

Curso de Posgrado en Internet:
Enfermedad Renal y Nutrición

Dirección:

**Asociación Argentina de Dietistas
y Nutricionista Dietistas**

Coordinación:

Lic. Aparicio, Bárbara

Lic. Piñeiro, Verónica



LAS ISOFLAVONAS

*Su relación con la enfermedad renal
y otras patologías crónicas concomitantes*

Autor: Solari Garcia, Mariana
Licenciada en Nutrición.

Buenos Aires, Marzo 2004

INDICE

INTRODUCCION.....	3
CAPITULO 1	
• Isoflavonas. ¿que son?. Definición.....	4
CAPITULO 2	
• Estructura química. La llave de su funcionamiento.....	5
CAPITULO 3	
• ¿Donde las encontramos? Fuentes de isoflavonas.....	9
CAPITULO 4	
• Metabolismo de las isoflavonas ¿Que pasa despues que las comemos?... 12	
CAPITULO 5	
• Las isoflavonas de la soja el testigo: la soja.....	15
CAPITULO 6	
• Efectos clínicos de las isoflavonas.....	22
• Las isoflavonas y la enfermedad renal.....	22
• Las isoflavonas y la patología cardiovascular.....	24
• Las isoflavonas y la enfermedad ósea.....	26
• isoflavonas y otros efectos importantes relacionadas con la enfermedad renal	
○ Diabetes.....	28
○ Inmunidad.....	28
CAPITULO 7	
• Acerca de la seguridad.....	29

CONCLUSION.....	30
RESUMEN.....	31
BIBLIOGRAFIA.....	32

INTRODUCCION

Las isoflavonas son componentes biológicos naturales existentes en las plantas.

Estas sustancias son, muchas veces, poco tenidas en cuenta a la hora de armar un plan de alimentación. Podríamos trazar diferentes hipótesis para explicar el “bajo perfil” de las isoflavonas y a alguna de estas suposiciones se debe la elección del tema del siguiente trabajo.

A continuación, se procurará definir las: biológica, química y fisiológicamente; luego se conocerán los alimentos fuentes de este compuesto (arma fundamental a la hora de implementarlas como parte de la dietoterapia) y por último se señalará sus efectos terapéuticos.

*Al estudiar las isoflavonas con profundidad, se ve como algunos autores coinciden en el rol de estas sustancias en relación a la patología renal, así como también se describen intervenciones relevantes con respecto a la aplicación de las **isoflavonas** en otras patologías crónicas, muchas de ellas concomitantes de la enfermedad renal, a veces como causa y otras como consecuencia.*

CAPITULO 1

ISOFLAVONAS. ¿QUE SON?

DEFINICION

Las son parte de una subclase de un grupo mayor y ubicuo de *fitoquímicos* (o también llamados *fitoestrogenos*) llamados *flavonoides* (1, 2).

Éstas sustancias naturales, son consideradas por su estructura como *fitoestrogenos*; nombre genérico para definir a dichas clases de compuestos que son no esteroides, difenolicos, que poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos (2, 3), conjuntamente con los *lignanos* y *cumestanos*, siendo las los mas potentes de los tres en relación a su efecto sobre la salud humana. (3, 4)

.

CAPITULO 2

ESTRUCTURA QUIMICA.

LA LLAVE DE SU FUNCIONAMIENTO

Las *isoflavonas* poseen una estrecha similitud en la estructura química con los estrógenos. El anillo fenolito es el elemento clave de la estructura permite ligarse a los receptores estrogénicos. (5,6,7)

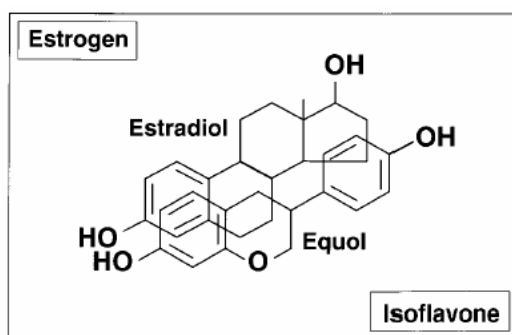


Fig.1. Comparación entre la estructura de las (equol) y los estrógenos (estradiol) donde se muestra las similitudes entre las dos moléculas (5).

Se trata de compuestos que contienen uno o varios grupos hidroxilos unidos a un anillo aromático (6) (ver fig. 2)

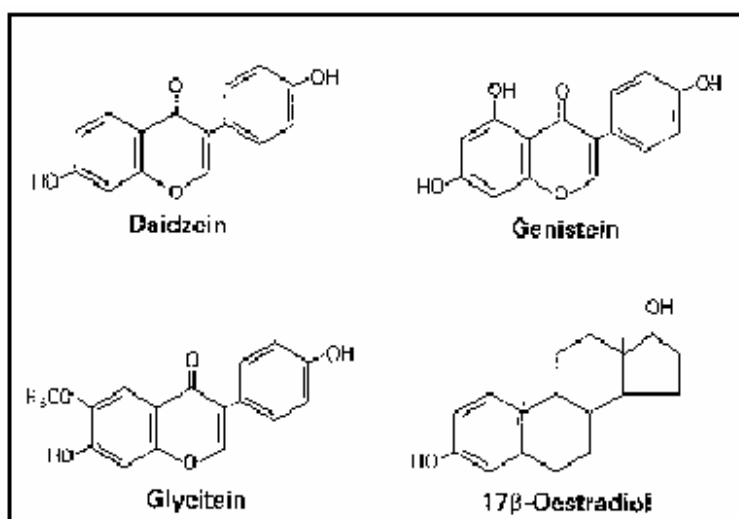


Fig. 2. Analogía entre estrógenos e isoflavonas (6,8)

Existen 230 tipos de *isoflavonas*, 3 de ellas: daidzeína (4' 7-dihidroxisoflavona), genisteína (4' 5,7-trihidroxisoflavona) y gliciteína son las de mayor importancia clínica. (6,7). A partir de estos se construyen las formas malonílicas, acéticas y glucosídicas. Por este motivo contamos con doce formas distintas. (1,2,6)

	R1	R2	R3
Daidzeína	H	H	H
Gliciteína	H	OCH ₃	H
Genisteína	H	H	OH
Daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	H
Glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁	OCH ₃	H
Genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁	H	OH
Acetil-daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃	H	H
Acetil-glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₃	OCH ₃	H
Acetil-genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₂ COOH	H	OH
Malonil-daidzina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₂ COOH	H	H
Malonil-glicitina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₂ COOH	OCH ₃	H
Malonil-genistina	C ₆ O ₅ H ₁₁ + COCH ₂ COOH	H	OH

Estos compuestos pueden ser de origen vegetal o bien derivados del metabolismo in vivo de precursores presentes en las plantas. En las plantas ayudan a regular el crecimiento y las protegen del estrés y de los efectos dañinos de la radiación ultravioleta. (2)

Las tienen una estructura química muy similar a los estrógenos, por ende no nos sorprende que se ligen a los receptores de estrógeno y por esta razón se las considere fitoestrogenos.(1,5,9) Sin embargo la acción de estas en los receptores realizan funciones agonistas y antagonistas ,y este parece ser un concepto de difícil comprensión.(5,9) Lo complicado en esto es que los estrógenos tiene acciones no clásicas con respecto a sus acciones genómicas clásicas, (10) y estos efectos influyen sobre tejidos específicos (5).Los receptores estrogénicos se han denominado en α y β para diferenciar su acción en clásica y no-clásica respectivamente. Esta diferenciación es la que permite explicar la acción de las en los distintos tejidos. (5,10,11, 12,13,14)

Comparadas con el 17β -estradiol, las tiene relativamente poca afinidad para ligarse con el receptor de estrógeno alfa ($RE\alpha$) aunque su afinidad con el reciente descubierto receptor de estrógenos ($RE\beta$), es levemente menor. (1,5,13,14,15) Sin embargo, incluso la menor afinidad con el $RE\alpha$, sugiere que las poseen el potencial de ejercer efectos fisiológicos in vivo, ya que los niveles de *isoflavonas* en suero de las personas que consumen alimentos a fuentes de *isoflavonas* están en el rango micromolar mínimo, es decir aproximadamente 1000 veces mayor que los niveles endógenos de estrógenos.(1,16)

Si bien las *isoflavonas* se consideran fitoestrogenos (estrógenos vegetales) se podrían clasificar con mayor precisión como moduladores selectivos de receptores de

estrógenos (SERM). A diferencia de los estrógenos, los SERM son selectivos de ciertos tejidos, teniendo así efectos similares al estrógeno en algunos y ningún efecto en otros o bien actuando como antiestrogénicos. (1,5)

Las propiedades tipo SERM de las *isoflavonas* provienen al menos en parte, de su preferencia a ligarse con RE β y a su mayor habilidad para disparar la actividad de transcripción cuando ligan a RE β y no RE α (1,5,17) Sin embargo las *isoflavonas* también tiene efectos no hormonales que probablemente contribuyan a sus efectos fisiológicos. (1,5,18,19)

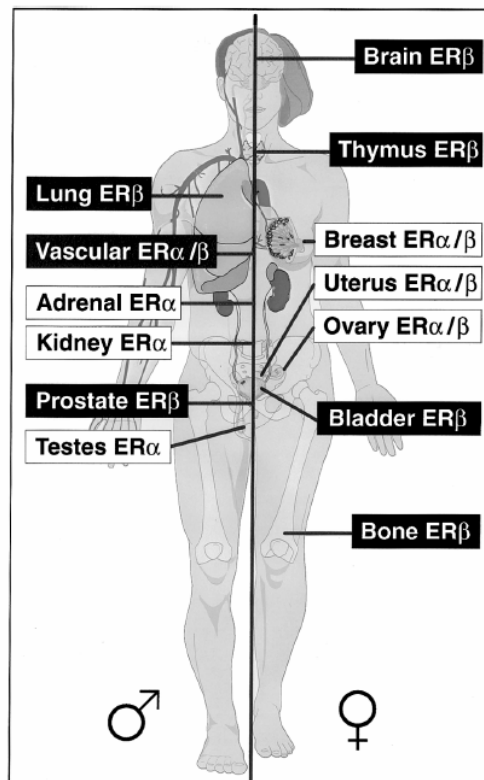


Fig. 3. Diagrama ilustrativo simplificado de la distribución anatómica de la descripción de los nuevos receptores α y β . (5)

CAPITULO 3

¿DONDE LAS ENCONTRAMOS?

FUENTES DE ISOFLAVONAS.

Las *isoflavonas* son de origen vegetal y son categorizadas como no-nutrientes, al igual que las vitaminas y los minerales (20) y se encuentran exclusivamente en las legumbres, (1,3,2,4,5,6,9,20) aunque hoy en día también se las encuentra disponibles como suplementos y se utilizan como fortificadores.(1)

La mejor fuente dietética de este no-nutriente bioactivo es la soja (2,5,21,22,23,24,25) y sus productos alimenticios (3,4,5,9)

La genisteína, daidzeína y gliciteína son las familias específicas que se encuentran en la soja en un 60 %, 35 % y 5 % respectivamente del total de las *isoflavonas*. La tasa de las diferentes familias y la proporción de las distintas formas dentro de una familia tienen el efecto en la bioactividad de las *isoflavonas*. La forma agliconada (sin azúcar) es la más activa biológicamente. (25,26)

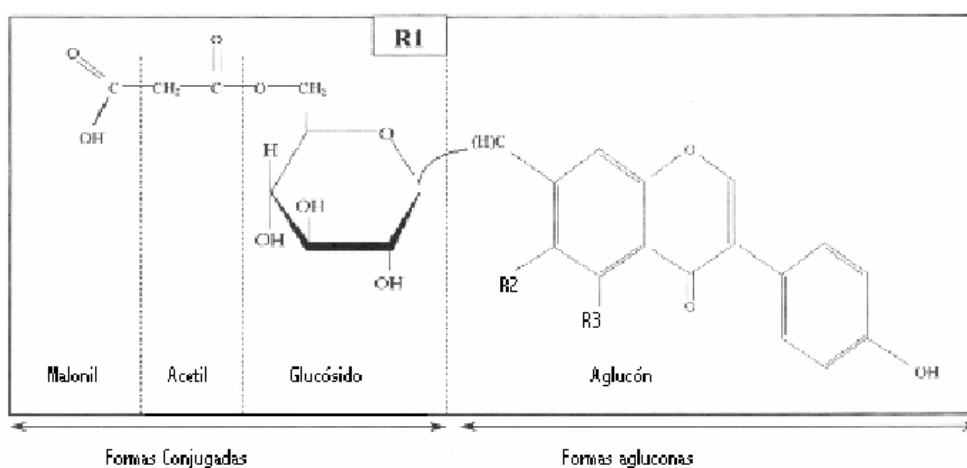


Fig.3. Estructura química de las *isoflavonas* de soja (28)

Las *isoflavonas*, herramientas del metabolismo secundario de la planta, son los principales compuestos fenolitos del grano de la soja. Aunque presentan en pequeñas cantidades en la planta (0,2 – 0,7 % de la materia seca del grano), participan con importancia en su seno: papel en el mecanismo de defensa, de interacción entre la planta y otros organismos (simbiosis). (6)

Se observa que el contenido de *isoflavonas* en la soja varia dependiendo de la variedad, condiciones de cultivo y crecimiento, año de cosecha así como tambien de la forma en la que se hayan sido procesadas. (5,6,8,25)

Alimento	Total de Isoflavonas (µg/g)	Ingesta µg mínimo	Promedio	
			máximo	porción (g)
Soja	579 – 3812	34740	228720	[60]
Queso de soja	79 – 674	10270	87620	[130]
Leche de soja	34 – 175	8500	43750	[250]
Salsa de soja	13 – 75	65	375	[5]
Lentejas verdes	73	2920	2920	[40]

TABLA 1. Contenido de *isoflavonas* en productos alimenticios. (26)

Dentro del grano las *isoflavonas* se distribuyen de diferente manera en su interior. Se hallan concentradas en el germen, menos concentradas se encuentran en los cotiledones, pero el aporte total mas importante viene de estos, ya que los cotiledones suponen el 90 % del grano, en la testa se encuentran en pequeñas concentraciones. (5, 6, 27)

Como dije anteriormente, la soja es el alimento por excelencia de mayor y mejor composición en lo que respecta a contenido de *isoflavonas*, aunque la composición de

estas varia según el producto o derivado de esta legumbre debido a los efectos de los tratamientos térmicos y de la fermentación, lo cual hará que las formas de *isoflavonas* cambien de unos alimentos a otros. (6,28) Al procesar el poroto de soja, en forma casera o industrial, aumenta la hidrólisis de las *isoflavonas* y mejora la biodisponibilidad. (6)

A continuación en la tabla se muestra el contenido y la composición en isoflavonas en diversos productos fabricados a base de soja:

Alimento	Contenido(mg/g)	Composición		
		Malonil	Glucósido	Aglucón
Tonyu	6.1-11.5	73-88 %	12-27 %	Trazas
Tofu	2.3-4.2	59-77 %	23-41 %	Trazas
Natto	1.0-6.2	27-56 %	44-73 %	Trazas
Salsa de soja	Trazas	Trazas	28-53 %	47-72 %

TABLA 2. Contenido y composición en *isoflavonas* en diversos productos derivados de la soja. (29)

CAPITULO 4

METABOLISMO DE LAS ISOFLAVONAS

¿QUE PASA DESPUES QUE LAS COMEMOS?

El efecto biológico de las *isoflavonas* depende de su forma química y el metabolismo propio de cada individuo. Las variaciones entre los diferentes sujetos depende de la hidrólisis por las bacterias intestinales, el transito intestinal, la edad del sujeto, el grupo étnico al que pertenece, drogas, ph intestinal, la dieta, presencia o no de enfermedades intestinales e inmunidad del huésped.(6)

Después de la ingestión, para la primera etapa del metabolismo de las *isoflavonas* se requiere de la hidrólisis bacteriana en el intestino, paso clave en la actividad biológica y biodisponibilidad de las mismas y como consecuencia sus efectos fisiológicos como constituyentes de la dieta (5,25,29). En animales libre de gérmenes se ha demostrado que no hay aparición de *isoflavonas* en sangre o bilis. De manera similar, el uso de antibióticos genera la no detección de estos en el cuerpo u orina.

Las *isoflavonas* absorbidas en el tracto intestinal, tanto en intestino delgado y grueso, cumplen el circuito entero hepático (5,30) y por lo tanto se transportan al hígado por la vena porta donde se conjugan predominantemente con ácido glucurónico y en menor medida con ácido sulfúrico. Las *isoflavonas* que se encuentran en la sangre y orina se encuentran básicamente en su forma conjugada.

Se afirmo anteriormente que las variaciones en la absorción y posterior utilización de las *isoflavonas* esta condicionado por diferentes factores, uno de los cuales es la dieta, en donde podríamos intervenir y así optimizar el resultado. Por

ejemplo, las bacterias intestinales transforman la *isoflavona* daidzeína en equol. El equol es bioquímicamente activo, circula en sangre, es un mejor antioxidante que la daidzeína, la *isoflavona* de la cual deriva. (25). La ingesta de altas concentraciones de hidratos de carbono, incrementan la fermentación intestinal obteniéndose como resultado una mayor biotransformación de la daidzeína y como consecuente un incremento de equol. (5,29)

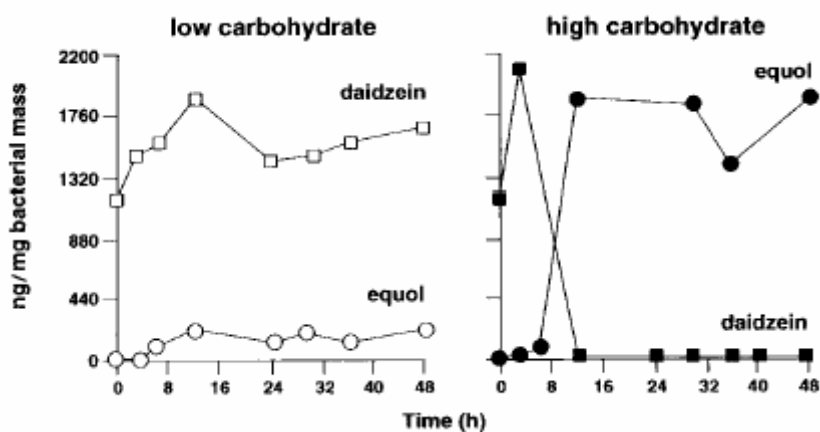


Fig. 4. Metabolismo de la daidzeína in vitro en un modelo de fermentación colónica donde se muestra la influencia de la alta concentración de hidratos de carbono en la formación de equol. (5)

Se determino que la vida media en plasma circulante de genisteína y daidzeína es de 7.9 horas en adultos, siendo el pico máximo entre 6 a 8 hs después de la administración, independientemente de la administración.(5,30,31) Como consecuencia, para maximizar la efectiva exposición a las *isoflavonas* y mantener los niveles en constantes en sangre, es necesario su consumo varias veces al día , por lo menos 2 a 3 veces por día, obteniéndose mejores resultados en lugar de consumir una dosis mayor una sola vez. (5, 29,30)

Los metabolitos de las *isoflavonas* son eliminados mayormente a través de la orina en cantidad proporcional a la ingesta. (3,4)

CAPITULO 5

LAS ISOFLAVONAS DE LA SOJA

EL TESTIGO: LA SOJA

Si bien es cierto que la soja no es el único alimento que contiene *isoflavonas*, su rol de alimento fuente es preciso ya que las otras fuentes no contienen cantidades relevantes o no son de consumo habitual en nuestra sociedad.

Los protos de soja contienen tres tipos de *isoflavonas* (20) de importancia clínica: genisteína, daidzeína y gliciteína. (25,26)

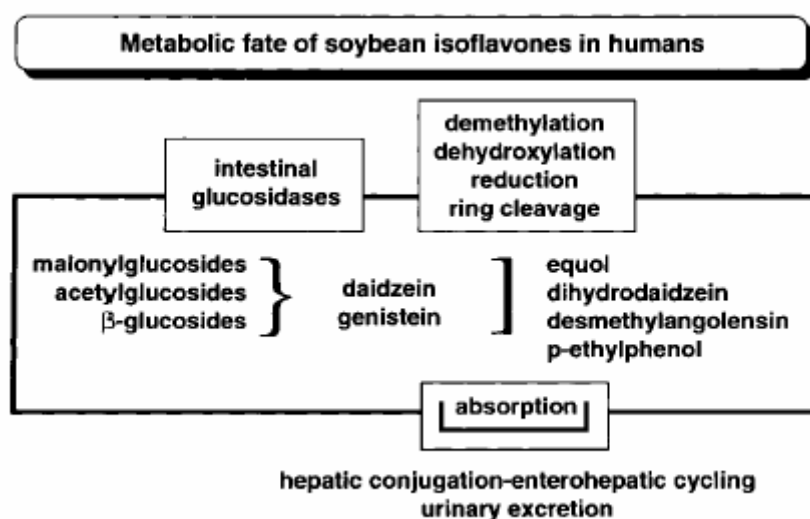


Fig. 5. Esquema donde se muestra la biotransformación en el Metabolismo de las *isoflavonas* de la soja en humanos. (5)

Varias investigaciones sugieren que las *isoflavonas* de la soja actuarían de diversas maneras: como estrógenos, como antiestrógenos, como inhibidores de enzimas promotoras de cáncer, como antioxidante, como estimuladores inmunológicos y otros efectos clínicos. (25)

Según estudios realizados se sugieren un consumo de 30 a 50 mg de *isoflavonas* al día son la dosis segura y suficiente para que ejerzan su efecto. (5,20,37,38) encontramos estas cantidades en:

Food	Serving size		Protein content <i>g/100 g</i>	Isoflavone content	
	Weight <i>g</i>	Volume		Per protein <i>mg/g protein</i>	Per serving <i>mg/serving</i>
Mature soybeans, uncooked	46.5	1/4 cup	37.0	5.1	87.8
Roasted soybeans	43	1/4 cup	35.2	5.5	83.5
Soy flour	21	1/4 cup	37.8	5.5	43.8
Textured soy protein, dry	30	1/4 cup	6.0	5.2	94.0
Green soybeans, uncooked	128	1/2 cup	16.6	3.3	70.1
Soy milk	228	1 cup	4.4	2.0	20.0
Tempeh, uncooked	114	4 oz	17.0	3.1	60.5
Tofu, uncooked	114	4 oz	15.8	2.1	38.3
Soy protein isolate, dry	28	1 oz	92.0	2.2	56.5
Soy concentrate, dry	28	1 oz	63.6	0.3	12.4

TABLA 3. Contenido de proteínas e *isoflavonas* en una selección de alimentos¹. (32,33,34,35,36)

Se mostró en la tabla anterior que el contenido de *isoflavonas* es distinto en los distintos derivados de la soja. El único subproducto derivado de la soja que no contiene *isoflavonas* es el aceite de soja. Así como la cantidad de *isoflavonas* varía de producto en producto, también varía la composición química centesimal. Esta última es importante conocerla ya que es un punto clave a la hora de recomendar su uso en las distintas patologías.

¹ Los valores contenidos en la tabla son extraídos de publicaciones de la literatura utilizada. Debería tenerse en cuenta que el contenido varía de producto en producto, según el proceso, la cosecha del poroto, el suelo de cultivo, la época del año y otros factores. A tal fin los valores son solamente ilustrativos y orientativos.



VALORACION NUTRICIONAL DEL POROTO DE SOJA (38,39,40,41)
(por 100 gramos)

- Energía : 442 kcal
- Proteínas : 35 g
- Carbohidratos: 30 g
- Fibra alimentaria : 5 g (cocida)
- Lípidos totales : 18 g
- Colesterol : 0 mg
- Sodio : 5 mg
- Potasio : 1700 mg
- Calcio : 280 mg
- Magnesio : 240 mg
- Hierro : 8 mg
- Zinc : 3 mg
- Fósforo : 580 mg
- Yodo : 6 µg
- Cobre : 406 µg
- Fluor : 130 µg
- Tiamina (B1) : 0.85 mg
- Riboflavina (B2) : 0.4 mg
- Ácido Nicotínico : 5 mg

Análisis de los datos:

Es sabido que la soja posee un elevado valor nutritivo (28).

Es una legumbre rica en proteínas a comparación de otras legumbres y estas son de más alta calidad y por lo tanto de mejor biodisponibilidad (42).

Contiene minerales como: calcio, fósforo, magnesio, zinc y potasio (valores importantes para revisar a la hora de indicarla en patologías como la renal). (32)

Tiene un contenido muy bajo en sodio. (32)

Es rica en ácidos grasos, mayoritariamente insaturados (oleico y linoleico). No contiene colesterol.

Contiene 1-5 % de lecitina.

Contiene alrededor de 0,2 – 0,3 g de *isoflavonas*.

Proviene gran cantidad de vitaminas del grupo B y las vitaminas E y K. en las semillas verdes también se encuentran vitaminas A, D y C.

Su contenido de fibra es elevado, característica importante y responsable de su baja tolerancia. Aunque estudios afirman que su correcta preparación y cocción mejoran su intolerancia intestinal.



VALORACION NUTRICIONAL DEL BROTE DE SOJA (38,39,40,41)
(por 100 gramos)

- Energía : 50 kcals
- Proteínas : 5,53 g
- Carbohidratos: 4,68 g
- Fibra alimentaria : 2,38 g
- Lípidos totales : 1,03 g

- Colesterol : 0 mg
- Sodio : 30 mg
- Potasio : 235 mg
- Calcio : 32 mg
- Magnesio : 18,5 mg
- Hierro : 0,9 mg
- Zinc : 0,96 mg
- Fósforo : 74,64 mg
- Cobre : 230 µg
- Vitamina A (Retinol) : 4 µg
- Vitamina C : 19,63 mg
- Tiamina (B1) : 0.16 mg
- Riboflavina (B2) : 0,16 mg
- Ácido Nicotínico : 1,53 mg
- Piridoxina (B6) : 0,16 mg
- Ácido fólico : 160 µg

Resulta interesante el análisis del brote de soja, ya que es aceptado en la población (si bien responde a un ritmo más estacional) y presenta un perfil nutricional distinto al poroto, por lo tanto es una opción válida.

Los brotes de soja presentan menor cantidad de calorías.

Por otra parte contiene proteínas, carbohidratos y fibra pero en importante menor cantidad.

Presenta una inferior cantidad de lípidos.

Durante el proceso de germinación de las semillas se aumenta su contenido en *isoflavonas*.

Contiene minerales, mayor contenido de sodio, peor pobre en fósforo, potasio, calcio, magnesio, hierro y otros. A pesar de ello, los minerales que posee son más aprovechables por el organismo, ya que se encuentran disueltos en el agua empleada en la hidratación de la semilla.

Son ricas en vitamina A, C, ácido nicotínico, vitamina B6 y ácido fólico.

Queda claro en lo expuesto que los alimentos fuente de isoflavonas es la soja y sus derivados.

Un estudio sobre la soja transgénica (42) se revelo que en el proceso de modificación genética se produce una perdida entre 12 y 14 % de *isoflavonas*. El contenido de *isoflavonas* no se pierde por el hervido. (2)

Tambien se afirmo que la recomendación de *isoflavonas* es de 30 a 50 mg al día (dosis segura). (5,20,37,38), esta recomendación se puede cubrir (2):

Diariamente (40 mg aprox.)	Tres veces por semana
Granos de soja (30 grs): ½ Taza tamaño té (en cocido)	Granos de soja (60 grs) 1 Taza tamaño té en cocido
Brotos de soja (100 grs): 2 Tazas tamaño té	Brotos de soja (300 grs): 2 Platos hondos
Harina de soja (30 grs): 2 Cdas. tamaño sopa	¾ Taza tamaño té
Leche de soja (200cc): 1 vaso mediano	Leche de soja (400): 2 vasos medianos
2 milanesas de soja (150)	2 milanesas de soja (150 grs)
	Tofu: 100 grs (1 porción tamaño. cassette)
	Brotos de soja de soja: 2 Tazas tamaño té

Ahora que conocemos mas de cerca de las *isoflavonas*, donde están y sabemos con que herramientas contamos y sus características; podremos comenzar a ver el rol de las *isoflavonas* en el área clínica.

CAPITULO 6

EFFECTOS CLINICOS DE LAS ISOFLAVONAS

Cuando hablamos de enfermedad renal, y mas precisamente de insuficiencia renal crónica, no podemos dejar de hablar de otras patologías concomitantes como la enfermedad cardiovascular, la hipercolesterolemia, los problemas óseos, diabetes (a veces como insulina resistencia), entre otro. Algunas como causa y otras como consecuencia, siempre íntimamente ligadas.

Cuando hablamos de *isoflavonas* y sus numerosas funciones biológicas, nos referimos al rol que cumple en algunos tipos de enfermedades crónicas tales como distintos tipos de cáncer, en la menopausia (sobre todo como paliativo de los síntomas de la misma), su intervención en la enfermedad cardiovascular, en la enfermedad renal, en los problemas óseos, en la hipercolesterolemia, su función como antioxidante, en la diabetes, en la composición corporal y hasta en la función cognitiva e inmunitaria. Vemos aquí como las *isoflavonas* y la enfermedad renal comparten muchos puntos en común.

LAS ISOFLAVONAS Y LA ENFERMEDAD RENAL

El efecto de las *isoflavonas* sobre la función renal no esta bien delineado todavía. (32) Hay evidencia de que las *isoflavonas* pueden ejercer un rol beneficioso en la enfermedad renal crónica. Estudios sugieren que el consumo de proteínas de soja, ricas en *isoflavonas* retarda el desarrollo y la progresión de la enfermedad renal. (2) Algunos de ellos fueron realizados en animales con diferentes tipos de enfermedad renal crónica

y obtuvieron como resultado que las *isoflavonas* reducen la proteinuria y las lesiones renales asociadas con el progreso de la enfermedad renal. (44)

En un estudio reciente en pacientes nefríticos, después de que los sujetos fueron sometidos a un cambio de sus dietas usuales o normales a dietas vegetarianas a base de soja por ocho semanas, el LDL colesterol y el colesterol sérico total bajaron significativamente y la excreción urinaria de proteínas (la cual esta incrementada en pacientes con insuficiencia renal crónica) se redujo significativamente, aproximadamente un tercio. (45). Sin embargo, debido a que la ingesta total de proteínas fue reducida, en cierta medida, en la dieta experimental, no fue posible concluir específicamente en este estudio que la *isoflavona* de la soja era la responsable del mejoramiento de la función renal. Sin embargo, otros datos sugieren que la proteína de soja tiene un efecto benéfico directo sobre la función renal, donde se mostró en humanos con diferentes tipos de insuficiencia renal crónica, demostraron también una reducción moderada de la proteinuria y la preservación de la función renal. (32,46,47)

Las *isoflavonas* actuarían por medio de diferentes mecanismos como la modulación del crecimiento y proliferación celular, síntesis de la matriz extracelular, inhibición de la inflamación y del estrés oxidativo. Las isoflavonas reducen la injuria renal disminuyendo las concentraciones de lipoproteínas en plasma y actuando como antioxidante reduciendo la peroxidación de lípidos. (47,48)

Se realizó un estudio sobre los efectos de la genisteína en células mesangiales in vitro. La injuria de dichas células en una patología renal puede ser iniciada por factores inmunológicos, incluyendo factores de crecimiento y citoquinas inflamatorias. Estos

contribuyen a la proliferación y al proceso inflamatorio que conducen a la esclerosis y fibrosis intersticial. (44,48,50)

	Dosis	Efectos
Genisteína	10 mg/ml	Disminuye la activación de enzimas (aminopeptidasa y 5-nucleotidasa) dependientes de Factores de crecimiento.
Genisteína	5 umol/lt	Supresión de la síntesis de ADN
Genisteína	100 umol/lt	Inhibición de la expresión del TGF-B (citoquina que actúa en la proliferación y diferenciación celular en la síntesis de la matriz extracelular)
Genisteína	200 umol/lt	Disminución de la permeabilidad vascular
Genisteína	0.1-1 y 10 umol/lt	Disminución de la proliferación celular por bloqueo de la proteinkinasa
Genisteína	10 - 30 ug/lt	Bloqueo de la IL-1 por estimulación de la PGE-2
Genisteína	25 ug /ml	Disminución de la expresión del factor de agregación plaquetaria

TABLA 4. Efectos de la genisteína sobre células mesangiales in – vitro (49)

La genisteína demostró disminuir la proliferación de las células mesangiales inhibiendo enzimas como 5-nucleotidasa y la aminopeptidasa, las cuales son dependientes de factores de crecimiento. También inhibe los mecanismos dependientes de la tirokinasa.

Se demostró además que la genisteína limita las lesiones del parénquima renal y la neovascularización por inhibición de la angiogenesis. (49)

LAS ISOFLAVONAS Y LA PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

La soja puede tener efectos sobre el riesgo de enfermedad coronaria independientemente de las propiedades hipocolesterolémicas de la proteína de soja. Los datos preliminares sugieren que las *isoflavonas*, al igual que los estrógenos, pueden ejercer efectos cardioprotectores vía efectos directos sobre los vasos coronarios y otros procesos fisiológicos involucrados en la etiología de las enfermedades coronarias. Por

ejemplo, dos estudios en humanos (50,51) demostraron que las *isoflavonas* aumentan la compliacea arterial sistémica, una medida directa de la flexibilidad de las grandes arterias centrales y un predictor independiente del riesgo de enfermedad coronaria. (52,53,54,55) Tambien, recientemente se descubrió que la genisteína aislada mejora significativamente la función endotelial (55,56). Una de las principales causas de aterosclerosis es la función endotelial disminuida. (57)

Además, varios estudios indican que la ingesta de proteína de soja reduce la oxidación del colesterol de lipoproteína de baja densidad, y comparando proteína de soja rica y pobre en *isoflavonas*, tanto los estudios en humanos, (55,58) como en animales (55,59), sugieren que las *isoflavonas* son responsables de dicho efecto. La proteína de soja rica en *isoflavonas* puede traer aparejados otros beneficios tales como la reducción de la presión sanguínea. (60,61)

Estudios demuestran que las *isoflavonas* (debido a su estructura análoga a la actividad estrogénica) presentan propiedades hipocolesterolémicas debido a que disminuyen el LDL (5,62)

A los efectos terapéuticos de las *isoflavonas* sobre la función cardiovascular deberíamos agregar la función antioxidante que cumplen las *isoflavonas*, previniendo la oxidación de los LDL por lo que se limita la formación de ateromas. (63) Otros estudios mostraron que la genisteína participa en la resistencia de la oxidación in vitro de la LDLc, convirtiéndose este ultimo en el mas potente antioxidante de las *isoflavonas* de la proteína de la soja. (55,64). En suma, en otro estudio se vio que el mecanismo responsable del efecto antitrombótico es el resultado potente de la inhibición de la

tirosin kinasa ya que esta enzima es principal en la formación del trombo y la inflamación en general. (65)

Debido a su estructura análoga de las *isoflavonas* con el estradiol, la mayoría de los estudios enfocan el efecto preventivo cardiovascular e hipocolesterolémico aplicándolo a mujeres, muchas veces menopáusicas; pero otros estudios realizados en hombre demostraron resultados similares en el efecto protector cardiovascular. (66)

En suma, estudios sugieren que los potenciales mecanismos por los cuales las *isoflavonas* de la soja podrían prevenir la aterosclerosis incluyen un efecto beneficioso en concentraciones lipídicas en plasma, efectos antioxidantes, efectos suaves anti-proliferativos y anti-migratorios en células musculares, efectos en la formación de trombos y mantenimiento de la reactividad vascular normal. (67)

LAS ISOLFAVONAS Y LA ENFERMEDAD OSEA

La genisteína es una *isoflavona* abundante en la soja y sus derivados. Se ha visto que esta isoflavona mejora los parámetros de neoformación ósea y reduce los indicadores de resorción. La mejoría en el recambio se puede objetivizar al medir la densidad mineral ósea de la cabeza del fémur y la columna vertebral, sin efectos adversos sobre el útero y las mamas. El mecanismo de acción no es del todo conocido. Estudios en animales muestran que modulan el sistema de la osteoprotegerina y su sistema de ligandos nucleares kB, y así tiene un rol crucial en la remodelación ósea.

La osteoprotegerina y su sistema de ligandos nucleares kB forman un sistema mediador complejo que regulan la resorción ósea. Las alteraciones de este sistema pueden ocasionar osteoporosis y osteopetrosis.

La osteoprotegerina, se secreta por los osteoblastos y es de la familia de los receptores de los factores de necrosis tumoral. Se liga al sistema de ligandos nucleares kB, neutralizándolo y regula negativamente la diferenciación de osteoclastos y su actividad.

La genisteína y los estrógenos estimulan la expresión de la osteoprotegerina, explicando parte de su acción beneficiosa sobre el hueso. Por lo tanto, la genisteína altera el balance del sistema osteoprotegerina / sistema de ligandos nucleares kB positivamente y mejora el recambio óseo. (68)

Otro estudio muestra que la suplementación diaria de 80 mg de *isoflavonas* mejora el contenido mineral óseo de la cadera. Los autores creen que se debe al aumento de IGF-1, promovido por las *isoflavonas*, que favorecería la actividad osteoblástica. La remodelación ósea es un proceso lento, y los efectos de una intervención se observan bien luego de 6 a 12 meses. Es probable que la prolongación del seguimiento a 2 años muestre mayores beneficios. A pesar de esto, el estudio mostró efectos beneficiosos leves, pero significativos sobre el contenido mineral óseo. (69)

Por otra parte, estudios han comparado la proteína animal con la proteína de la soja, donde se observó descenso de la excreción de calcio, este resultado debido al bajo contenido de aminoácidos sulfurados en la soja. (70)

ISOFLAVONAS Y OTROS EFECTOS IMPORTANTES RELACIONADAS CON LA ENFERMEDAD RENAL

DIABETES:

Se han presentados evidencias de que las *isoflavonas* juegan un rol beneficioso en la obesidad y la diabetes. Estudios de intervención nutricional realizados en animales y humanos sugieren que la ingesta de proteínas de soja asociada con *isoflavonas*, mejora el control de la glucosa (reduciendo la insulina en suero) y la resistencia a la insulina.

La proteína de soja también aparece como moduladora de la hiperglucemia y reduce el peso corporal, la hiperlipemia y la hiperinsulinemia, manteniendo efectos beneficiosos sobre la obesidad y la diabetes.

Si bien el mecanismo por el cual se obtienen estos resultados no está claro, parecería que las *isoflavonas* actuarían a través de varios mecanismos que modulan la secreción de insulina pancreática o a través de acciones antioxidantes. En general, las acciones celulares de las *isoflavonas* definirían sus posibles efectos beneficiosos sobre estas instancias. (71)

INMUNIDAD:

Un sistema que juega un rol importante en la enfermedad renal y toda patología, es el sistema inmunitario. Se han realizado estudios que observaron el efecto de la daidzeína en relación a la inmunidad. Se encontró que la daidzeína estimula la respuesta fagocítica de los macrófagos peritoneales y tímicos. No se postuló claramente como es que este mecanismo se sucede en el humano. (72)

CAPITULO 7

ACERCA DE LA SEGURIDAD

Durante siglos, la soja fue un componente de la dieta en muchos países. Las *isoflavonas* han sido consumidas en cantidades importantes por estas poblaciones.

Nada indica que esto haya generado riesgos para la salud humana, al contrario, estudios epidemiológicos sugieren un efecto protector de estos componentes contra enfermedades crónicas tales como enfermedad renal, cardiovascular, patologías óseas y algunos tipos de cáncer, entre otros.

Existen desacuerdos en relación a la seguridad en el consumo de soja en poblaciones pediátricas. Los niños tienen más sensibilidad a los efectos estrogénicos de las *isoflavonas*, pero no se han reportado complicaciones en poblaciones que consumen soja como parte de una dieta variada. Existen estudios que analizan los efectos de la exposición a soja en edades tempranas. Estos trabajos muestran que no hay diferencias significativas endocrinológicas en estos sujetos al llegar a la adultez.

En conclusión, estudios hechos desde una perspectiva clínica, epidemiológica, farmacológica y toxicológica, muestran que el consumo regular de IF de soja a lo largo de los años, produce beneficios para la salud, es bien tolerada y segura. (3,73)

CONCLUSION

*A través del estudio de las **isoflavonas**, el primer punto que resalta es la polarización de opiniones de los autores con respecto a sus efectos clínicos.*

Esta bien estudiado su estructura química, aunque no muy bien definido su mecanismo de acción ni claramente explicado su rol en la etiopatología de las enfermedades crónicas.

*Si bien las fuentes alimentarias están delimitadas, el contenido preciso es de difícil cuantificación, debido a los factores que la condicionan. A pesar de esto, todos los autores coinciden en que el “patrón oro” para las **isoflavonas** lo constituye la soja.*

*Queda claro, mas allá del presente trabajo, que el rol terapéutico fundamental que desarrolla las **isoflavonas**, cualquiera sea la entidad clínica, es totalmente PREVENTIVO.*

*De la revisión bibliográfica, puede afirmarse que existe consenso entre todos los autores en : la necesidad de estudiar mas exhaustivamente este compuesto y su relación con las enfermedades crónicas, a través de estudios científicos de mayor numero de pacientes y de mayor cuantía con respecto al tiempo de desarrollo del mismo; con el fin de poder aclarar todos los conceptos difusos, lábiles y poco sustentados, para así, a través de los resultados obtenidos, poder darle a las **isoflavonas**, el lugar en la dietoterapia que se merece.*

RESUMEN

Las *isoflavonas* son parte de una subclase de un grupo mayor y ubicuo de fitoquímicos (o también llamados fitoestrogenos) llamados flavonoides. Son compuestos no esteroideos, difenólicos, que poseen una estructura química similar a la que presentan los estrógenos humanos.

Existen 230 tipos de *isoflavonas*, 3 de ellas daidzeína, genisteína y gliciteína son las de mayor importancia clínica.

Las *isoflavonas* son de origen vegetal y son categorizadas como no-nutrientes, se encuentran exclusivamente en las legumbres, principalmente en el poroto de soja y sus derivados, aunque hoy en día también se las encuentra disponibles como suplementos y se utilizan como fortificador.

Se sugiere que un consumo de 30 a 50 mg de *isoflavonas* al día es la dosis segura y suficiente para el cumplimiento de su función en la salud humana.

Las *isoflavonas* cuentan con numerosos beneficiosos terapéuticos en algunas enfermedades crónicas tales como distintos tipos de cáncer, en la menopausia (sobre todo como paliativo de los síntomas de la misma), la enfermedad cardiovascular (con efectos hipocolsterolemicos y preventivo de la aterosclerosis por propiedades antioxidantes), la enfermedad renal, en los problemas óseos, en la diabetes, en la composición corporal y hasta en la función cognitiva e inmunitaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Messina, Mark. Atributos nutricionales de la soja. Parte II:Revisión de la soja y de las isoflavonas, en relación al rol potencial en la prevención y tratamiento de patologías crónicas. Columna de opinión. <http://www.ades.com.ar>
- 2- Lic. Urbietta, Liliana. Isoflavonoides. Julio 2002. <http://www.fuedin.com.ar>.
- 3- Duncan, A. Phyto-estrogens. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jun.17(2): 253 – 71
- 4- Duncan, AM; Phipps, WR, Kurzer MS. Actualidad en fitoestrogénos. Department of Human Biology and Nutritional Science, University of Guelph, Guelph, Canada (hay otro en idioma orig?)
- 5- Kenneth D.R., Setchell, Cassidy Aedin. Dietary Isoflavones: Biological Effect and Relevance to Human Health. *J.Nutr* 129 : 758S – 767S, 1999
- 6- Setchell,K.D.R., Phytoestrogens: biochemistry, physiology, and implication for health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.* 68:1333S – 1346S. 1998
- 7- Setchell, K.D.R., Adlercreutz, H. Mammalian lignans and phyto-oestrogens. Recent studies on their formation, metabolism and biological role in health and disease. In: *Role of the gut flora in toxicity and cancer.* pp. 315-345. Academic Press, London.1988
- 8- Geber,M. Le soja, trésor de vie : propriétés nutritionnelles, épidémiologie. <http://museum.agrolis.fr/>
- 9- Mendelson,C.R. Mechanism of steroid hormone action. *J. Endocrinology Physiology* 29-65. 1996
- 10- Brann, D.W., Hendry, L.B., Mahesh, V.B. Emerging diversities in the mechanism of action of steroid hormone. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 52: 113 – 133. 1995

- 11- Kuiper, G.G.J.M., Nilsson, S., Gustafsson, J.A. Characteristics and function of the novel estrogen receptor β . *Endocrinology* 142: 89 – 112. 1998
- 12- Kuiper, G.G.J.M., Carlsson B., Grandien, K., Enmark, E, Haggblad, J., Nilsson, S. Gustafsson, J.A. Comparison of the ligands binding specificity and the transcript tissue distribution of estrogen receptor alpha and beta. *Endocrinology* 138: 863 – 870. 1997
- 13- Paech, K, Webb, P., Kuiper, G.G.J., Nilsson, S., Gustafsson, J. A, Kushner, P.J., Scanlan, T.S. Differential ligand activation of estrogen receptors ER α and ER β . *Science* 277: 1508 – 1510. 1997.
- 14- Tetsuka, M., Anderson, R.A, Hillier, S.G. Distribution of messenger RNA's encoding oestrogen receptor isoform in female reproductive tissue. *J. Endocrinol.* 152: 20. 1997
- 15- Barnes, S.Ph.D., Kim, H.Ph.D. Soy isoflavones, estrogens and growth factor signaling. *The Soy Connection newsletter*, Vol 6 N° 2. 1998
- 16- Casanova, M., You, L., Gaido, K.W., Archibeque-Engle S, Janszen D.B., Heck, H.A., Developmental effects of dietary phytoestrogens in Sprague-Dawley rats and interactions of genistein and daidzein with rat estrogen receptors alpha and beta in vitro. *Toxicol. Sci* 51: 236- 44. 1999
- 17- Setchell, K.D., Brown, M.N., Desai, P., et al. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplement. *J.Nutr* 131: 1365S- 1375S. 2001
- 18- An, J., Tzagarakis-Foster, C., Scharschmidt, T.C., Lomri, N., Leitman, D.C. estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 276: 170808-14. 2001

- 19- Gescher, A., Pastorino, u., Plummer, S.M., Manson, M.M. Supression of tumor development by substances derived from the diet- mechanisms and clinical implications. Br J Pharmacol 45: 1-12. 1998
- 20- Weber, G., Shen, F., Yang, H., Prajda, N., Li, W. Regulation of signal transduction activity in normal and cancer cells. Anticancer Res 19: 3703-9.1999
- 21- Patterson, R.D. Isoflavones: New frontier in nutrition. The soy connection newsletter. Vol 6 N°2. 1998
- 22- Coward, L., Barnes, N.C., Setchell, K.D.R., Barnes, S. Genistein and daidzein, and their β - glycoside conjugates: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asia diets. J. Agric. Food Chem 41: 1961-1967. 1993
- 23- Murphy, P.A. Phytoestrogens content of processed soybean products. Food Technol. 44 : 60-64. 1992
- 24- Reinli, K, Block, G. Phytoestrogens content of food- compendium of literature values. Nutr cancer 26: 123-148. 1996
- 25- Setchell, K.D. Overview of isoflavone structure, metabolism and pharmacokinetics. Second International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. Oral Abstracts. Brussels, Belgium. 1996
- 25- Harlans, J. Cuarto simposio internacional sobre el rol de la soja en la prevencion y tratamiento de enfermedades cronicas. California. 2001 (hppt:www.ades.com.ar)
- 26- Cassidy, A., Hanley, B., Lamuela-Raventos R.M. Isoflavones, lignans and stilbenes – origins, metabolism and potencial importante to human health. Journal of the Sceince of food and agriculture 80: 1044-1062. 2000

- 27- Setchell, K.D.R., Nechemias-Zimmer,L., Cai, J., Heubi, J.E. Exposure of infants to phytoestrogens from soy infants formulas. *Lancet* 350: 23-27. 1997
- 28- Dayde, J., Lacombe, S. Variation of isoflavone content and composition in soybean seeds and related products. *Proceedins of the third international soybean processing and utilisation conference, Tukaba, Ibaraki, Japan, 55-58. 2000*
- 29- Setchell,K.D.R., Borriello, S.P., Hulme, P., Kirk, D.N., Axelson,M. Non-steroidal oestrigenes of dietary origin:possible roles in hormone dependent disease. *Am J. Clin. Nutr.* 40:569-578.1984
- 30- Setchell,K.D.R, Brown, N.M, Desai, P.B.,Zimmer-Nechimimias,L., Wolfe, B., Jakate, A.S., Creutzinger, V., Heubi, J.E. Bioavailability, disposition and dose-response effects of soy isoflavone when consumend by healthy women at physiologically typical dietary intake. *J Nutr.* 133 (4): 1027-35. 2003
- 31- Setchell, K.D.R., Nechemias-Zimmer,L., Cai, J., Heubi, J.E. The isoflavone content of infant formulas and the metabolic fate of these phytoestrogens in early life. *Am J. Clin. Nutr.* 68:1453S-1461S. 1998
- 32- Anderson, J.W., Smith, B.M., Washnock, C. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J. Clin. Nutr.* 70: 464S-74S. 1999
- 33- Brzezinski,A., Andlercruetz, H.,Shauol, E. et al. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on menopause women. *J. N. Am Menopause Soc* 4: 89-94. 1997
- 34- Kanazawa, T, Osanai, T., Zhang, X.S., et al. Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebral vascular disease. *J. Nutr* 125: 639S-46S. 1995

- 35- Wang, H., Murphy, P.A. Isoflavone content in commercial soybean foods. *J. Agric Food Chem* 42:1666-73. 1994
- 36- Franke, A.A., Custer, L.J., Cerna, C.M., Narala, K.K. Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J Agric Food Chem* 42: 1905-13. 1994
- 37- Nagata, C., Takatsuka, N., Kurisu, Y., Shimizu, H. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *J. Nutr.* 128: 209-213. 1998.
- 38- Navarro, M, Montalban, E. Soja: ¿del alimento al medicamento?. *Sociedad española. Alimentación y Nutricion Basica y Aplicada* 3 (3): 116-118. 2000
- 39- Martinez, A. J. Fundamentos teoricos- practicos de nutricion y dietética. Editorial Mc Graw Hill. Madrid. 2001
- 40- Cruz , J. A. y otros. *Tabla de composición química.* Novartis. Barcelona. 2000
- 41- “Soja”, *Enciclopedia Microsoft® Encarta® 98.* © 1993- 1997. Microsoft Corporation.
- 42- Messina, M. Atributos de la soja. Parte I. Columna de opinión. [hppt: www.ades.com.ar](http://www.ades.com.ar)
- 43- Messina, M. Legumbres y soja : Resumen de sus efectos sobre la salud. *American Journal Clinical Nutrition* 70. 1999
- 44- Velásquez, M., Batean, S. Dietary phytoestrogens: A posible role in renal disease protection. *American Journal of Kidney Disease* 5 (37): 1056-1068. 2001
- 45- D’ amico, G., Gentile, M.G., Manna, G., Cicen, R., Cofano, F, Petrini, C., Lavarda, F., Porrini, M. Effect of vegetarian diet on hyperlipemia in nephrotic síndrome. *Lancet* 339:1131-1134. 1992

- 46- Anderson, J.A., Smith B. M., Washnock, S.C. Beneficios renales y cardiovasculares del consumo de legumbres. *Am J Clin Nutr* (70 (suppl)):464s-74s. 1999
- 47- McKinney, M. La soja reduce el colesterol, mejora la función renal en los diabéticos. *European Journal of Clinical Nutrition* 12:35:05-0400. 2003
- 48- Ranich, T., Batean, S.J., Velásquez, M.T. Protective effects of dietary phytoestrogens in chronic renal disease. *J Ren Nutr* 11(4): 183-93. 2001
- 49- Fanti, P., Saeaya, B.P., Custer, L.J., Franke, A.A. Serum levels and metabolic clearance of the isoflavones genistein and daidzein in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 10(4):864-71. 1999
- 50- Nestel, P.J., Yamashita, T., Sasahara, T, et al. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 17:17:3392-8. 1997
- 51- Nestel, P.J., Pomeroy, S, Kay, S, et al. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 895-8. 1999
- 52- VanPopele, M.N., Grobee, D.E., Bots, M.L., et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *Ratherdan Study Stroke* 34:454-60. 2001
- 53- Meaume, S., Benetos, A., Henry, O.F., Rudnichi, A., Safar, M.E. Aortic pulse wave velocity predicts cardiovascular mortality in subjects > 70 years of age. *Atheroscler Thromb Vasc Biol* 21: 2046-50. 2001
- 54- Clarkson, T.B. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J. Nutr.* 132: 566S-569S. 2002

- 55- Lichtenstein, A.H. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. *J. Nutr* 128:1589-1592. 1998
- 56- Squadrito, F., Altavillas, D., Morabito, N, et al. The effect of the phytoestrogen genistein on plasma nitric oxide concentration, endothelin- 1 levels and endothelium dependent vasodilation in postmenopausal women. *Atherosclerosis* 163: 339-47. 2002
- 57- Verma, S., Anderson, T.J., Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation* 105: 546-9. 2002
- 58- Wiseman, H., O'Reilly, J.D., Adlercreutz, H, et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 72:395:400. 2000
- 59- Tsai, P-J., Huang, P-C., Effects of isoflavones containing soy protein isolate compared with fish protein on serum lipids and susceptibility of low density lipoprotein and liver lipids to in vitro oxidation in hamsters. *J Nutr Biochem* 10:631:637. 1999
- 60- Rivas, M., Garay, R.P., Escanero, J.F., Cia, P., Alda, J.O. Soy milk lowers bloods pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J Nutr* 132:1900-1902. 2002
- 61- Martin, D.S., Breitkopsf, N.P., Eyster, K.M., William, J.L. Dietary soy exerts an antihypertensive effect in spontaneously hypertensive female rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 281: R553-60. 2001
- 62- Potter, S.M., Baum, J.A., Teng, H., Stillman, Shay, N.F., Erdman, Jr J.W. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal woman. *Am J Clin Nutr* 68:1375S-1379S. 1998

- 63- Kapiotis, S., Hermann, M., Held, I., Seelos, C., Erthinger, H., Gmeiner, B.M.K. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Artheroscler Thromb Vasc Biol* 17:2868-2874. 1997
- 64- Ruiz-Larrea, M.B., Mohan, A.R., Paganga, G., Miller, N.J., Bolwell, G.P., RiceEvans, C.A. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* 26: 63-70. 1997
- 65- Wilcox, J.N., Blumenthal, B.F. Thrombotic mechanisms in atherosclerosis: potential impact of soy protein. *J. Nutr* 125. 631S-638S. 1995
- 66- Potter, S.M., Bakhit, R.M., Essex-Solie, D.L., Weingarther, K.E., Chapman, K.M., Nelson, R.A., Pradhudesai, M., Savage, W.D., Nelson, A.I., Winter, L.W., Erdman, J.W. Depression of plasma cholesterol in men by consumption of baked products containing soy protein. *Am J. Nutr.* 58:501-506. 1993
- 67- Anthony, M.S, Clarkson, B.T., Williams, J.K. Efectos de las isoflavonas de la soja en la aterosclerosis: potenciales mecanismos. *Am J Clin Nutr.* 68(suppl):1390S-3S. 1998
- 68- Crisafulli, A., Altavilla, D., Squadrito, G., et al. Effects of the phytoestrogen genistein on the circulating soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-osteoprotegerin system in early postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 89 (1):188-92. 2004
- 69- Chen, YM, Ho, S.C., Lam, S.S., Woo, J.L. 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):4740-7. 2003

- 70- Messina, M., Messina, V. Soyfood, soybean isoflavones, and bone health: a brief overview. *Journal of Renal Nutrition* 10 (2). 2000
- 71- Bhatena, S.J., Velasquez, M.T. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Nutr* 76 (6):1191-201. 2002
- 72- Messina, M. Interest in Isoflavones Continues To Increase. *The Soy Connection Newsletter* Vol 6 N°2. 1998
- 73- Munro I.C., Harwood M., Hlywka J.J., Stephen A.M., Doull, J., Flamm, W.G., Adlercreutz, H., Heart and Stroke Foundation of Canada. Soy isoflavones: a safety review *Nutr Rev.* 61(1):1-33. 2003