



## Beneficios de la soja en la salud femenina

### *Benefits of soy in women's health*

Carmen Martín Salinas<sup>1</sup> y Ana M. López-Sobaler<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. <sup>2</sup>Departamento de Nutrición y Bromatología. Grupo de Investigación VALORNUT-UCM. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid

### Resumen

Desde hace varias décadas, se ha desarrollado un gran interés por el papel de los fitoestrógenos como alternativa a la terapia hormonal sustitutiva. De hecho, numerosos estudios han determinado los efectos de las isoflavonas de soja sobre la sintomatología climatérica al reducir significativamente la frecuencia e intensidad de los sofocos. Este resultado se ha observado también sobre la salud cardiovascular.

El objetivo de este trabajo ha sido revisar los estudios publicados, principalmente ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el efecto de las isoflavonas en los síntomas climatéricos y su repercusión en la calidad de vida de la mujer, así como en otros marcadores de salud.

Tras una revisión de metaanálisis y ensayos clínicos recientes, se ha obtenido evidencia de la eficacia del consumo de isoflavonas en la reducción de los sofocos con una mejora de la calidad de vida, en la disminución del riesgo cardiovascular por optimización del perfil lipídico, y en la mejora de la densidad mineral ósea y otros marcadores de resorción ósea.

La mayoría de los autores concluyen en el efecto favorable de un consumo regular de isoflavonas de soja sobre la salud y la calidad de vida de la mujer peri y postmenopáusica.

#### Palabras clave:

Soja. Isoflavonas.  
Climaterio.  
Menopausia.

### Abstract

A great interest has been developed last decades on the role of phytoestrogens as an alternative to hormone replacement therapy. In fact, numerous studies have shown the effects of soy isoflavones on climacteric symptomatology by significantly reducing the frequency and intensity of hot flashes, as well on cardiovascular health. The aim of this paper was to review the last studies, mainly randomized controlled trials, on the effect of isoflavones on climacteric symptoms and their impact on women's quality of life, as well as on other health markers. Following a review of meta-analyses and recent clinical trials, evidence has been obtained of the efficacy of isoflavones use in reducing hot flashes, improving the quality of life, lowering the cardiovascular risk by optimizing lipid profile, and Improving bone mineral density and other markers of bone resorption. Most of the authors concluded on the favorable effect of regular consumption of soy isoflavones on the health and quality of life of peri and postmenopausal women.

#### Key words:

Soy. Isoflavons.  
Climatery.  
Menopause.

#### Correspondencia:

Carmen Martín Salinas. Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Madrid.  
Calle Arzobispo Morcillo, n.º 2. 28029 Madrid  
e-mail: [carmen.salinas@uam.es](mailto:carmen.salinas@uam.es)

## INTRODUCCIÓN

La soja (*Glycine max*) es una leguminosa que ha formado parte de la alimentación de las poblaciones asiáticas desde hace siglos, y que se ha introducido más recientemente en la dieta occidental. La soja y sus derivados son conocidas fuentes de proteína y grasas saludables, pero en las últimas décadas se le ha prestado una atención especial debido a su elevado contenido en isoflavonas y a sus efectos positivos en la salud, al asociarse a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares, cáncer de mama y de próstata, y a la disminución de sofocos en la menopausia, entre otros (1).

## COMPOSICIÓN NUTRICIONAL DE LA SOJA

En la tabla I se muestra la composición nutricional de las semillas de soja (2). Desde el punto de vista nutricional, la soja tiene un contenido medio de grasas y elevado de proteínas de buena calidad. La proteína de la soja contiene todos los aminoácidos esenciales para los adultos, y es la única proteína de origen vegetal con una calidad, valorada por la puntuación de sus aminoácidos, del 100%, equiparable a la de las proteínas de origen animal (3). Además, la puntuación de aminoácidos corregida por la digestibilidad es también la más alta entre las proteínas de origen vegetal, siendo del 78% para los granos de soja y del 86% para las bebidas de soja (3).

En cuanto a los lípidos, se encuentran principalmente como ácidos grasos mono y poliinsaturados, y casi la mitad de los ácidos grasos son ácido linoleico. Como alimento de origen vegetal que es, no contiene colesterol. Tiene un bajo contenido en hidratos de carbono y cantidades apreciables de fibra tanto soluble como insoluble (2).

Por otro lado, las semillas de soja son una buena fuente de numerosas vitaminas y minerales, como vitamina B<sub>1</sub>, K, folatos, magnesio, potasio, cobre, manganeso y fósforo (2).

## ISOFLAVONAS DE LA SOJA

La soja es rica en varios compuestos bioactivos. Entre estos se encuentran las isoflavonas, que son un tipo de polifenoles (y que tienen por lo tanto actividad antioxidante), pero que también tienen actividad como fitoestrógenos. Aunque las isoflavonas se pueden encontrar también en otros vegetales que forman parte de la dieta humana, la soja es uno de los alimentos con mayor contenido. Las semillas de soja y sus brotes se consumen tanto fermentados (en forma de salsa de soja, miso, natto...) como sin fermentar (como tofu, bebidas de soja o brotes) (4). Las isoflavonas pueden encontrarse como agliconas y β-glucósidos, que a su vez pueden estar esterificados (1). El porcentaje de agliconas en los derivados de soja no fermentados oscila del 10 al 40%, pudiendo llegar en algunos casos hasta el 60% (5), mientras

Tabla I. Composición nutricional de las semillas de soja secas

Energía y macronutrientes/100 g PC		Vitaminas/100 g PC	
Agua (g)	8,5	Vitamina C (mg)	6,0
Energía (kcal)	446	Vitamina B <sub>1</sub> (mg)	0,87
Proteínas (g)	36,5	Vitamina B <sub>2</sub> (mg)	0,87
Lípidos (g)	19,9	Niacina (mg)	1,62
AGS (g)	2,9	A. Pantoténico (mg)	0,79
AGM (g)	4,4	Vitamina B <sub>6</sub> (mg)	0,38
AGP (g)	11,3	Folatos (μg)	375
Omega-3 (g)	1,3	Vitamina B <sub>12</sub> (μg)	0
Omega-6 (g)	9,9	Colina (mg)	116
Colesterol (mg)	0	Vitamina A (μg)	1
H. de carbono (g)	30,2	Vitamina D (μg)	0
Azúcares totales (g)	7,3	Vitamina E (mg)	0,85
Fibra (g)	9,3	Vitamina K (μg)	47,0
Minerales/100 g PC			
Calcio (mg)	277	Sodio (mg)	2
Hierro (mg)	15,7	Zinc (mg)	4,9
Magnesio (mg)	280	Cobre (mg)	1,67
Fósforo (mg)	704	Manganeso (mg)	2,5
Potasio (mg)	1797	Selenio (μg)	17,8

Fuente: USDA National Nutrient Database for Standard Reference 28 (2)

que es superior en los productos fermentados (entre el 40 y el 100%) (5). Sin embargo, el contenido de isoflavonas totales en los productos fermentados, especialmente en la salsa de soja, es menor debido a la degradación microbiana (4).

El contenido medio en isoflavonas de la soja es de unos 156 mg/100 g de porción comestible (6). Las principales isoflavonas de la soja son la genisteína (50%), daidzeína (40%) y gliciteína (10%) (6). Además, la microbiota puede metabolizar la daidzeína a equol, que es un metabolito con una actividad superior a la de las isoflavonas (7).

La actividad estrogénica de las isoflavonas se debe a que su estructura química es muy similar a la de los estrógenos, y en concreto puede unirse a los receptores  $\beta$  del 17- $\beta$ -estradiol. Por esa razón, los efectos de las isoflavonas se manifiestan en los órganos en los que predominan este tipo de receptores, como son el sistema nervioso central, el hueso, la pared vascular y el tracto genitourinario (8).

Precisamente el interés por la soja en Occidente se originó tras la observación de una menor incidencia de síntomas vasomotores durante el climaterio en mujeres asiáticas, y que se atribuyó al diferente contenido en isoflavonas en la dieta entre las dos culturas: la ingesta de isoflavonas en Occidente se encuentra entre 0,1-3,3 mg/día (9-11), frente a los 8-50 mg/día en los países asiáticos, pudiendo llegar en Japón hasta 76 mg/día (10,11). Este hecho ha llevado a la realización de numerosos estudios para evaluar el papel de las isoflavonas sobre los síntomas climatéricos, así como el papel protector frente a la descalcificación ósea y la reducción de los marcadores de cardiopatía isquémica en mujeres peri y postmenopáusicas.

A continuación, se revisarán los resultados de los estudios publicados en los últimos años en cuanto al efecto del consumo regular de isoflavonas sobre los síntomas climatéricos y su repercusión en la calidad de vida de la mujer.

## ESTUDIOS QUE ANALIZAN EL EFECTO DEL CONSUMO DE SOJA SOBRE LA SALUD DE LA MUJER

En algunos estudios recientes, se concluye que las isoflavonas de la soja, cuando se ingieren habitualmente y en una cantidad correcta, producen una serie de efectos saludables (Tabla II).

**Tabla II. Efectos favorables del consumo de isoflavonas de soja**

Actúan como moduladores selectivos de los receptores estrogénicos, de modo que suplen, en parte, su función
Ayudan a aliviar y paliar los efectos que se producen durante el síndrome climatérico
Tiene acción antioxidante y disminuyen el riesgo cardiovascular
Evitan, por el efecto estrogénico, la movilización de calcio de los huesos y previenen la descalcificación ósea

Una revisión sistemática Cochrane (12) identificó seis estudios en los que se observó una reducción significativa de la frecuencia e intensidad de los sofocos y la sudoración nocturna en mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas.

Thomas et al. realizaron una revisión sistemática de 17 estudios aleatorizados y controlados publicados entre 2004 y 2011 sobre los efectos de las isoflavonas y los aminoácidos en los sofocos y otro síntoma adicional. De 5 estudios con preparados de isoflavonas de soja, disminuyeron los sofocos de forma significativa en dos; en 7 estudios con otras isoflavonas de diversos orígenes, se redujeron los sofocos de forma significativa en 6; y no se observaron resultados con los aminoácidos (13).

En una revisión sistemática Cochrane (14) se identificaron 277 artículos con resultados de ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) doble ciego publicados hasta diciembre de 2010. Se seleccionaron 19 revisiones sistemáticas y 17 metaanálisis. Se concluyó que la ingesta de isoflavonas durante un periodo de entre 6 semanas y 12 meses reduce, comparado con placebo, la frecuencia de los sofocos y la intensidad de los mismos en un 20,6 % y un 26%, respectivamente.

Algunos estudios han puesto de manifiesto la mejora en la calidad de vida tras el consumo de isoflavonas de soja. En un estudio aleatorizado, controlado y doble ciego llevado a cabo por García Martín, et al. (15), con 99 mujeres postmenopáusicas españolas, se analizaron los efectos de la intervención nutricional con un producto lácteo enriquecido con isoflavonas de soja sobre la calidad de vida y el metabolismo óseo. Se registró una mejoría en los dominios menopausia ( $p = 0,015$ ) y sintomatología vasomotora ( $p < 0,001$ ) después de 12 meses, al comparar los resultados con el grupo control. También se registró un aumento de los niveles de 25-hidroxi-vitamina D, disminución de los marcadores del metabolismo óseo, e incremento de la densidad mineral ósea estimada ( $p = 0,040$ ).

Ricci et al. (16) realizaron un metaanálisis de ECAs publicados en Medline desde enero de 1990 a diciembre de 2009, centrados en el efecto de los suplementos de isoflavonas de soja en mujeres peri y postmenopáusicas no asiáticas que no recibiesen terapia hormonal. Seleccionaron 10 ECAs con datos sobre la glucemia basal de 794 mujeres, y concluyeron que el consumo de isoflavonas no se asoció a reducciones significativas de la glucemia. Sin embargo, algunos estudios sobre los cambios en la insulina y la resistencia a la insulina en un modelo de homeostasis concluyeron que las isoflavonas de soja y la genisteína sola tenían un efecto beneficioso sobre el metabolismo de la glucosa.

En un reciente ensayo clínico abierto, aleatorizado, cruzado y controlado, llevado a cabo por Tranché et al. (17) en 90 mujeres peri y postmenopáusicas, se evidenció que la bebida de soja, ingerida durante 12 semanas, tenía un efecto significativo sobre los síntomas climatéricos (20,4%), y se redujeron en un 21,3% los síntomas y problemas urogenitales, así mejoró un 18% la calidad de vida relacionada con la salud.

Llaneza P et al. (18) llevaron a cabo un ensayo clínico de 24 meses de duración en 80 mujeres postmenopáusicas, y analizaron el efecto de la ingesta diaria de un extracto de isoflavonas de soja (grupo de intervención), frente al seguimiento de un

programa de ejercicio físico y dieta mediterránea (grupo control). Al finalizar el ensayo, en el grupo de intervención disminuyeron significativamente más que en grupo control el IMC, la masa grasa, los niveles de glucosa, insulina, HOMA-IR, TNF- $\alpha$ , y mejoraron los síntomas climatéricos y la calidad de vida relacionada con la salud. El impacto sobre los valores de glucosa, insulina y HOMA-IR fue más evidente en las mujeres obesas que tomaron isoflavonas de soja.

Asimismo, algunos estudios epidemiológicos han concluido que la proteína de soja produce una disminución significativa del colesterol total y del LDL-colesterol, además de otros marcadores de riesgo cardiovascular. Dong (19) dirigió un metaanálisis de 14 ensayos que analizaban el efecto de las isoflavonas de soja sobre la concentración de proteína C reactiva (PCR) en mujeres postmenopáusicas. Aunque el análisis no demostró una reducción significativa en la concentración de PCR debida a las isoflavonas de soja, en aquellas mujeres con concentraciones basales de PCR mayores de 2,2 mg/L, se consiguieron disminuciones significativas de la PCR de 0,70 mg/L (IC 95%: -1,17 a -0,23;  $p = 0,003$ ).

Liu et al. (20) realizaron un metaanálisis de 11 ensayos para evaluar el efecto de las isoflavonas de soja sobre la presión arterial. Se observó una disminución media de 2,5 mmHg en la presión arterial sistólica (PAS) ( $p = 0,08$ ) y de 1,5 mmHg ( $p = 0,08$ ) en la presión arterial diastólica (PAD) en las mujeres tratadas con isoflavonas de soja, comparado con el control. En las mujeres con hipertensión arterial que tomaron isoflavonas de soja la reducción fue mayor, comparado con placebo: PAS: -5,94 mmHg ( $p = 0,01$ ); PAD: -3,35 mmHg ( $p = 0,04$ ), mientras que en el subgrupo de normotensas no hubo una reducción significativa de la presión arterial. Asimismo, Yang et al. (21) realizaron un estudio prospectivo abierto, aleatorizado y comparativo en 130 mujeres postmenopáusicas sanas a las que se administraron diariamente 70 mg o 35 mg de extracto de soja durante 24 semanas. En el subgrupo de mujeres con niveles de colesterol superiores a 200 mg/dL se observó la disminución en los niveles de colesterol total en un 4,50% ( $p < 0,01$ ) y un 3,06% ( $p < 0,05$ ) en los grupos de 35 mg y 70 mg, respectivamente. También disminuyeron los niveles de LDL-colesterol en un 4,67% ( $p < 0,05$ ) y un 5,09% ( $p < 0,05$ ) respectivamente. Las isoflavonas de soja demostraron un efecto positivo significativo sobre el sistema cardiovascular y los síntomas de la menopausia.

Aunque algunos estudios muestran efectos diversos, en general las isoflavonas han demostrado sus beneficios en la conservación de la masa ósea en mujeres climatéricas. Ricci et al. (22) sugieren en una revisión sistemática, que las isoflavonas de soja no disminuyen la pérdida de densidad ósea en mujeres peri y postmenopáusicas occidentales. Sin embargo, Taku (23) evaluó los efectos de las isoflavonas sobre los marcadores desoxipiridinolina urinaria (DPD), fosfatasa alcalina ósea sérica (BAP) y osteocalcina sérica (OC) en comparación con placebo en mujeres menopáusicas. Se identificaron 3.740 artículos y se seleccionaron para el metaanálisis 10 (887 participantes), 10 (1.210 participantes) y 8 (380 participantes) ECAs sobre los efectos de la DPD, BAP y OC, respectivamente. Se concluyó que los suplementos de isoflavonas de soja en mujeres menopá-

sicas disminuyen de forma moderada el marcador de resorción ósea DPD, pero no afectan a la formación de marcadores óseos BAP y OC. En una revisión sistemática posterior (24) de estudios con isoflavonas sobre salud ósea, se sugiere que las isoflavonas de soja aumentan la densidad mineral ósea y disminuyen los marcadores de resorción ósea. Pero tiene en cuenta que el efecto sobre la densidad ósea está relacionado con la producción de equol, el estado reproductivo, el tipo de suplemento, la dosis de isoflavona y la duración de la intervención.

## CONCLUSIONES

Desde hace años, el aumento en la ingesta de productos derivados de la soja y la sospecha de la existencia de beneficios asociados a su consumo han despertado el interés por esta leguminosa, lo que ha llevado a la realización de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados que confirman estas teorías.

Es necesario destacar que, aunque muchos estudios han evaluado los efectos de las isoflavonas de soja en la menopausia, la mayoría muestran diferencias en cuanto al diseño, la duración, la fuente de soja utilizada, y en las características epidemiológicas de la población. Sin embargo, se evidencia la eficacia de las isoflavonas en la disminución de los sofocos y en la mejoría de la calidad de vida de la mujer peri y postmenopáusica, aunque con cierta disparidad en los resultados. No obstante, la disminución de la calidad de vida en las mujeres peri y postmenopáusica parece tener una relación muy directa con las características personales y socioculturales de la mujer, lo que determina la percepción y la vivencia que tiene de dicha sintomatología.

Respecto al riesgo cardiovascular, destaca una mejoría del perfil lipídico con el consumo regular de isoflavonas, unido al efecto antioxidante de dicho vegetal.

En relación con el metabolismo óseo, existen trabajos que no evidencian la utilidad de las isoflavonas en la conservación de la masa ósea, pero la mayoría de los autores coinciden en que el consumo regular de isoflavonas, especialmente la genisteína, tiene una acción protectora frente a la descalcificación ósea.

Tras la revisión realizada, se puede concluir que existe evidencia de que el consumo regular de isoflavonas de soja disminuye los sofocos asociados al síndrome climatérico y mejora la calidad de vida de la mujer peri y postmenopáusica. Respecto a otros efectos beneficiosos, son necesarios más estudios que tengan un diseño homogéneo y utilicen productos derivados de la soja con similares características.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients* 2016;8(12):pii:E754.
2. U.S. Department of Agriculture ARS. National Nutrient Database for Standard Reference (Release 28, released September 2015, slightly revised May 2016) 2015. Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/>
3. Suárez-López MM, Kizlansky A, López LB. Evaluación de la calidad de las proteínas en los alimentos calculando el score de aminoácidos corregido por digestibilidad. *Nutr Hosp* 2006;21(1):47-51.

4. Barnes S. The biochemistry, chemistry and physiology of the isoflavones in soybeans and their food products. *Lymphat Res Biol* 2010;8(1):89-98.
5. Nakamura Y, Tsuji S, Tonogai Y. Determination of the levels of isoflavonoids in soybeans and soy-derived foods and estimation of isoflavonoids in the Japanese daily intake. *J AOAC Int* 2000;83(3):635-50.
6. U.S. Department of Agriculture ARS. USDA Database for the Isoflavone Content of Selected Foods, Release 2.1. 2015 [Available from: [https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400525/Data/isoflav/Issoflav\\_R2-1.pdf](https://www.ars.usda.gov/ARUserFiles/80400525/Data/isoflav/Issoflav_R2-1.pdf)].
7. Rafii F. The role of colonic bacteria in the metabolism of the natural isoflavone daidzin to equol. *Metabolites* 2015;5(1):56-73.
8. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000;75(11):1174-84.
9. Zamora-Ros R, Knaze V, Lujan-Barroso L, Kuhnle GG, Mulligan AA, Touillard M, et al. Dietary intakes and food sources of phytoestrogens in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) 24-hour dietary recall cohort. *Eur J Clin Nutr* 2012;66(8):932-41.
10. Mortensen A, Kulling SE, Schwartz H, Rowland I, Ruefer CE, Rimbach G, et al. Analytical and compositional aspects of isoflavones in food and their biological effects. *Mol Nutr Food Res* 2009;53 Suppl 2:S266-309.
11. Esch HL, Kleider C, Scheffler A, Lehmann L. Isoflavones: Toxicological Aspects and Efficacy A2. Gupta, Ramesh C. *Nutraceuticals*. Boston: Academic Press; 2016. p. 465-87.
12. Lethaby A, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J, Brown J. Phytoestrogens for menopausal vasomotor symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2013(12):CD001395.
13. Thomas AJ, Ismail R, Taylor-Swanson L, Cray L, Schnall JG, Mitchell ES, et al. Effects of isoflavones and amino acid therapies for hot flashes and co-occurring symptoms during the menopausal transition and early postmenopause: a systematic review. *Maturitas* 2014;78(4):263-76.
14. Taku K, Melby MK, Kronenberg F, Kurzer MS, Messina M. Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2012;19(7):776-90.
15. García-Martín A, Quesada Charneco M, Álvarez Guisado A, Jiménez Moleón JJ, Fonolla Joya J, Muñoz-Torres M. Efecto de un preparado lácteo con isoflavonas de la soja sobre la calidad de vida y el metabolismo óseo en mujeres posmenopáusicas: estudio aleatorizado. *Med Clin* 2012;138(2):47-51.
16. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M, Parazzini F. Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2010;17(5):1080-6.
17. Tranche S, Brotons C, Pascual de la Piza B, Macias R, Hevia E, Marzo-Castillejo M. Impact of a soy drink on climacteric symptoms: an open-label, crossover, randomized clinical trial. *Gynecol Endocrinol* 2016;32(6):477-82.
18. Llana P, González C, Fernández-Iñarrea J, Alonso A, Díaz F, Pérez-López FR. Soy isoflavones improve insulin sensitivity without changing serum leptin among postmenopausal women. *Climacteric* 2012;15(6):611-20.
19. Dong JY, Wang P, He K, Qin LQ. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 2011;18(11):1256-62.
20. Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG, et al. Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2012;22(6):463-70.
21. Yang TS, Wang SY, Yang YC, Su CH, Lee FK, Chen SC, et al. Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012;51(2):229-35.
22. Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M, Parazzini F. Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal Western women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 2010;19(9):1609-17.
23. Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S, Ishimi Y. Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 2010;47(2):413-23.
24. Castelo-Branco C, Soveral I. Phytoestrogens and bone health at different reproductive stages. *Gynecol Endocrinol* 2013;29(8):735-43.