también en productos de panadería a base de granos enteros, esta práctica es llevada a cabo sobre todo en países europeos. En cambio, las semillas de color café, es decir, las *Omega*, suelen consumirse en “bruto” y se venden en herbolarios, supermercados y demás establecimientos. Existe un nuevo tipo de semilla de lino llamada *NuLinMR*, contiene más AAL que la linaza tradicional y comenzó a comercializarse en 2008 (4).

En cuanto a la composición de la linaza es rica en proteína, fibra y grasa. La semilla de tipo *Omega* contiene de media: 41% de grasa, 20% de proteína, 28% de fibra, 7.7% de humedad y 3.4% de ceniza, el cual es un residuo rico en minerales (5). La composición de las semillas puede variar dependiendo del medio ambiente, de la genética, del método de análisis utilizado y del procesamiento de la semilla.

Tabla 1: aporte nutricional según el preparado de semillas de lino*

Preparado	Peso (g)	Medida común	Energía (kcal)	Grasa total (g)	ALA** (g)	Proteína (g)	CH*** Total**** (g)	Fibra dietética Total (g)
Análisis aproximado	100	-	450	41.0	23.0	20.0	29.0	28.0
Semilla entera	180	1 taza	810	74.0	41.0	36.0	52.0	50.0
	11	1 cuch. Sopera	50	4.5	2.5	2.2	3.0	3.0
	4	1 cuchdit	18	1.6	0.9	0.8	1.2	1.1
Semilla molida	130	1 taza	585	53.0	30.0	26.0	38.0	36.0

	8	1 cucha. Sopera	36	3.3	1.8	1.6	2.3	2.2
	2.7	1 cuchdit	12	1.1	0.5	0.6	0.8	0.8
Aceite de Linaza	100	-	884	100.0	57.0	-	-	-
	14	1 cucha. Sopera	124	14.0	8.0	-	-	-
	5	1 cuchdit	44	5.0	2.8	-	-	-

**Basado en un análisis aproximado llevado a cabo por la Comisión de Granos de Canadá. El contenido de grasa se determinó utilizando el Método Oficial Am 2-93 de la Sociedad Americana de Químicos de Aceite (SAQA). El contenido de humedad fue de 7.7%.*

***AAL= Acido alfa-linolénico, el ácido graso esencial omega-3.*

****CH= Carbohidrato.*

*****El carbohidrato total incluye carbohidratos como azúcares y almidones (1 g) y fibra dietética total (28 g) por cada 100 g de semilla de linaza.*

COMPOSICIÓN:

1. Ácidos grasos:

Las semillas de lino han sido valoradas desde siempre por su elevada cantidad de grasas, proporcionando una mezcla única de ácidos grasos.

Tabla 2: Tipos de ácidos grasos que se encuentran en los alimentos

Ácido graso	N.º de dobles enlaces	Saturación	Nombre de la familia*	Fórmula**	Fuentes alimenticias comunes
Ácido esteárico	0	Saturado	-	18:0	La mayoría de las grasas animales, chocolate
Ácido oleico	1	Monoinsturada	Omea-9	18:1n-9	Aceite de oliva

Ácido plamitoleico	1	Monoinsaturada	Omega-7	16:1n-7	Sebo de res, manteca
Ácido linolénico	2	Poliinsaturada	Omega-6	18:2n-6	Aceites vegetales como aceite de girasol, maíz, carne de ganado alimentado con forraje
Ácido alfa-linolénico	3	Poliinsaturada	Omega-3	18:3n-3	Linaza, aceite de linaza, aceite de soja, nuez de nogal y en cantidades pequeñas en carne de res y de cerdo, y en el huevo

* Indica la posición del primer doble enlace en la cadena de carbón o eje central del ácido graso, marcado desde el final del metilo con un símbolo omega ("ω") o con una "n". Por lo tanto, el primer doble enlace en el aceite oleico ocurre en el noveno carbón a partir del final del metilo del ácido graso.

** La fórmula del ácido graso se lee: El número a la izquierda de la fórmula indica el número de átomos de carbono en la cadena de ácido graso. El primer número a la derecha de la fórmula indica el número de dobles enlaces en la cadena de carbón. Los últimos tres dígitos a la derecha indican el nombre de la familia. La fórmula para el ácido alfa-linolénico es: 18:3n-3 o 18:3ω-3, lo que significa que contiene 18 carbonos, 2 dobles enlaces y pertenece a la familia omega-3.

Las semillas de lino son ricas en ácidos grasos poliinsaturados, sobre todo en ácido alfa-linolénico (AAL) que es el ácido graso esencial omega-3; y el ácido linolénico (AL), que es el ácido graso esencial omega-6. Estos no pueden ser producidos por el cuerpo humano, con lo que deben ser obtenidos de las grasas y aceites de los alimentos.

Comparando estas semillas con otras grasas y aceites, el AAL supone el 57% de los ácidos grasos totales, convirtiendo a este producto en una importante fuente de AAL, también contiene ácido linoleico el cual conforma el 16% de los ácidos grasos totales. Además, este aceite tiene la ventaja de tener los niveles más bajos de ácidos grasos saturados no deseables, desde un punto de vista nutricional. Por otro lado, el nivel de mono insaturados es modesto.

Aunque dependiendo del tipo de semilla, el contenido en AAL puede variar, ya que por ejemplo las de tipo *Solin* contienen un nivel bajo de AAL, y el motivo es porque fueron desarrolladas por agricultores canadienses y australianos, los cuales modificaron el aceite de linaza tradicional para reducir su contenido de AAL de entre 50-60%, a menos de 5% (5). Este tipo de aceite procedente de semillas de lino *Solin* tiene un contenido de ácidos grasos similar al aceite de semilla de girasol, lo cual lo convierte en una buena opción para ciertos ingredientes alimenticios como la margarina.

2. Proteínas:

El patrón de aminoácidos en la proteína de las semillas de lino es parecido al de la proteína de soja, la cual está considerada como una de las proteínas vegetales más nutritivas; aunque existe una diferencia mínima entre el contenido de aminoácidos de las proteínas correspondientes a las dos variedades de semillas de lino.

Tabla 3. Composición de aminoácidos en la linaza.

Aminoácidos	Linaza NorLin (Color café) (mg/100g)	Linaza Omega (Color amarillo) (mg/100g)	Harina de soja (mg/100g)
Alanina	4,4	4,5	4,1
Arginina	9,2	9,4	7,3
Ácido aspártico	9,3	9,7	110,7
Cistina	1,1	1,1	1,1
Ácido glutámico	19,6	19,7	18,6
Glicina	5,8	5,8	4,0
Histidina*	2,2	2,3	2,5
Isoleucina*	4,0	4,0	4,7
Leucina*	5,8	5,9	7,7
Lisina*	4,0	3,9	5,8
Metionina*	1,5	1,4	1,2
Fenilalanina*	4,6	4,7	5,1
Prolina	3,5	3,5	5,2
Serina	4,5	4,6	4,9

Treonina*	3,6	3,7	3,6
Triptófano*	1,8	NR	NR
Tirosina	2,3	2,3	3,4
Valina*	4,6	4,7	5,2

NR=No reportado.

*Aminoácidos esenciales para los humanos.

3. Carbohidratos:

Las semillas de lino son bajas en carbohidratos (HC), ya que 100gr de estas contiene 1gr de HC (6).

4. Fibra:

Las semillas enteras y molidas de lino son fuentes de fibra, así la fibra total representa alrededor del 28% del peso de las semillas de lino. Las mayores fracciones de fibra en este producto son, la celulosa (principal estructura en las paredes celulares de las plantas), los mucílagos (es un tipo de polisacárido que se vuelve viscoso cuando se mezcla con agua u otros líquidos) y la lignina (la cual juega un papel muy importante en los beneficios que se obtiene con el consumo de este alimento ya que está relacionada con los denominados lignanos, estos son unos fitoquímicos cuyo papel en la nutrición humana, sobre todo en la prevención del cáncer está siendo estudiada activamente en la actualidad) (7).

Las semillas de lino son ricas tanto en fibra soluble como insoluble. La fibra se comporta como un agente absorbente en el intestino incrementando el peso fecal y la viscosidad del material digerido, mientras que reduce el tiempo de tránsito a través del intestino; así la fibra beneficia el control del apetito, glucosa y lípidos en sangre.

Tabla 4: Comparativa de cantidad de fibra soluble e insoluble según en semilla entera o molida.

	Fibra Soluble	Fibra Insoluble
Semilla entera (1 cuchd. Sopera)	0,6-1,2g	1,8-2,4g
Semilla molida (1 cuchda. sopera)	0,4-0,9g	1,3-1,8g

5. Fenólicos

Son sustancias vegetales que tienen muchas propiedades, incluyendo el proporcionar color a la planta y atraer abejas y otros insectos para la polinización. Se está viendo que algunos fenólicos parecen tener efectos anticancerígenos y antioxidantes. Así las semillas de lino tienen tres tipos de fenólicos: los ácidos fenólicos, los flavonoides y los lignanos (8).

Tabla 5: Relación de fenólicos / semilla de lino.

Fenólicos	Relación fenólicos / semilla
Ácidos fenólicos	8-10gr/ Kg
Flavonoides	35-70mgr/ 100g
Lignanos	1-26mg / 1g

6. Vitaminas:

Las semillas de lino presentan cantidades no muy elevadas de vitaminas. La vitamina E, que es una vitamina soluble en grasa se encuentra, sobre todo como gamma-tocoferol. Este es un antioxidante que protege a las proteínas celulares y a las grasas de la oxidación; impulsa la excreción de sodio en la orina, lo que puede beneficiar a la hora de disminuir la tensión arterial; y ayuda a reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares, algunos cánceres y a la enfermedad de Alzheimer (9) (10). La cantidad de tocoferol será según la madurez, lugar de producción, variedad de la semilla, método de extracción y condiciones de producción. Esa cantidad puede variar desde 8,5 a 39,5mg/100g de semilla o entre 0,7-3,2mg/cucharada de semillas molidas.

También contienen una pequeña cantidad de la forma vegetal de la vitamina K que es la filoquinona (0,3mcg); ésta juega un papel importantísimo en la formación de algunas proteínas que participan en la coagulación de la sangre y en la formación ósea (11).

Tabla 6. Vitaminas en las semillas de lino*.

Soluble en agua	Mg/100g	Mg/cucharada en linaza molida
Ácido ascórbico (vit. C)	0,50	0,04
Tiamina (vit. B1)	0,53	0,04
riboflavina (vit. B2)	0,23	0,02
Niacina (Ác. Nicotínico)	3,21	0,26
Piroxidina (vit. B6)	0,61	0,05

Ácido pantoténico	0,57mcg/100g	0,05mcg/100g
Ácido fólico	112	9,0
Biotina	6	0,5
Soluble en grasa	Mg/kg en aceite	Mg/cucharada en aceite
Carotenos	No detectados	No detectados
Vit. E**:		
- Alfa- tocoferol	7	0,10
- Delta-tocoferol	10	0,14
- Gamma-tocoferol	552	7,73 mcg/cuchda linaza molida
Vit. K***		0,3

*Muestra formada por linaza entera.

**Los valores de tocoferol son el promedio de cuatro variedades. Las formas de vit. E: beta-tocoferol y alfa-, delta- y gamma-tocotrienol no fueron detectadas.

***Como filoquinona.

7. Minerales:

Una cucharada de semillas de lino molidas tiene 34mg de magnesio, 66mg de potasio y baja cantidad en sodio.

Tabla 7. Minerales en las semillas de lino*.

	Mg/100g	Mg/cucharada
Calcio	236	19,0
Cobre	1	0,1
Hierro	5	0,4
Magnesio	431	34,0
Manganeso	3	0,2
Fósforo	622	50,0
Potasio	831	66,0
Sodio	27	2,0
Zinc	4	0,3

*Semillas enteras.

Comparación entre las semillas *Solin* (amarilla) y *Omega* (marrón).

Las diferencias nutritivas entre los diferentes tipos de semillas son ínfimas, ya que las diferencias suelen aparecer según las condiciones de producción de cada una de ellas. El color dispar de la cubierta de las semillas depende de la cantidad de pigmentos presentes, lo cual puede ser modificado según la práctica de cultivo.

Tabla 8. Comparativo de Semillas de lino *Solin* y *Omega*.

Componente	Semillas Omega	G/100g	Semillas Solin
Proteína	22,3		29,2
Grasas	44,4		43,6
% del total de ácidos grasos			
<i>Ácidos grasos específicos</i>			
A. G. Saturados	8,7		9,0
A. G. Monoinsaturados	18,0		23,5
A. G. Poliinsaturados			
Acido alfa-linolénico	58,2		50,9
Ácido linolénico	14,6		15,8

LOS LIGNANOS: LA CLAVE CONTRA EL CÁNCER.

Los fitoestrógenos son químicos vegetales que pueden presentar características parecidas a los estrógenos en los seres humanos. Los principales fitoestrógenos son isoflavonas, cumestanos, flavonoides y lignanos (12). Estos últimos están sobradamente presentes en el reino vegetal, y juegan un papel muy importante en el desarrollo de las plantas actuando como antioxidantes en el metabolismo humano. Los lignanos están relacionados con las ligninas, las cuales forman parte de las estructuras de las plantas (13).

Fitoestrógenos y Hormonas Sexuales.

Los fitoestrógenos son parecidos en su estructura química a los estrógenos naturales y sintéticos. Según su nivel de concentración, los fitoestrógenos pueden ejercer como estrógenos débiles al asociarse con el estrógeno receptor en las membranas celulares y también pueden actuar como estrógenos antagonistas al prevenir que los estrógenos se adhieran a los receptores.

Los estrógenos y la testosterona son hormonas esteroides constituidas a partir de colesterol por los órganos sexuales y en menor medida por la glándula suprarrenal. Las hormonas sexuales están tanto en los hombres como en las mujeres; no obstante, los hombres fabrican una cantidad mayor de testosterona que de estrógenos, mientras que las mujeres producen más estrógenos que testosterona. Esta hormona sexual son las que dan las características sexuales a los adultos, pero además pueden influir en el proceso cancerígeno.

Los fitoestrógenos dietéticos y los estrógenos humanos interactúan de muchas maneras que aún no se conocen del todo bien. Aun así, debido a que los fitoestrógenos son biológicamente activos, hay un interés en comprender cómo pueden ayudar a mantener un nivel de salud correcto y a prevenir enfermedades crónicas (12).

Los Lignanos de las semillas de lino.

Las semillas de lino son una fuente muy rica en lignanos vegetales, sobre todo del lignano *secoisolariciresinol diglicósido* (SDG). Esta semilla también contiene otros lignanos como: *matairesinol*, *pinoresinol*, *lariciresinol*, *isolariciresinol* y *secoisolariciresinol* (SECO) (14).

1. El Metabolismo de los Lignanos

Los lignanos SDG, SECO, *pinoresinol*, *lariciresinol* y *matairesinol* de la linaza son cambiados a través de las bacterias del colon de los humanos en lignanos endógenos *enterodiol* y *enterolactona*. [El lignano *isolariciresinol* de las semillas de lino no es capaz de transformarse en lignanos endógeno]. El *enterodiol* y la *enterolactona* son denominados lignanos endógenos ya que son creados en el intestino y no se encuentran en las plantas. Cabe destacar que el *enterodiol* puede ser transformado en *enterolactona* (15).

La actividad biológica de las semillas de lino y otros lignanos vegetales dependen de la presencia de ciertas bacterias en el intestino. Algunos humanos parecen carecer del tipo correcto o del número suficiente de bacterias para convertir el SDG y otros lignanos en lignanos endógenos.

El *enterodiol* y la *enterolactona* tienen tres destinos metabólicos:

1) Pueden ser desechados directamente en las heces.

2) Pueden ser tomados por células epiteliales de las paredes del colon, conjugados con ácido glucurónico o sulfato y excretados en las heces, o pasar a la circulación.

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 (13).

Normalmente, pasan a través de la circulación entero hepática (es decir son segregadas en la bilis y re-absorbidas en el intestino) y son excretados en la orina. Con base a un estudio en el que participaron 12 adultos saludables, los lignanos endógenos parecen ser absorbidos en el colon cerca de 8 a 10 horas después de que los lignanos vegetales fuesen consumidos y alcanzan una concentración máxima en el torrente sanguíneo sobre las 7-10 horas después (16).

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, ya que un elevado consumo de lignanos vegetales se refleja en un elevado contenido de lignanos endógenos en los fluidos biológicos. El consumir semillas de lino o productos alimenticios que las contengan incrementa los niveles de lignanos endógenos en la sangre y la excreción de lignanos endógenos y/o lignanos totales en las heces y la orina.

El metabolismo de los lignanos es más complejo de lo que se pensaba en un principio. Los lignanos vegetales no se metabolizan completamente en lignanos endógenos, y algunos lignanos vegetales como el SECO pueden ser detectados en el plasma. Además, el metabolismo de los lignanos puede no detenerse en el *enterodiol* y la *enterolactona*, al haber metabolitos adicionales derivados de estos lignanos endógenos. Estos descubrimientos hacen preguntarse sobre que lignano es el más importante y con la forma más biológicamente activa (8).

Cantidad de lignanos en las semillas de lino.

En lo que atañe a las semillas de lino, el problema de saber su contenido de lignanos es por la estructura de la semilla. El SDG es el lignano principal de la linaza. Éste no se encuentra de forma libre en la semilla, sino como un compuesto formado por cinco moléculas de SDG unidas con otras moléculas en la capa de fibra exterior de la semilla (8) (13). La extracción de SDG de la linaza es complicada, y su extracción incompleta ha dado motivo a algunos cambios de los valores del SDG. Algunos investigadores han estudiado el contenido de SDG en las semillas de lino y/o determinado la cantidad de éste según la concentración de sus metabolitos (8). En otros estudios han analizado muestras de semillas de lino para conocer la cantidad de lignanos individuales, incluyendo el SECO, el cual es un producto final clave del metabolismo del SDG (14). Teóricamente, la cantidad de SECO en las muestras de semillas

revela la cantidad de SDG que hay, siempre y cuando la conversión sea completa y las concentraciones de *pinoresinol* y *lariciresinol* hayan sido cuantificadas.

La tabla 9 refleja la cantidad de lignanos en las semillas de lino, según dos estudios recientes. Uno de los estudios incluye información sobre el contenido de SDG en la linaza (8); mientras que el otro estudio incluye información sobre los lignanos individuales, sin incluir el SDG, así como un cálculo del contenido total de lignanos en la linaza (14).

Tabla 9. Cantidad de lignanos en las semillas de lino*

CANTIDAD DE SEMILLAS	LIGNANOS					
	Estudio de MUIR (2006)**	Estudio de Thompson y colaboradores (2006)***				
	SDG	MAT	LAR	PINO	SECO	TOTAL**** LIGNANOS
100g	82-2600mg	0.15mg	2.8mg	0.7mg	375mg	379mg
1 cucharada de semillas enteras (11g)	11-286mg	0.07mg	0.3mg	0.1mg	41mg	42mg
1 cucharada de semillas molidas (8g)	8-280mg	0.01mg	0.2mg	0.1mg	30mg	30mg

*Abreviaciones: LAR (lariciresinol), MAT (matairesinol), PINO (pinoresinol) SDG (secoisolariciresinol diglicósido), SECO (secoisolariciresinol).

**Fuente: Muir (8)

***Fuente: Thompson LU, et al (14)

****Los valores de lignanos totales en esta columna fueron calculados al sumar los valores de MAR, LAR, PINO y SECO

Contenido de Lignanos en otros alimentos.

Las semillas de lino son una de las fuentes más ricas de lignanos, ya que estas contienen 47 veces más lignanos que la semilla de sésamo y más de 600 veces el contenido total de lignanos que el ajo (14). Los lignanos se encuentran en la mayoría de las plantas ricas en fibra tales como: las oleaginosas (semillas de lino y las semillas de sésamo; las nueces; los cereales; las legumbres y productos de soja; las verduras; y los frutos secos (14).

Tabla 10. Comparativa de la cantidad de lignanos entre diferentes alimentos *

Alimento	Lignanos totales (mg/g)
Semilla de lino	3790
Semilla de sésamo	80
Semilla de girasol	2.1
Pistachos	2
Castañas	1.9
Pan con semillas de lino	72.4
Pan multicereales	47.9
Pan de centeno	1.4
Puré de garbanzos (hummus)	9.8
Frijoles de soja	2.7
Ajo	5.8
Aceite de oliva	1.4
Calabaza	1.1
Albaricoque secos	4
Dátiles secos	3.2
Pasas	1.8

*Fuente: adaptado de Thomposon LU, et al. (14)

Cómo funcionan los lignanos endógenos.

Se estima que los lignanos endógenos trabajan a través de la adhesión a los receptores de estrógenos en las membranas de las células, algo parecido a cómo trabajan los propios estrógenos esteroides del cuerpo humano. Los lignanos endógenos adheridos interfieren en las acciones del receptor dentro de la célula, así como en la repuesta de los tejidos como aquellos del tracto reproductor.

Los lignanos endógenos no son tan fuertes como los estrógenos que genera el cuerpo humano, sin embargo, pueden actuar tanto como estrógenos débiles o como antagonistas de los estrógenos, dependiendo de la presencia de estrógenos más fuertes como el estradiol. 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.

Efectos Biológicos de los Lignanos.

Los lignanos de las semillas de lino y los lignanos endógenos (enterodiol y enterolactona) son biológicamente activos. Los lignanos tienen efectos anticancerígenos y antivirales, actúan sobre la expresión de los genes (activación), y pueden proteger contra enfermedades relacionadas con los estrógenos como la osteoporosis (12). Las dietas ricas en lignanos, pueden ayudar a mantener una buena función cognoscitiva en las mujeres post-menopáusicas; reducir el riesgo de fibrosis en el útero en mujeres de mediana edad; reducir el riesgo de cáncer en las mujeres; y reducir el riesgo de eventos coronarios agudos y el cáncer de próstata en los hombres (17) (18).

El principal lignano de la linaza SDG es antioxidante, el cual elimina ciertos radicales libres como el ion hidroxilo (OH) (18). El cuerpo humano produce de manera constante radicales libres cuando consumimos grasas, proteínas, alcohol y algunos carbohidratos para generar energía. Los radicales libres pueden deteriorar los tejidos y han sido relacionados con bastantes enfermedades como la arterioesclerosis, el cáncer y la enfermedad de Alzheimer. En un estudio aplicado en ratas, al alimentarlas con semillas de lino, la cuales suponían entre el 5%-10% de su dieta, antes de administrarles una toxina para el hígado, protegió a dichas ratas en contra del estrés oxidativo en el tejido del hígado, en comparación con ratas a las que se les administró una dieta normal sin semillas de lino (19).

También, los lignanos endógenos afectan a los receptores que están en la superficie de las membranas celulares. Así, un estudio llevado a cabo en Francia sugirió que algunos lignanos vegetales en conjunto con el *enterodiol* y la *enterolactona*, afectan a los receptores de hormonas en el tejido del pecho. Entre 58,049 mujeres francesas que no tomaban soja normalmente, un consumo elevado de lignanos (>1395 mg/día), se asoció con un riesgo menor de padecer cáncer de mama. Esto fue limitado para mujeres con receptor de estrógenos positivo (RE+) y receptor de progesterona positivo (RP+), lo cual hace pensar que los efectos biológicos de los lignanos se producen en parte por sus efectos en los receptores de las hormonas celulares (17).

Otra acción específica de los lignanos endógenos es que estimulan la producción de globulinas unidas a las hormonas sexuales (GUHS), lo cual reúne a las hormonas sexuales y disminuye su circulación en el torrente sanguíneo, reduciendo por tanto su actividad biológica. En un meta-análisis, elevados niveles en sangre de GUHS se asociaron con un riesgo 80% menor de diabetes tipo 2 en la mujer y un riesgo del 52% menor en los hombres (20).

Por último, los lignanos endógenos frenan la actividad de la *aromatasa*, una enzima que participa en la producción de estrógenos, por ello una menor actividad de la *aromatasa* puede ser una forma a través de la cual los lignanos protegen en contra del cáncer de mama (21).

La Linaza y el Metabolismo Hormonal.

La fibra y la grasa varían los niveles de estrógenos en el organismo, más concretamente el consumo de grasa total y grasa saturada, que está relacionado positivamente con concentraciones de plasma de estradiol y estrona, mientras que el consumo de fibra dietética está relacionado negativamente con los niveles de plasma de dichas hormonas. Debido a que las semillas de lino tienen tanto grasa como fibra, algunos trabajos han estudiado sus efectos en el metabolismo hormonal.

En las mujeres las semillas de lino tienen efectos hormonales. En 18 mujeres premenopáusicas con ciclos menstruales normales que consumieron 10 g. de semillas diarios durante 3 meses, se alargó la fase lútea de su ciclo menstrual (22). En 25 mujeres postmenopáusicas que tomaron a diario 25 g de semillas molidas durante 2 semanas, se estimuló la maduración de las células vaginales, sugiriendo un efecto estrogénico del lino en el aparato reproductor de la mujer (23). Aun así, varios estudios clínicos con una duración de entre 2 y 12 semanas, no obtuvieron como resultado efecto alguno al consumir de 10 a 40 gr. (de 1 a 5 cucharadas) de semillas molidas diariamente, en lo que se refiere a los niveles de estradiol en sangre, estrona, hormona folículo-estimulante u hormona luteizante en mujeres jóvenes en edad de procrear o en mujeres postmenopáusicas (21).

En hombres el consumo de semillas de lino no parece alterar el metabolismo de las hormonas sexuales. El consumo de 13.5 gr diarios de semillas molidas durante seis semanas no tuvo ningún efecto en la concentración de testosterona o de globulinas unidas a las hormonas sexuales en seis hombres jóvenes saludables. No se sabe de manera segura si el consumo prolongado de lino puede afectar a el metabolismo de las hormonas sexuales de los hombres (24).

LAS SEMILLAS DE LINAZA Y LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER:

Las semillas de lino están compuestas por tres elementos que pueden reducir el riesgo de desarrollar algunos tipos de cáncer.

El secoisolariciresinol diglicosido (SGD) que es el principal lignano de las semillas de lino, funciona como un fitoestrógeno y antioxidante. En una investigación con ratones con melanoma, el SDG redujo el número de tumores, el tamaño de estos y el desarrollo de la metástasis (25).

El ácido alfa-linolénico (AAL) cambia de manera importante la disposición del ácido graso que forman las membranas celulares e inhibe la liberación de eicosanoides pro-inflamatorios, estos entre otras muchas cosas, controlan el

crecimiento y la diseminación de células tumorales y articulan la apoptosis (muerte celular). Varios ejemplos de ello son dos estudios, donde en uno de estos se trasplantaron células de cáncer vivas a un ratón y se comprobó que el AAL era tan práctico como el ácido eicosapentanoico (AEP) para evitar que el tumor tomara del plasma los ácidos grasos y así librarse del cambio de ácido linoleico (AL) en un compuesto que fomente el crecimiento tumoral (26). Y en el otro estudio, llevado a cabo en seres humanos, las personas que llevaron una dieta mediterránea rica en AAL, redujeron su riesgo de adquirir cáncer en un 61% (27).

Los alimentos abundantes en fibra son fuentes de sustancias bioactivas como los antioxidantes, que pueden frenar el proceso del cáncer. Se piensa que el alto consumo de fibra en las poblaciones asiáticas, puede contribuir a reducir su riesgo de cáncer, en relación con las poblaciones occidentales, al igual que los vegetarianos que también tienen un menor riesgo de padecer algunos tipos de cáncer (28).

Estudios en animales.

Según los resultados de estudios recientes, se ha comprobado que las semillas de lino molidas han disminuido la incidencia de tumores, además de su número y tamaño, en estudios con ratas tratadas durante las etapas de iniciación del cáncer de mama, promoción del mismo y también durante las etapas finales. En las primeras etapas de desarrollo del tumor, la alimentación de estos animales fue de semillas de lino molida (cantidades elevadas de AAL y lignanos), lo que llevo a niveles menores de proliferación y menos cambios nucleares en los tejidos de las glándulas mamarias comparándolas con ratas alimentadas a base de una dieta normal (29).

Las semillas de lino molidas redujeron la tasa de crecimiento del tumor entre los ratones inoculados con cáncer de mama tipo RE-, y mermó el peso y el volumen final del tumor en los ratones a los que se le inoculó células de cáncer de mama tipo RE+. Las ratas, para conseguir estos resultados fueron alimentadas con semillas de lino molidas a niveles de entre el 2.5-5%, disminuyendo así el volumen de tumores mamarios en más de un 70%.

Otro estudio bastante interesante sobre el tema, fue en el que se combinó el consumo de semillas de lino molidas y la administración de un fármaco para el tratamiento de cáncer de mama, tamosifen, en un grupo de ratones. Lo que pretendía era comparar el efecto del lino molido y el tamosifen de forma conjunta e independiente. El estudio imitó el caso de mujeres premenopáusicas (tienen niveles altos de estrógenos en sangre) y mujeres postmenopáusicas (tienen niveles bajos de estrógenos en sangre). Este fármaco ha sido el de elección para tratar los tumores mamarios RE+, así en este estudio las semillas de lino molidas disminuyeron el crecimiento del cáncer de mama de este tipo. La suma de lino y tamoxifen tuvo un mayor efecto reductor en el crecimiento del tumor que el tratamiento con el fármaco por sí solo (30).

Comparando las semillas de lino con la soja en ratones con niveles disminuidos de estrógenos, la alimentación con semillas de lino durante un periodo más bien largo (25 semanas) no promovió el desarrollo de células cancerígenas RE+, mientras que una alimentación con elevado contenido en soja durante un periodo prolongado favoreció el desarrollo de células cancerígenas. Incluso, la

alimentación con lino molido aumentó la proporción de tumores que se mantenían en tamaño y de tumores que desaparecieron completamente. Finalmente, las semillas molidas pararon el desarrollo y la metástasis del cáncer de mama tipo RE- en las ratas.

En cuanto al aceite de semillas de lino, el aceite de linaza, a las ratas a las cuales se le alimento con éste, se comprobó que disminuyeron la cantidad de tumores, el peso y diámetro de estos y también aumentó el tiempo de supervivencia. Por ejemplo, en un estudio llevado a cabo en ratones, la cantidad de tumores se redujo en más de un 50%, también se redujo la metástasis: hacia los pulmones en un 16%, hacia los nódulos linfáticos un 52% y hacia otros órganos (hígado, huesos, riñones) en más de un 90%. Además, redujo la aparición de células cancerígenas en un 26.5% y aumento la apoptosis celular en un 60%, comparándolo con dietas normales (31).

Con estudios de este tipo, se ha demostrado que el SDG de la linaza ejerce un efecto beneficioso para el desarrollo de los tumores mamarios en las etapas tempranas. Ya que como se han observado en todos estos trabajos de investigación, al alimentar a las ratas con SDG purificado después de tratarlas para el agente causante del cáncer, llevó a una disminución del 37% en el número de tumores y redujo la cantidad total de tumores nuevos, pero no tuvo ningún efecto en el volumen de los tumores existentes. Por lo que, el SDG produce un efecto más fuerte sobre el desarrollo de nuevos tumores, mientras que las semillas de lino molidas y el aceite de linaza ejercen sus efectos en las etapas más tardías del desarrollo tumoral (32).

Estudios clínicos.

Diversos estudios clínicos aleatorios y controlados están investigando los efectos de las semillas de lino en relación a los factores de riesgo para el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.

El metabolismo del estradiol, está siendo estudiado ya que éste es la forma activa de los estrógenos. Es oxidado a estrona, sobre todo en el hígado; y ésta puede ser convertida en 2-hidroxiestrona y en 16 alfa-hidroxiestrona. De estos dos, el primer metabolito tiene poca actividad biológica, pero el segundo fortalece las acciones de los estrógenos y aumenta la producción de células cancerosas, por ello las personas que producen más cantidad de 16alfa-hidroxiestrona pueden tener más riesgo de padecer cáncer de mama (33).

En un trabajo, 46 mujeres postmenopáusicas mantuvieron una dieta con suplementos que contenían semillas de lino (25gr de semillas molidas), o contenían soja (25gr de harina de soja), o placebo (harina de trigo); durante un periodo de 16 semanas. Se tomaron muestras sanguíneas y de orina al inicio y al final del estudio, los resultados mostraron que la concentración de 2-hidroxiestrona en la orina aumentó significativamente más en el grupo que tomo semillas de lino, mientras que la cantidad de 16alfa-hidroxiestrona en la orina no se incrementó de manera importante. Además, la excreción de estos dos metabolitos en orina no cambió en los grupos que consumieron soja y placebo (34).

En otro estudio con 28 mujeres postmenopáusicas, el consumo de 10 g (una cucharada) de semillas molidas de manera diaria durante 7 semanas, aumentó significativamente la excreción de 2-hidroxiestrona en la orina (35).

Como se puede comprobar, en ambos estudios la cantidad de 2-hidroxiestrone aumentó, sin incrementar la cantidad de 16alfa-hidroxiestrone; lo cual respalda un papel para las semillas de lino en la prevención del cáncer de mama.

Cabe nombrar, otro estudio clínico aleatorio y controlado, en el cual se evaluó los efectos de las semillas de lino en los parámetros biológicos en tumores de 32 mujeres postmenopáusicas en la fase inicial de diagnóstico del cáncer (36). Después de confirmar la existencia del cáncer a través de una biopsia y antes de la intervención quirúrgica, las mujeres fueron enseñadas de manera aleatoria para consumir diariamente 25gr de semillas de lino molidas o placebo hecho a base de harina de trigo. Ambas muestras tomaron tanto las semillas como el placebo durante 32-39 días; así las mujeres que consumieron el lino mostraron una reducción significativa en el desarrollo de las células, aumentó la apoptosis y bajó la excreción de c-erbB2 (está asociado al tipo de cáncer de mama según su agresividad y potencial de metástasis). Aunque la muestra fue pequeña, los resultados sugirieron que las semillas de lino podrían tener un futuro prometedor como terapia dietética coadyuvante al tratamiento farmacológico y quirúrgico del cáncer de mama.

La Linaza y el Cáncer de Mama

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más frecuentemente diagnosticado en mujeres. Se trata de un cáncer hormonodependiente, es decir, que, durante las primeras etapas de crecimiento, el desarrollo del tumor está influenciado por las hormonas sexuales, sobre todo por los estrógenos. Los cánceres de pecho que tienen receptores para los estrógenos son llamados “receptor de estrógeno positivo (RE+)”; mientras que los tumores sin receptores de estrógenos son denominados “receptor de estrógeno negativo (RE-)”. Por ello las mujeres con tumores con receptores de estrógeno positivo tiene más posibilidades que respondan a la terapia hormonal que las del tipo contrario.

Como hemos podido comprobar después de lo expuesto, en cuanto al campo de la investigación del cáncer de mama en estudio sobre animales, los resultados son contundentes, hacen pensar que las semillas de lino y sus componentes afectan a la iniciación y al desarrollo del tumor, además de a la metástasis.

Tabla 11. Estudios casos-contróles y de cohortes, donde se relaciona el consumo de AAL y el riesgo de cáncer de mama.

País	Población	Resultado de AAL	Hallazgo
Francia (Klein) (37)	123 casos y 59 controles	Cantidad de AAL en el tejido adiposo de la mama	La cantidad de AAL en el tejido adiposo de la mama fue inversamente relacionado con el riesgo de cáncer de mama

Francia (Maillard) (38)	241 casos y 88 controles	Cantidad de AAL en el tejido adiposo de la mama	Una cantidad mayor de AAL en el tejido adiposo de la mama fue asociado con un menor riesgo de cáncer de mama
Nueva York (Saadatian-Elahi) (39)	197 casos y 197 controles	Ácidos grasos del suero, incluyendo AAL	El AAL y otros ácidos grasos omega-3 no fueron asociados con el riesgo de cáncer de mama
China (Shannon) (40)	322 casos y 1030 controles	Contenido en AAL en los glóbulos rojos	El AAL no fue asociado con el riesgo de cáncer de mama
Uruguay (De Stefani) (41)	365 casos y 397 controles	Consumo de AAL	El consumo de AAL fue asociado con un incremento en el riesgo de cáncer de mama
Los Países Bajos (Voorips) (42)	Sub-cohorte de 1812 mujeres a las cuales se les siguió 16 años	Consumo de AAL	El riesgo de cáncer de mama disminuyó a medida que se incrementaba el consumo promedio de AAL (consumo medio de 0.6-1.7 gr/día)

AAL: ácido alfa-linolénico.

CÓMO CONSUMIR LAS SEMILLAS DE LINO Y CÓMO CONSERVARLAS.

Cantidades Diarias Recomendadas:

El consumo de semillas de lino recomendado, se basan en los descubrimientos científicos proveniente de los resultados de estudios clínicos y epidemiológicos publicados en medios de prestigio. Aunque, aun hace falta más información sobre la cantidad adecuada diaria de ingesta de semillas para poblaciones más específica como las mujeres embarazadas y niños.

Adultos:

- A. Semillas de lino enteras: Las semillas enteras añaden una textura crujiente a los productos de panadería, barritas energéticas, cereales y ensaladas. Pero es probable que las semillas enteras pasen por el tracto gastrointestinal sin ser digeridas, ya que la cubierta de estas resiste la acción de las enzimas digestivas, por ello, las semillas enteras deben ser masticadas para romper esa cubierta y asegurar así su digestión.
- B. Semillas de lino molidas: una cucharada de semillas molidas equivale a 1.8g de AAL, y sabiendo que el consumo adecuado diario para mujeres

es de 1.1g/día y para hombres 1.6g/día, un adulto puede alcanzar el consumo adecuado de AAL tomando solamente una cucharada al día, lo cual es práctico y se encuentra dentro del límite de cantidades utilizadas en algunos estudios clínicos.

- C. Aceite de linaza: Una cucharada de aceite de linaza proporciona 8gr de AAL, así que consumiendo incluso menos de media cucharada diaria estaremos adquiriendo una cantidad de AAL diarios más que suficientes.

Mujeres embarazadas, en periodo de lactancia y en niños:

Los niños pueden tomar sobre un cuarto de cucharada de aceite de linaza al día, en cambio las mujeres embarazadas y en periodo de lactancia pueden tomar hasta media cucharada de aceite diariamente. También ambos grupos pueden tomar de manera ocasional, galletas y otros alimentos con semillas de lino molida, pero se les recomienda que se abstengan de consumir semillas molidas diariamente. También otros muchos alimentos contienen lignanos como: los espárragos, el cebollino, la zarzamora, el arándano, el té negro y verde, el café, el pan integral y los frijoles, entre otros.

Conservación de la linaza:

La frescura de las semillas puede mantenerse almacenándolas en un sitio seco y sin luz, también puede conservarse en el frigorífico o congelador para prolongar su frescura.

Las semillas enteras, se pueden guardar a temperatura ambiente durante un año ya que son resistentes a la oxidación.

Las semillas molidas, se pueden conservar a temperatura ambiente durante al menos cuatro meses a una temperatura de 23°C.

El aceite de linaza debe ser guardado en el frigorífico para que mantenga su frescura. Tras su producción el aceite es almacenado en botellas opacas que no precisan refrigeración, pero una vez que la botella está abierta, debe de ser conservado en frío. La mayoría de fabricantes aconsejan consumir el aceite durante las primeras seis semanas después de ser abierta la botella (43).

UTILIZACIÓN DE LAS SEMILLAS DE LINO EN LA COCINA:

Tanto los lignanos como el ácido alfa-linolénico (AAL), componentes principales de estas semillas, se ajustan bien al proceso de cocción, horneado y tostado.

El AAL puede resistir las temperaturas del horneado de 100 a 350°C durante una hora. También cuando se añaden semillas a masa de pan para su horneado, la cantidad de AAL se mantiene prácticamente igual, durando el tiempo de horneado hasta dos horas bajo una temperatura de 170°C. Otra

forma de cocina a la cual el AAL es resistente es a la cocción, como por ejemplo espaguetis producidos con masa con semillas de lino molidas.

Los lignanos de las semillas, como es el secoisolariciresinol diglicosido (SDG), es estable durante el horneado, así éste es estable durante el proceso de fabricación del pan y durante el almacenamiento de éste a temperatura ambiente o en el congelador. El SDG también es estable al proceso de pasteurización de la leche a altas temperaturas y al proceso de producción de yogurt y queso.

El tostado de semilla de las semillas a unos 110°C durante al menos una hora y posteriormente son molidas para producir harina de lino, no afecta a las propiedades del producto primario (44).

PROPUESTA DE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN:

El tipo de trabajo propuesto es un estudio de intervención, con mujeres postmenopáusicas con características muy similares entre todas ellas.

Tras seleccionar la población de estudio, se dividirá de manera aleatoria en dos grupos, el grupo control al que no se le someterá a la intervención y el grupo de intervención al que si se le aplicará la propuesta. El planteamiento del estudio es la administración diaria de una cantidad determinada de semillas de lino introducidas en su dieta habitual, durante un periodo de tiempo determinado.

Transcurrido el tiempo previsto según las necesidades del estudio se compararán los datos obtenidos entre la población intervenida y la población de control.

En diversos estudios se ha podido observar que la ingesta de soja dentro de la dieta habitual, la cual aporta elevadas cantidades de isoflavonas, ayuda a reducir el riesgo de padecer cáncer de mama, con la salvedad de que estos resultados han sido obtenidos en estudios sobre población femenina asiática, la cual suele consumir soja en su dieta habitual, durante todo su ciclo vital, incluyendo el periodo premenopáusico (entendiendo éste como todo el tiempo anterior a la menopausia), sobre todo durante la adolescencia, lo cual lleva a un menor riesgo de padecer en un futuro cáncer de mama.

Pero si hablamos de población americana o europea, los resultados no son los mismos. Así, en este tipo de población se ha observado que los compuestos orgánicos que pueden ayudar a la prevención del cáncer de mama son los lignanos, contenidos en alimentos como las semillas de lino, pero consumidos en este caso durante el periodo postmenopáusico.

Por eso este trabajo, por su ámbito de estudio, ya que se llevará a cabo en población española, se tomará como participantes a mujeres que se encuentren en el periodo postmenopáusico.

Población de estudio:

Estará compuesta por mujeres postmenopáusicas, considerando la postmenopausia como el periodo desde la última regla en adelante, por razones naturales, no por enfermedades o intervenciones quirúrgicas, para que así la población de estudio ronde una media de edad parecida y no encontrarnos con edades extremas que puedan variar los resultados del estudio. Así las participantes tendrán que estar en las edades comprendidas entre los 58 y los 65 años de edad, a partir de los 58 para asegurarnos de que la mujer por edad ya está en el periodo postmenopáusico, y hasta los 65, ya que a partir de aquí se considera tercera edad, y en este grupo de población la incidencia de cáncer de mama disminuye considerablemente.

La captación de las mujeres que quieran ser partícipes del estudio, se llevará a cabo tanto por médicos como por enfermeras de los diferentes centros de salud dependientes del Distrito Levante- Alto Almanzora, perteneciente al área de Gestión Sanitaria Norte de Almería del Servicio Andaluz de Salud (Albanchez, Albox, Alcóntar, Antas, Arboleas, Armuña de, Almanzora, Bacares, Bayarque, Bédar, Cantoria, Chercos, Chirivel, Cóbдар, Cuevas del Almanzora, Fines, Gallardos (Los), Garrucha, Huércal-Overa, Laroya, Líjar, Lúcar, Macael, María, Mojacar, Olula del Río, Oriá, Partalóa, Pulpí, Purchena, Serón, Sierro, Somontín, Sufli, Taberno, Tíjola, Turre, Urrácal, Vélez Blanco, Vélez Rubio, Vera y Zurgena).

Los datos que se recabarán sobre la población de estudio (variables) serán los siguientes:

- a) Demográficos: residentes habituales y con asignación de médico en la zona del Levante y Alto Almanzora de la provincia de Almería.
- b) Antropométricos: talla, peso e IMC.
- c) Edad.
- d) Historia reproductiva: última regla, primer nacimiento de hijo vivo, paridad.
- e) Hábitos tóxicos: hábito tabáquico.
- f) Factores relacionados con el cáncer de mama: tiempo en tratamiento con hormonas (tanto anticonceptivos hormonales como terapia hormonal sustitutiva), historia familiar de cáncer de mama, edad de menarquia, padecimiento pasado o actual de alguna enfermedad benigna de mama.
- g) Historia reproductiva: paridad, edad de la mujer en su primer parto,

Serán excluidas del estudio todas aquellas mujeres que presenten algunas de estas características:

- a) IMC por debajo de 18.5 y por encima de 30.
- b) Carcinoma de células basales de la piel.

- c) Carcinoma lobular mamario in situ.
- d) Mujeres que nunca hayan tenido el periodo.
- e) Mujeres que hayan tomado suplementos dietéticos con isoflavonas de soja.
- f) Mujeres que por diferentes motivos (alfabetización, nivel intelectual disminuido, barrera idiomática...) no sean capaces de poder leer, comprender y responder a las cuestiones que se planteen durante este trabajo.

Los posibles factores de confusión que se presentan en el estudio son:

- El estado menopáusico de las participantes, que no es problema, porque todas estarán dentro del periodo postmenopáusico.
- El tipo de receptor hormonal del tumor (RE + ó RE-), en el caso de que al final del estudio las participantes presenten un cáncer de mama, tanto las del grupo control como las del grupo de intervención.
- El estado hormonal de cada mujer participante, lo cual está controlado ya que en el cuestionario inicial (ANEXO I) aparece esta variable (consumo de hormonas externa a través de tratamientos anticonceptivos o a través de terapias sustitutivas).

Plan de trabajo:

1. Captación de las participantes a través de los médicos y/o enfermeras que forman parte de los equipos de atención primaria de los centros de salud del Distrito de Levante-Alto Almanzora de la provincia de Almería pertenecientes al Servicio Andaluz de Salud, aprovechando la consulta por otro motivo. Para su inclusión se realizará un cuestionario administrado por los profesionales sanitarios (ANEXO I) en el mismo momento de la consulta para que las dudas sean atendidas por los sanitarios y para así aumentar el número de posibles participantes. Según las respuestas del cuestionario, se incluirá a la posible participante o se excluirá si presenta, aunque sea solo un factor excluyente.
2. Una vez determinada la inclusión o exclusión al estudio, se les tomarán datos personales a las posibles participantes: nombre completo, dirección, número de teléfono, NUSHA (Número Único de Historia de Salud de Andalucía); para poder contactar con la persona en cualquier momento que sea necesario.
3. Se le adjuntará en formato papel un consentimiento informado (ANEXO II y ANEXO IV) que deberá de firmar, donde se le explica en que consiste el estudio, en el cual nos da derecho a utilizar sus datos, su participación será totalmente anónima.
4. Para que puedan completar la documentación aportada y que tengan el suficiente tiempo para poder leerse todos los documentos entregados hasta ahora con tranquilidad, se les dará a las participantes dos semanas para que en su domicilio puedan reflexionar sobre el tema. Transcurrido ese tiempo se les citará con su enfermera si es que se han decidido participar en el estudio.

5. En la cita de las dos semanas, solo serán incluidas en el estudio aquellas mujeres, que como es obvio, hayan acudido a su centro de salud en el día y la hora indicada. Entonces, se les preguntará si tienen alguna duda, si es así, se les resolverá; se recogerán todos los documentos debidamente cumplimentados, y en este momento es cuando se decidirá que participante pertenecerá al grupo control y quien al grupo de intervención.
6. A las mujeres que formen parte del grupo de intervención, se le adjuntará las instrucciones a seguir sobre la cantidad de semillas de lino que tiene que tomar al día, como tomarlas, consejos de conservación (ANEXO V) y una planilla donde apuntarán que días se las toman y que días no (ANEXOVI).
7. El tiempo de seguimiento del estudio será desde la inclusión de la mujer en éste hasta que cumpla la edad considerada como factor excluyente del mismo, es decir, los 65 años. Así, el mayor tiempo de seguimiento que se podrá llevar a cabo será en las mujeres más jóvenes de la población de estudio (58 años) 7 años.
8. Todas las participantes serán citadas en consulta, con su enfermero/a cada seis meses, para valorar la adhesión al estudio y para reforzar la participación.
9. Al concluir el estudio, se excluirán todas aquellas participantes que no hayan cumplido los parámetros exigidos y de las que si hayan cumplido supuestamente con lo previsto se les tomará una muestra de orina para analizar, ya que el consumir semillas de lino incrementa los niveles de lignanos endógenos en sangre y la excreción de estos en orina y heces.
10. Por último, se realizará el análisis estadístico con todos los datos obtenidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El tamaño muestral del estudio será de 385 individuos, con un margen de error del 5%, un nivel de confianza del 95% y una heterogeneidad del 50%.

El tratamiento estadístico se realizará con el programa estadístico SPSS versión 22.0.

En primer lugar, se realizará un análisis univariante de las variables de estudio, realizándose para variables cualitativas, frecuencias con sus respectivos porcentajes, y para variables cuantitativas, medidas de tendencia central y de dispersión (media, mínimo, máximo y desviación típica).

También se realizará un análisis bivariante, utilizando para comparar variables cualitativas el test de Chi cuadrado con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, para una significación estadística de $p < 0.05$, y para la comparación de variables cuantitativas, se utilizará previo test de Kolmogorov-

Smirnov, test de T de Student para variables que sigan una distribución normal, y U de Mann Whitney para variables que sigan una distribución no normal.

ANEXOS.

ANEXO I. Cuestionario inicial.

CUESTIONARIO	FACTORES EXCLUYENTES DEL ESTUDIO
1. Centro de Salud de referencia:	Aquellos que no pertenezcan al Distrito Levante- Alto Almanzora.
2. Edad:	Si menor de 58 o mayor de 65 años.
3. Talla y Peso (se puede determinar en la propia consulta):	
4. IMC: - Menor de 18.5 - Entre 18.5-24.9 - Entre 25 y 29.9 - Mayor de 30	Si menor de 18.5 o mayor de 30.
5. Fecha de la última regla:	Si hace menos de 12 meses.
6. Edad de la madre en el nacimiento del primer hijo:	
7. Número de hijos:	
8. Hábito tabáquico: - Si Años de fumadora: Cigarrillos/día: - No - Exfumadora: Años sin fumar:	
9. ¿Ha tomado alguna vez anticonceptivos hormonales?	

<ul style="list-style-type: none"> - Si <p>Durante cuánto tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No. 	
<p>10. ¿Ha tomado alguna vez tratamiento sustitutivo de hormonas para por ejemplo disminuir los síntomas de la menopausia?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si <p>Durante cuánto tiempo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No. 	
<p>11. ¿Algún familiar ha padecido en su familia cáncer de mama?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si - Parentesco: - No 	
<p>12. Edad de la primera regla:</p>	Si no ha tenido nunca la regla
<p>13. ¿Ha padecido alguna vez o padece alguna enfermedad relacionada con las mamas?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si <p>Cual:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No 	Carcinoma de células basales de la piel, Carcinoma lobular mamario in situ.
<p>14. ¿Ha consumido alguna vez complementos dietéticos ricos en soja?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si <p>Qué tipo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - No 	Si es afirmativa.
<p>15. ¿Es capaz de leer, comprender y contestar a toda la información que va a recibir?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si - No 	Si es negativa.

ANEXO III. Información sobre el estudio para las participantes del grupo control.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO SOBRE EL CONSUMO DE SEMILLAS DE LINO Y LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Se trata de un trabajo de investigación, llevado a cabo por profesionales sanitarios, en el cual se intenta averiguar un poco más acerca del papel preventivo que tiene el consumo de semillas de lino en mujeres que se encuentran en el periodo postmenopáusico para la prevención del cáncer de mama. Aun no se conoce con certeza si el consumo de este producto puede prevenir el cáncer de mama.

Su participación es muy importante para poder llegar a conclusiones fehacientes sobre el tema, por ello es imprescindible que siga las instrucciones que su enfermero/a le proporciona, así simplemente lo que usted tendrá que hacer es seguir todos los pasos que le vayan dando y ante cualquier duda llamar a los números de teléfono que le faciliten.

Su papel en este trabajo de investigación es entender todo aquello que se le explica tanto verbalmente como en formato papel, rellenar los cuestionarios que se le entreguen y seguir las indicaciones. Es de vital importancia que no abandone el estudio, que siga en contacto con los responsables de éste cuando se lo indiquen ya que durará bastante tiempo, incluso años.

Así, solamente debe de seguir su vida normal, como hasta ahora y poder estar disponible para acudir a su centro de salud para hacer un seguimiento a través de su enfermera como mucho una vez cada 6 meses.

ANEXO IV. Información sobre el estudio para las participantes del grupo de intervención.

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO SOBRE EL CONSUMO DE SEMILLAS DE LINO Y LA PREVENCIÓN DEL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES POSTMENOPAUSICAS.

Se trata de un trabajo de investigación, llevado a cabo por profesionales sanitarios, en el cual se intenta averiguar un poco más acerca del papel preventivo que tiene el consumo de semillas de lino en mujeres que se encuentran en el periodo postmenopáusico para la prevención del cáncer de mama. Aun no se conoce con certeza si el consumo de este producto puede prevenir el cáncer de mama.

Su participación es muy importante para poder llegar a conclusiones fehacientes sobre el tema, por ello es imprescindible que siga las instrucciones que su enfermero/a le proporciona, así simplemente lo que usted tendrá que hacer es seguir todos los pasos que le vayan dando y ante cualquier duda llamar a los números de teléfono que le faciliten.

Su papel en este trabajo de investigación es entender todo aquello que se le explica tanto verbalmente como en formato papel, rellenar los cuestionarios que se le entreguen y seguir las indicaciones. Es de vital importancia que no abandone el estudio, que siga en contacto con los responsables de éste cuando se lo indiquen ya que durará bastante tiempo, incluso años.

Así, lo único que deberá aportar nuevo a su vida diaria es consumir diariamente la cantidad de semillas de lino que le indique el profesional sanitario que le llevará durante este estudio, apuntar diariamente si ha tomado o no las semillas y acudir a las citas previstas cada 6 meses aproximadamente en su centro de salud.

ANEXO V. Cómo consumir las semillas de lino y cómo conservarlas.

Usted deberá tomar al día una cucharada de café de semillas de lino molidas al día y preferiblemente por la mañana.

- Conservación de la linaza: debe guardar las semillas en un lugar fresco y sin luz, también puede conservarlas en el frigorífico y siempre mejor molerlas justo antes de consumir o si ya están molidas consumirlas antes de cuatro meses.
- Es aconsejable tomarlas por la mañana en el desayuno, diluidas en agua, o en leche, en yogurt...
- Si algún día no puede tomarlas por la mañana no pasa nada, puede consumirlas a lo largo del día.

ANEXO VI. Tabla para apuntar diariamente el consume de semillas de lino.

MESES DEL AÑO	DÍAS QUE ME TOMO LAS SEMILLAS
Enero	
Febrero	
Marzo	
Abril	
Mayo	
Junio	
Julio	
Agosto	
Septiembre	
Octubre	
Noviembre	
Diciembre	

En la columna de “días que me tomo las semillas” deberá de poner una raya cada día que toma las semillas de lino, cuando lo olvide no ponga raya.

BIBLIOGRAFIA:

1. Olsson, Frank and Weeda A. Notification for a nutrient content claim based on an authoritative statement. Washington, DC; 2004.
2. Food and Drug Administration. Washington, DC; 2004.
3. Daun JK, Barthelet VJ, Chornick TL DS. No TitleStructure, composition, and variety development of flaxseed. In: Flaxseed in Human Nutrition. 2nd ed. Thompson LU and Cunnane SC, editor. 2003. 1-40 p.
4. Carter JF. Sensory evaluation of flaxseed of different varieties. Proc Flax Inst. 1996;56:201–3.
5. BeMiller JN, Whistler RL BD. Aloe, chia, flaxseed, okra, psyllium seed, quince seed, and tamarind gums. 3rd ed. Whistler RL and BeMiller JN, editor. New York; 1993. 227-256 p.
6. Anonymous. Canada Western flaxseed and of yellow flaxseed samples. Winnipeg, MB; 2001.
7. Safe S PS. The role of xenoestrogenic compounds in the development of breast cancer. Trends Pharma. 2006;27:447–54.
8. AD M. Flax lignans – analytical methods and how they influence our understanding of biological activity. J AOAC Int. 2006;89:1147–57.
9. Sen CK, Khanna S RS. Tocotrienols: vitamin E beyond tocopherols. Life Sci. 2006;78:2088–98.
10. Morris MC, Evans DA, Tangney CC et al. Relation of the tocopherol forms to incident Alzheimer disease and to cognitive change. Am J Clin Nutr. 2005;81:508–14.
11. Institute of Medicine. Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium, and Zinc. Press NA, editor. Washington, DC; 2002. 162-196 p.
12. Martin JHJ, Crotty S, Warren P NP. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the anti-viral properties of phytoestrogens. Phytochemistry. 2007;68:266–74.
13. Raffaelli B, Hoikkala A, Leppälä E WK. Enterolignans. J Chromatogr. 2002;777:29–43.
14. Thompson LU, Boucher BA LZ. Phytoestrogen content of foods consumed in Canada, including isoflavones, lignans, and coumestan. Nutr Cancer. 2006;54:184–201.
15. Clavel T, Borrmann D BA. Occurrence and activity of human intestinal bacteria involved in the conversion of dietary lignans. Anaerobe. 2006;12:140–7.
16. Kuijsten A, Arts ICW, Vree TB HP. Pharmacokinetics of enterolignans in healthy men and women consuming a single dose of secoisolariciresinol diglucoside. J Nutr. 2005;35:795–801.

17. Touillaud MS, Thiébaud ACM, Fournier A. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:475–86.
18. Prasad K. *Lancet. Mol Cell Biochem.* 1997;168:123–77.
19. Rajesha J, Murthy KNC KM. Antioxidant potentials of flaxseed by in vivo model. *J. Agric. Food Chem.* 2006;(54):3794–9.
20. Ding EL, Song Y, Malik VS LS. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2006;295:1288–99.
21. Brooks JD TL. Mammalian lignans and genistein decrease the activities of aromatase and 17 β -hydroxysteroid dehydrogenase in MCF-7 cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2005;94:461–7.
22. Phipps WR, Martini MC LJ. Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J. Clin. Endocrinol. J Clin Endocrinol Metab.* 1993;77:1215–9.
23. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG MG. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *Br Med J.* 1990;301:905–6.
24. Shultz TD, Bonorden WR SW. Effect of short-term flaxseed consumption on lignan and sex hormone metabolism in men. *Nutr Res.* 1991;11:1098–100.
25. Yan L, Yee JA LD. Dietary flaxseed supplementation and experimental metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Lett.* 1998;124:181–6.
26. Sauer LA, Dauchy RT B DE. Mechanism for the antitumor and anticachectic effects of n-3 fatty acids. *Cancer Res.* 2000;60:5289–95.
27. de Lorgeril M, Salen P MJ-L. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial: prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med.* 1998;158:1181–7.
28. American Dietetic Association. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: vegetarian diets. *J Am Diet Assoc.* 200AD;103:748–65.
29. Serraino M TL. The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett.* 1991;60:135–42.
30. Conte P FA. Aromatase inhibitors in the adjuvant treatment of postmenopausal women with early breast cancer: putting safety issues into perspective. *Breast J.* 2007;13:28–35.
31. Wang L, Chen J TL. The inhibitory effect of flaxseed on the growth and metastasis of estrogen receptor negative human breast cancer xenografts is attributed to both its lignan and oil components. *Int J Cancer.* 2005;116:793–8.
32. Thompson LU, Seidl MM RS. Antitumorigenic effect of a mammalian

- lignan precursor from flaxseed. *Nutr Cancer*. 1996;26:159–65.
33. Modugno F, Kip KE, Cochrane B. Obesity, hormone therapy, estrogen metabolism and risk of postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer*. 2006;118(1292–1301).
 34. Brooks JD, Ward WE LJ. Supplementation with flaxseed alters estrogen metabolism in postmenopausal women to a greater extent than does supplementation with an equal amount of soy. *Am J Clin Nutr*. 2004;79:318–25.
 35. Haggans CJ, Hutchins AM OB. Effect of flaxseed consumption on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer*. 199AD;33(188–195).
 36. Thompson LU, Chen JM, Li T. Dietary flaxseed alters tumor biological markers in postmenopausal breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:3828–35.
 37. Klein V, Chajès V, Germain E. Low alpha-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur J Cancer*. 200AD;36:335–40.
 38. Maillard V, Bougnoux P FP. N-3 and n-6 fatty acids in breast adipose tissue and relative risk of breast cancer in a case-control study in Tours, France. *Int J Cancer*. 2002;98:78–83.
 39. Saadatian-Elahi M, Toniolo P, Ferrari P. Serum fatty acids and risk of breast cancer in a nested case-control study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(1353–1360).
 40. Shannon J, King IB MR. Erythrocyte fatty acids and breast cancer risk: a case-control study in Shanghai, China. *Am J Clin Nutr*. 2007;85:1090–7.
 41. De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Mendilaharsu M RA. Essential fatty acids and breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Int J Cancer*. 1998;76:491–4.
 42. Voorrips LE, Brants HAM, Kardinaal AFM. Intake of conjugated linoleic acid, fat, and other fatty acids in relation to postmenopausal breast cancer: the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:873–82.
 43. Morris DH V-GM. Availability and labeling of flaxseed food products and supplements. In: *Flaxseed in Human Nutrition*. 2nd ed. SC TL and C, editor. Champaign, IL,: AOCS Press; 2003. 404-422 p.
 44. Chen Z-Y, Ratnayake WMN CS. Oxidative stability of flaxseed lipids during baking. *J Am Oil Chem Soc*. 1994;71:629–32.