



Revisión

Isoflavonas de soya y evidencias sobre la protección cardiovascular

Natalia González Cañete¹ y Samuel Durán Agüero²

¹Nutricionista MSc. ²Nutricionista PhD. Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad San Sebastián. Chile.

Resumen

Las isoflavonas de soya son un grupo de compuestos bioactivos, no nutritivos, de naturaleza fenólica, no esteroide, encontrados en la soya y alimentos derivados. Comparten con otros compuestos la capacidad de unión a los receptores estrogénicos de distintas células y tejidos, por lo que pueden actuar como fitoestrógenos. El interés actual sobre ellas deriva del reconocimiento de que poblaciones asiáticas con un alto consumo presentan menor prevalencia de cáncer y enfermedades cardiovasculares, en comparación con poblaciones de países occidentales. Este beneficio cardiovascular no estaría dado sólo mediante modulación de los lípidos plasmáticos, mecanismo ampliamente estudiado. En este artículo se revisa la evidencia publicada acerca de los efectos benéficos de las isoflavonas de soya y las distintas vías de acción que beneficiarían la salud cardiovascular, mecanismos que trascienden los tradicionalmente abordados, como la modulación de los lípidos plasmáticos, y que involucran regulación de funciones a nivel celular y enzimático, en eventos como la inflamación, trombosis y progresión aterosclerótica.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1271-1282)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7047

Palabras clave: *Isoflavonas de soya. Enfermedad cardiovascular. Fitoestrógenos.*

SOYA ISOFLAVONES AND EVIDENCES ON CARDIOVASCULAR PROTECTION

Abstract

Soya isoflavones represent a group of non-nutritive, bioactive compounds, of non-steroidal phenolic nature that are present in soy bean and derived foods. They share with other compounds the capacity of binding to estrogenic receptors from different cells and tissues so that they may act as phytoestrogens. The current interest in these compounds comes from the knowledge that in Asian populations with high levels of their consumption the prevalence of cancer and cardiovascular disease is lower, as compared to the Western countries populations. This cardiovascular benefit would be the result not only of the modulation of plasma lipids, which is a widely studied mechanism. This paper reviews the published evidence about the beneficial effects of soya isoflavones and the different mechanisms of action that would benefit cardiovascular health and that surpass the mechanisms traditionally approached such as the modulation of plasma lipids, and that implicate the regulation of cellular and enzymatic functions in situations such as inflammation, thrombosis, and atherosclerotic progression.

(*Nutr Hosp.* 2014;29:1271-1282)

DOI:10.3305/nh.2014.29.6.7047

Key words: *Soya isoflavones. Cardiovascular disease. Phytoestrogens.*

Introducción

La enfermedad cardiovascular (ECV) es la principal causa de muerte en Chile¹⁻³ y en la mayoría de los países industrializados⁴.

Dentro de este contexto, el papel de la dislipidemia en la ocurrencia de fenómenos como la aterosclerosis, principal nexo conector entre las diferentes patologías consideradas dentro del espectro de ECV, fue enfatizado por numerosos estudios clínicos y experimentales⁵⁻¹⁰.

En las últimas décadas, se ha propuesto que la presencia de isoflavonas de soya en la dieta de las poblaciones asiáticas se relaciona con menor incidencia de distintos tipos de cáncer, (mama, próstata, colon) y enfermedades coronarias¹¹⁻²⁰. Inclusive, se presentó fuerte evidencia acerca de los efectos protectores de las isoflavonas sobre el cáncer de mama en la pre-menopausia²⁰.

Mujeres asiáticas postmenopáusicas que consumen una dieta alta en soya, y por consiguiente, rica en isoflavonas, presentan menor incidencia de ECV que las occidentales²¹⁻²⁴. Gran parte de los estudios en humanos, realizados en el pasado con isoflavonas, se han enfocado principalmente en los beneficios cardiovasculares que éstas tendrían a partir de su capacidad de afectar los niveles plasmáticos de colesterol, en individuos hipercolesterolémicos²⁵⁻³⁰.

El interés existente sobre las isoflavonas de soya surgió a partir de estudios epidemiológicos de larga data,

Correspondencia: Natalia González Cañete.

Nutricionista MSc.

Carrera de Nutrición y Dietética. Facultad de Ciencias de la Salud.

Universidad San Sebastián. Chile.

E-mail: natalia.gonzalez580@gmail.com

Recibido: 23-X-2013.

1.ª Revisión: 9-II-2014.

Aceptado: 4-IV-2014.

en los cuales se señaló la menor ocurrencia de ciertas patologías en los países orientales, en comparación a los occidentales^{17-19,31}. Las isoflavonas son un amplio grupo de compuestos bioactivos, no nutritivos, de estructura fenólica, no esterooidal, presentes naturalmente en numerosas especies vegetales, sobre todo en la familia de las leguminosas, destacando por su alto contenido la soya (*Glycine max*) y el trébol rojo (*Trifolium pratense*)³². La única fuente de relevancia alimentaria sería la soya, puesto que el trébol rojo es únicamente de consumo animal.

Debido al aumento continuo de la población mundial, y al incremento en la demanda por fuentes alimentarias proteicas, la producción mundial de soya continúa en crecimiento. A diferencia de otras oleaginosas, la soya es un grano rico en proteínas, del cual puede extraerse cerca de un 76% de harina y un 19% de aceite. El mercado de la harina se destina como fuente proteica para el pienso de los animales. El aceite de soya se valoriza debido a la creciente demanda del biodiesel en la Unión Europea³³.

La soya es una de las principales leguminosas producidas a nivel mundial. A partir del año 2000, tanto la producción mundial total como el área plantada se incrementó en 48 y 37% respectivamente. Estados Unidos, Brasil, Argentina y Paraguay son los cuatro mayores productores a nivel mundial. Los Estados Unidos representan un 35% de la producción mundial, y 45% de la exportación total mundial, mientras que Brasil y Argentina juntos, un 46% de la producción mundial³³. Los principales destinos de exportación son China y la Unión Europea.

Los compuestos más importantes del grupo de las isoflavonas son la genisteína (5, 7, 4'-trihidroxi-isoflavona) y la daidzeína (7, 4' dihidroxi-isoflavona). Existe una tercera, pero de escasa relevancia nutricional: la gliciteína (4', 7- dihidroxi-6-metoxiisoflavona).

Las isoflavonas de soya presentan una estructura similar a la del principal estrógeno endógeno 17- β estradiol¹⁶. Debido a esta similitud estructural, las mismas pueden unirse a los receptores estrogénicos ER α y ER β , presentes en todas las células del organismo¹, presentado, sin embargo, mayor afinidad hacia el ER β ³⁴. Debido a esta capacidad de unión a los receptores, las isoflavonas se encuentran dentro del grupo de los fitoestrógenos, pudiendo presentar funciones tanto estrogénicas como antiestrogénicas, actuando como agonistas o antagonistas a los ER¹⁵.

Metabolismo de las isoflavonas

Las isoflavonas presentes en los alimentos se encuentran inactivas biológicamente, debido que las mismas están en forma glicosilada (unidas a azúcares). Las formas glicosiladas se denominan daidzina, genistina y glicitina. Una vez ingeridas, éstas son hidrolizadas a las formas biológicamente activas, mediante las enzimas β -glucosidasas intestinales y otras enzimas del borde

en cepillo, las cuales liberan las formas agliconas de las isoflavonas (daidzeína, genisteína, gliciteína). Aparentemente las formas glicosiladas son pobremente hidrolizadas mediante las enzimas digestivas intestinales, debido a que son más hidrofílicas (polares) que las formas agliconas. Además, presentan un mayor peso molecular, lo que limitaría su absorción³⁹. Las formas agliconas pueden ser absorbidas, o continuar siendo metabolizadas a varios tipos específicos de metabolitos: la daidzeína puede ser metabolizada a equol y O-demetilangolensina, y la genisteína a p-etil fenol³⁵. La biotransformación intestinal incluye de-hidroxilación, reducción, y de-metilación. Todas son reacciones bacterianas que ocurren presumiblemente en el colon. Luego siguen pasos de glucuronidación (unión al ácido glucurónico y en menor medida al ácido sulfúrico), eventos que toman lugar en el hígado, y según ciertas investigaciones, también pueden ocurrir en la pared intestinal durante la misma absorción. Las isoflavonas llegan al hígado mediante la circulación enterohepática. Esta conjugación es catalizada en el caso de la genisteína por la UDP-glucuroniltransferasa³⁶. La eficiencia de la conjugación de las isoflavonas es alta, por lo que la cantidad de isoflavonas circulantes libres es pequeña¹⁵. La mayoría de las isoflavonas absorbidas son excretadas en forma conjugada por la orina, pero un pequeño porcentaje pasa por la circulación enterohepática, reciclándose nuevamente. Además de la orina, pueden eliminarse por la bilis³⁷. Las cantidades excretadas por orina de genisteína y daidzeína son prácticamente iguales (3-4%), sin embargo, se encuentran en distinta proporción a nivel plasmático: por ejemplo, las concentraciones de daidzeína sulfato en el plasma fueron 167% mayores que las de genisteína sulfato. Esto reflejaría diferencias en la excreción urinaria y biliar de ambas³⁸. Aún no se ha determinado uno de los factores más importantes en el metabolismo de las isoflavonas: la concentración a nivel tisular de las formas agliconas y de los conjugados de isoflavonas.

La microflora es fundamental para la metabolización y posterior efecto clínico de las isoflavonas³⁹. Se ha resaltaado su importancia a partir de algunas observaciones, como por ejemplo posterior a la administración de antibióticos, se suprime su metabolismo⁴⁰, animales sin microflora colónica no excretan los metabolitos, e inclusive niños consumidores de fórmula derivada de soya, pero sin una microflora completamente formada, no pueden formar cantidades detectables de equol^{15,41}. La forma en como estas isoflavonas se metabolizarían dependerían además de la naturaleza del alimento consumido.

Las tasas máximas de excreción urinaria encontradas luego de una única comida rica en soya, se da entre las 6-12 horas posteriores a la comida, con más del 50% de la excreción en las primeras 12 horas. La recuperación urinaria de daidzeína es mayor que la de genisteína (62 y 22% de las dosis consumidas, respectivamente), lo que refleja aparentemente la mayor biodisponibilidad de la daidzeína, y una mayor excreción fraccional de la genisteína vía biliar^{42,43}. Sin em-

bargo, a pesar de las diferencias en las cantidades observadas a nivel urinario, las cantidades a nivel plasmático son prácticamente similares. El tiempo medio para alcanzar las máximas cantidades a nivel plasmático descritas son de 8,4 y 7,4 horas, para la genisteína y daidzeína, respectivamente⁴².

Tipo de alimento consumido y presencia de isoflavonas

Los alimentos de soya tradicionalmente consumidos en Occidente, son el tofu, el miso y el tempeh, derivados del consumo de platos tradicionales orientales⁴⁴. Estos dos últimos son producidos mediante la fermentación de los porotos de soya con granos. Este proceso de fermentación condiciona aparentemente una mayor biodisponibilidad de las isoflavonas en este tipo de productos, debido a que aumenta el contenido de las formas agliconas de las isoflavonas^{45,46}. Muchas de las bacterias usadas para esta fermentación son capaces de hidrolizar los conjugados glucosídicos a los que se encuentran unidas las isoflavonas⁴⁵.

Los productos de soya de “segunda generación” son aquellos derivados de la soya, mediante proceso de extracción química, como los aislados de proteína de soya y la harina de soya. Estos productos son ingredientes muy frecuentemente usados en alimentos como hamburguesas vegetales, suplementos proteicos, y fórmulas infantiles, y como aditivos no nutritivos para mejorar las características de los alimentos procesados⁴⁷.

Sin embargo, es importante tomar en cuenta que existe una gran variabilidad en la concentración y composición de isoflavonas en los porotos de soya y alimentos derivados de la soya, en función de la especie de la semilla, factores geográficos y ambientales, y el procesamiento industrial por el cual pasaron las semillas de soya^{48,49}.

Con respecto a la influencia que podría tener el tipo de dieta ingerida sobre la biodisponibilidad de las isoflavonas, según un estudio realizado por Xu y cols, la biodisponibilidad de las isoflavonas (luego del consumo de alimentos derivados de soya), es independiente del tipo de dieta consumida (modestas variaciones en el porcentaje de macronutrientes), por lo que no se afecta según el consumo de otros alimentos durante el día⁴⁵.

Cantidades de consumo de soya en distintas poblaciones y efectos sobre las concentraciones plasmáticas de isoflavonas

Es importante considerar las cantidades de soya consumidas en los distintos países, ya que esto condiciona un mayor aporte de isoflavonas. Se estima que las cantidades de isoflavonas que se encuentran en alimentos derivados de la soya son de 0,1-1,5 mg/g de soya⁵⁰. Los efectos fisiológicos positivos se producen a partir de la ingesta de ciertas cantidades de isoflavonas⁵¹.

El consumo de proteína de soya per-cápita según datos de las Naciones Unidas, es de menos de 1 gramo/día en la mayoría de los países europeos o norteamericanos, aunque poblaciones como los vegetarianos, inmigrantes asiáticos y niños que consumen fórmula basada en soya consumen una mayor cantidad³³. Se reportó que el consumo de soya de los países asiáticos es de 20-50 g/día⁴⁴, pero esto puede variar ampliamente, dependiendo de factores generacionales (consumo de mayor cantidad de alimentos occidentalizados) zona urbana o rural, y otros factores del estilo de vida. Sin embargo, el mayor consumo tradicional de estos alimentos, condiciona un mayor aporte de isoflavonas, y por lo tanto, mayores niveles plasmáticos circulantes de las mismas. No se cuenta con estimaciones de las cantidades ingeridas de fitoestrógenos e isoflavonas en la población chilena.

Los niveles plasmáticos de isoflavonas detectadas con un consumo de aproximadamente 50 mg/día de isoflavonas (cantidades alcanzadas con una dieta tradicional asiática) fueron de 50-800 ng/mL¹⁶. En un estudio realizado por Morton y cols.⁵² se determinaron los niveles plasmáticos de isoflavonas en hombres y mujeres japoneses sanos mayores de 40 años, y se compararon los valores con una población similar del Reino Unido. Los hombres japoneses presentaron significativamente mayores concentraciones circulantes de isoflavonas que los individuos ingleses (493, 282,5 y 99,1 nmol/L vs 33,2, 17,9 y 0,57 nmol/L de genisteína, daidzeína y equol, respectivamente), al igual que las mujeres japonesas (501,9, 246,8 y 57,6 nmol/L vs 27,7, 12,5 y 2,2 nmol/L de genisteína, daidzeína y equol, respectivamente).

Debido a que el consumo de alimentos derivados de la soya es poco frecuente en poblaciones occidentales, resulta interesante conocer qué otras fuentes alimentarias existen para aportar isoflavonas. Según estudios de frecuencia de consumo realizados en poblaciones de mujeres occidentales postmenopáusicas, los principales alimentos que aportaron isoflavonas a la dieta diaria en esa población son los porotos, los guisantes, té, café y nueces⁴⁴. En cuanto a la cantidad de isoflavonas consumidas, se observó una mediana de 39 µg/día (24-57 µg) de daidzeína, y 70 µg/día (28-120 µg) de genisteína⁴⁴. Los valores de consumo promedio, tanto en hombres como en mujeres, en una cohorte de hombres y mujeres del Reino Unido, fue menor a 1 mg/día. El principal aportador de isoflavonas en su dieta fue el pan⁵³. El consumo promedio de isoflavonas que se encontró en la cohorte de mujeres postmenopáusicas en el estudio de Framingham fue menor a 0,5 mg/día⁵⁴.

Los niveles plasmáticos de isoflavonas, determinados mediante Cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC), descritos en esta población fueron de 12,2 ± 4,3 nmol/L de genisteína, y 6,9 ± 3,6 nmol/L de daidzeína⁵⁴. Debe considerarse, sin embargo, la disponibilidad alimentaria más amplia de productos de soya que se presenta en países como los Estados Unidos (tofu, miso, tempeh). Considerando a la población occidental

en general, se considera un consumo de isoflavonas < a 1 mg/día¹⁶.

El contenido de isoflavonas de otros alimentos puede encontrarse en la tabla I.

Evidencias sobre la protección cardiovascular

Funciones de las isoflavonas

Conociendo las funciones que los estrógenos despliegan en el mantenimiento de las funciones homeostáticas de varios sistemas, como el sistema cardiovascular, reproductivo, metabólico, esquelético y nervioso, estos compuestos han concentrado la atención de investigadores por su potencial preventivo y terapéutico. Desde hace décadas, se propone que la presencia de isoflavonas de soya en la dieta de las poblaciones asiáticas se relaciona con menor incidencia de distintos tipos de cáncer, (mama, próstata, colon) y enfermedades coronarias^{15,16}. La mayor parte de la atención centrada en los efectos positivos sobre la salud cardiovascular se basan en resultados provenientes de estudios clínicos que demuestran los efectos hipocolesterolémicos en individuos hipercolesterolémicos,

consumidores de proteína de soya, en quienes se encontró una reducción significativa en los niveles de colesterol total, colesterol LDL (LDL-c), y triglicéridos. Algunas de estas investigaciones abogaban por la sustitución de la proteína animal por proteína de soya para reducir los niveles de colesterol total y LDL-c. Otros estudios realizados en sujetos sanos moderadamente hipercolesterolémicos refirieron que cantidades tan pequeñas como 20 gramos de proteína de soya/día reducen significativamente los niveles de LDL-c, con una sustitución de proteína animal por proteína de soya^{25-30,55}. Sin embargo, existen otros mecanismos, además de los relacionados con la modulación de los lípidos sanguíneos, que explicarían los efectos cardioprotectores. Uno de estos mecanismos considerados es la capacidad de las isoflavonas de prevenir los eventos trombóticos, mediante la modulación de la actividad plaquetaria. A fin de comprender los efectos de las isoflavonas sobre la salud cardiovascular, se describirá a continuación de forma resumida el proceso hemostático.

Hemostasia y plaquetas

La hemostasia normal es la consecuencia de una sucesión de procesos perfectamente concatenados, que busca el cumplimiento de dos objetivos fundamentales: el mantenimiento de la sangre en estado líquido y libre de coágulos, y la formación inmediata de un tapón hemostático en un sitio de lesión vascular. El proceso patológico opuesto a la hemostasia es la trombosis, caracterizada por la formación de un trombo, secundario a una lesión vascular que no amerita tal respuesta exacerbada, lo que puede llevar a obstrucción de un vaso. Para evitar tales acontecimientos, el endotelio posee propiedades antitrombóticas, entre las que se enumeran funciones antiplaquetarias, anticoagulantes y fibrinolíticas⁵⁶. Las plaquetas, células provenientes de la médula ósea, son las principales células hemostáticas. Luego de algún tipo de lesión vascular, las plaquetas se agregan y liberan el contenido de sus gránulos. Entre los factores que provocan estos cambios se citan al ADP, colágeno, tromboxano A₂ (TxA₂) y trombina, el más potente activador plaquetario⁵⁷. Una de las principales señales desencadenantes de la activación plaquetaria es el aumento del Ca²⁺ intracelular. El fin último del aumento de Calcio intracelular es promover la respuesta rápida de las plaquetas ante la lesión vascular, mediante la liberación de los ya mencionados agentes contenidos en las granulaciones que favorecen la adhesión plaquetaria. Luego de la adhesión, el paso siguiente del proceso trombótico es la agregación plaquetaria. Este fenómeno es desencadenado por el TxA₂, metabolito derivado del ácido araquidónico (AA) de la membrana plasmática (ácido graso que proviene principalmente del consumo de carnes rojas)^{58,59}. El TxA₂ sintetizado en plaquetas por la enzima Tromboxano sintetasa mediante la vía de la ciclooxigenasa, actúa de manera autócrina y parácrina, incrementando la activación y el reclu-

Tabla I

Contenido de las isoflavonas de algunos alimentos

Alimento	Daidzeína (mg/100 g)	Genisteína (mg/100 g)
Porotos de soya	46,46	73,76
Tofu	9,0	23,0
Harina de soya ^b	71,19	96,83
Misob	16,13	24,56
Formula infantil de soya (polvo) ^b	7,23	14,76
Leche de soya ^b	4,45	6,06
Tempeh ^b	17,59	24,85
Natto ^b	21,85	29,04
Proteína de soja aislada ^a	31,0	91,0
Brócoli ^a	0,006	0,008
Repollo ^a	0,005	0,014
Coliflor ^a	0,005	0,009
Zanahorias crudas ^a	0,0016	0,0017
Manzanas o peras ^a	0,0124	Trazas
Guisantes ^a	0,0529	0,0497
Porotos y lentejas ^a	0,0137	0,408
Brotos de alfalfa ^a	0,062	0,005
Ajo ^a	0,00145	0,00208
Salvado de trigo (cereal de desayuno) ^a	0,0035	0,0069
Pan negro ^a	0,0076	0,0105
Café descafeinado ^a	0,066	0,029
Café regular ^a	0,066	0,029
Té negro ^a	0,029	0
Té verde	0,01	0,04
Cerveza ^a	0,0000646	0,0001821
Nueces ^a	0,058	0,811
Salvado de trigo ^a	0,004	0,007

a es igual a la referencia⁴⁴.

b es igual a la referencia³².

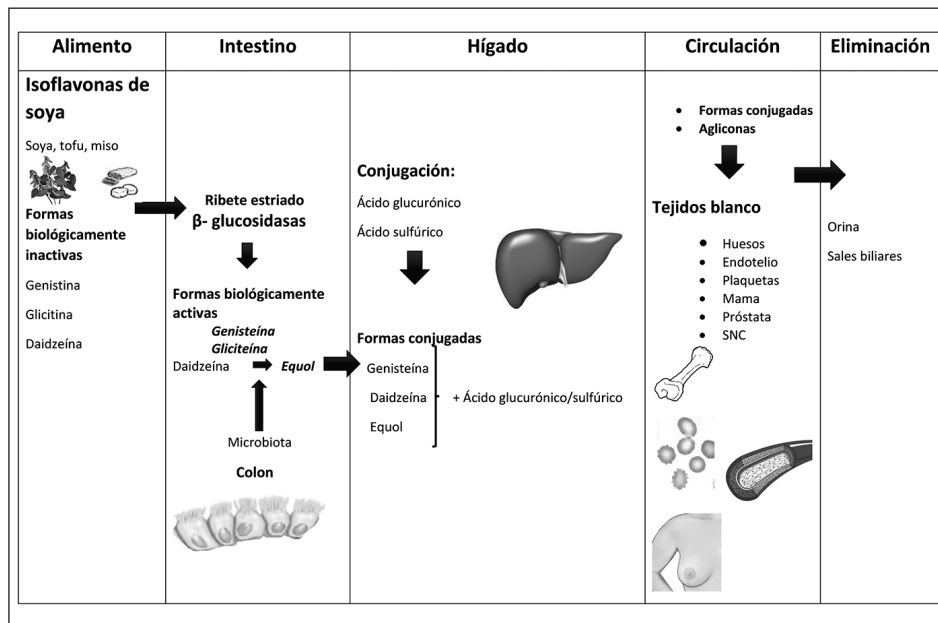


Fig. 1.—Esquema del metabolismo de las isoflavonas.

tamiento de las plaquetas aledañas, generando agregación en el sitio de lesión vascular. El TxA_2 , junto con el ADP, estimula también la vasoconstricción. Además del TxA_2 existen otros agonistas plaquetarios como epinefrina, trombina (esencial para la formación del trombo), que junto con el ADP, TxA_2 y la cascada de la coagulación, forman el tapón hemostático secundario y definitivo. De hecho, la Trombina es una importante sustancia contra la que se dirige el tratamiento anti-trombótico⁶⁰⁻⁶².

El estudio de la función plaquetaria podría ser útil para predecir la aparición de ECV en poblaciones aparentemente sanas, por lo que sería importante incluir a la actividad plaquetaria como un marcador de riesgo cardiovascular⁶³. Es conocida la asociación existente entre alteraciones de la función plaquetaria y riesgo aumentado de eventos cardiovasculares o muerte en individuos que previamente ya presentaron algún tipo de ECV⁶⁴⁻⁶⁷. Sin embargo, no se cuenta con suficientes estudios para establecer la misma asociación en personas sanas⁶⁸. Estudios que evaluaron la asociación entre la agregación plaquetaria y la incidencia de eventos cardiovasculares en individuos sanos, demostraron que la agregación plaquetaria se incrementaba con la edad, y que éste fenómeno afectaba más frecuentemente a las mujeres⁶⁹.

Función plaquetaria

Una vez descritos de manera breve los diferentes componentes de la activación y agregación plaquetaria, es interesante presentar de qué manera estos mecanismos se conectan con las acciones ejercidas por las isoflavonas relatadas por distintas investigaciones. Por ejemplo, estudios *in vitro* han demostrado que la daidzeína y genisteína pueden inhibir de forma significati-

va y dosis dependiente los pasos iniciales de la activación plaquetaria, cuando estas células eran incubadas previamente con las isoflavonas, en comparación con plaquetas control. Lo mismo se observó en estudios como el de Kazunao y cols, quienes registraron una reducción significativa de la agregación plaquetaria *in vitro* ante concentraciones de genisteína de 30 a 100 μM ⁷⁰. Estudios *in vivo*, realizados en ratones, en los cuales se había inducido oclusión trombótica de la arteria femoral, demostraron que cuando se inyectaba genisteína a los animales en concentraciones de 10 mg/kg, minutos previos a la administración de una infusión que inducía la oclusión, se prolongaba el tiempo necesario para la formación de un trombo. Tales efectos fueron similares a los producidos por la administración venosa de ácido acetilsalicílico⁷⁰. Los mecanismos que explicarían tales resultados, se deberían a efectos de las isoflavonas, sobre algunos de los pasos que ocurren durante la formación del tapón hemostático, ya sea la activación, adhesión, o agregación plaquetaria.

Basados en el hecho de que la activación plaquetaria resulta en la liberación de ADP, existe también evidencia de que ciertas isoflavonas ejercerían efectos sobre su liberación. Este hecho fue examinado en plaquetas que fueron activadas por U46619, sustancia sintética que actúa como agonista del receptor de Tromboxano A_2 (TP). La secreción de ADP fue significativamente inhibida por equol en un 76%, con una concentración de 10 $\mu M/L$. Cuando la activación plaquetaria era inducida por trombina o colágeno, el equol inhibía la liberación de ADP en un 46 y 77% respectivamente. La inhibición inducida por el equol fue similar a la provocada por ácido acetilsalicílico. Este efecto podría ser explicada por el hecho de que el equol es capaz de unirse con mayor afinidad que cualquier otro metabolito a los receptores estrogénicos, y a que puede además unirse a otro tipo de receptores celulares, como al TP, pudiendo

por lo tanto desplazar la unión de otro tipo de agonistas a este receptor, de forma dosis-dependiente, y reversible⁷¹. El bloqueo de los receptores de TxA₂ podría interferir con las señales de transducción mediadas por este receptor⁷¹.

También pueden mencionarse efectos sobre las concentraciones de calcio intracelular libre. Estudios como los de Sargeant y cols, en el cual plaquetas de sujetos sanos fueron sometidas a la incubación con genisteína por un tiempo de 2 minutos, demostraron que ante la presencia de ADP, no existía incremento en el Calcio intracelular de estas plaquetas. Podría considerarse por lo tanto que la genisteína posee actividad inhibitoria sobre la liberación de Calcio intracelular⁷².

El aumento de la fosforilación en los residuos de Tirosina de las proteínas de las plaquetas, está asociado con señales de transducción, y con la consecuente activación plaquetaria. Es posible que exista una asociación entre la fosforilación del sistema de Tirosina Quinasa y las concentraciones citosólicas intracelulares de calcio. Se ha propuesto que los altos niveles de calcio citosólico activan a la Tirosina Quinasa, conduciendo a su fosforilación, resultando en la entrada de calcio, quizás mediante un efecto directo en los canales de calcio de la membrana plasmática⁷³. La fosforilación de la tirosina, por ejemplo, se encuentra aumentada luego de la estimulación por trombina. De entre las distintas isoflavonas, la genisteína es una inhibidora específica de la proteína tirosina quinasa, por lo que podría ejercer un efecto antitrombótico mediante dicha inhibición. Precisamente este resultado surgió en el estudio de Liu Wen y cols, que analizaron los efectos de la genisteína en la agregación plaquetaria y la concentración citosólica de calcio libre en las plaquetas *in vitro*, resultando en que la genisteína, de manera dosis dependiente (concentraciones de 5 y 20 µM/L) inhibió la agregación en 52 y 73% respectivamente, reduciéndose poderosamente la agregación plaquetaria inducida por trombina. Debemos recordar que la trombina es el principal agregante plaquetario, que permite la formación del tapón hemostático secundario y definitivo. Además, la genisteína inhibió el aumento del calcio citosólico libre en las plaquetas estimuladas por trombina, también de manera dosis dependiente. Por lo tanto, la genisteína es un potente agente antiplaquetario, principalmente debido a la inhibición del influjo de calcio⁷⁴.

Guerrero y cols, considerando que la señalización y activación del receptor de TxA₂ se encuentra acompañado de la fosforilación de la Tirosina, investigaron el efecto de la genisteína en la fosforilación de la Tirosina inducida por U46619. A fin de descubrir los efectos de la señalización primaria dependiente del TxA₂ en plaquetas estimuladas, pero no bajo condiciones de agregación, emplearon altas concentraciones, tanto del agonista (5 µM) como de genisteína (100 µM). Efectivamente, la estimulación de las plaquetas por U46619 aumentó la fosforilación de la Tirosina. Cuando estas plaquetas fueron preincubadas con genisteína, se evidenció una marcada inhibición de la fosforilación de la

Tirosina Quinasa, con niveles que permanecieron similares a los hallados en plaquetas no estimuladas⁷⁵. Dicha evidencia sugiere que la genisteína, entre otros flavonoides, es capaz de inhibir los eventos de señalización mediados por el TP, ya sea mediante la inhibición de la fosforilación de la proteína Tirosina Quinasa, como por la regulación del aumento del Calcio intracelular^{72-74,76}.

Efectos antioxidantes de las isoflavonas de soya

Además de los efectos antiplaquetarios, también deben describirse los efectos antioxidantes que presentan las isoflavonas. Los antioxidantes ejercerían protección frente a la oxidación de los lípidos plasmáticos y de la pared arterial, lo que podría atenuar el desarrollo de la aterosclerosis. Varios estudios sugieren que las Especies Reactivas de Oxígeno (ROS) se encuentran involucradas en el curso del envejecimiento, cáncer y enfermedades cardiovasculares⁷⁷. La generación de radicales libres y el H₂O₂ se encuentra directamente relacionada con la activación plaquetaria⁷⁸⁻⁸⁰. Las isoflavonas integrarían este proceso inhibitorio debido a sus acciones antioxidantes. La reducida incidencia de cáncer observada en las poblaciones asiáticas tradicionalmente consumidoras de productos de soya, ha sido ligada con el potencial antioxidante de las isoflavonas, en particular con la genisteína y la daidzeína. Sin embargo, las isoflavonas naturalmente contenidas en los alimentos presentarían escasa actividad de barrido de radicales, aunque mediante varias de sus funciones biológicas podrían relacionarse indirectamente con esta actividad⁸¹. Una posible explicación para sus efectos radicaría en la formación de metabolitos más activos, derivados del metabolismo enzimático e intestinal⁸². En un estudio aislaron a partir de miso de porotos de soya la forma más oxigenada e hidroxilada de las isoflavonas, el ácido vanílico (6-hidroxi-daidzeína) y el ácido síringico (8-hidroxi-gliciteína), que exhibieron actividad de barrido, presentando una actividad antioxidante similar al α-tocoferol⁸³. La formación de metabolitos durante el proceso de fermentación por lo tanto presentaría un rol antioxidante importante cuando estos alimentos son ingeridos⁸⁴. También se podría mencionar que la actividad antioxidante sería secundaria a la sobrerregulación de enzimas antioxidantes, disminuyendo por lo tanto las concentraciones intracelulares de ROS. Esto fue lo señalado en el estudio de Kampkotter y cols.⁸¹, que evidenció una significativa acción inductora de la daidzeína sobre la actividad de la catalasa, concluyendo que las isoflavonas poseen escasa actividad antioxidante por sí solas. En el estudio llevado a cabo por los mismos investigadores se examinó el potencial antioxidante de la daidzeína sobre líneas celulares hepáticas Huh-7 y HepG2 que recibieron un tratamiento previo con esta isoflavona. La daidzeína no presentó actividad de barrido de radicales, sin embargo, incrementó de forma significativa la transcripción

génica y la actividad de la catalasa⁸⁵. Considerando la amplia evidencia existente acerca del rol antioxidante desempeñado por las isoflavonas⁸⁴ y su capacidad de neutralizar los radicales, la evidencia de que especies reactivas de oxígeno están implicadas en la estimulación de la actividad plaquetaria, sugiere que las isoflavonas podrían tener un efecto sobre la agregación, no sólo mediante los mecanismos antiplaquetarios descritos previamente sino a través una actividad antioxidante no específica, y no sólo mediante mecanismos convencionales como donadores de hidrógeno.

Competencia y reducción del número de receptores de Tromboxano A₂

El rol de las plaquetas en la formación de trombos oclusivos intracoronarios se explicaría mediante los siguientes fenómenos en pacientes clínicamente inestables: aumentada síntesis de TxA₂, intensificada sensibilidad de las plaquetas al TxA₂ y epinefrina, número aumentado de los TP plaquetarios, acrecentándose los sitios de unión para los posibles desencadenantes de la secreción, adhesión y agregación plaquetaria⁸⁶.

En un estudio realizado por Navarro-Núñez y cols, en el cual se analizó la capacidad de unión de ciertos flavonoides (entre ellos la genisteína) al TP, en presencia del [(3)H]-SQ29585, antagonista del TP. Se comprobó que la genisteína, a una concentración de 250 μ M, efectivamente compitió por los sitios de unión del TP⁸⁷. Los mismos investigadores evaluaron el rol de la genisteína con segmentos de subendotelio aórtico de conejos, para lo cual incubaron sangre de voluntarios sanos con genisteína a 200 μ M, y luego la sometieron a ensayos de perfusión sanguínea. Mientras que la perfusión de sangre que no fue tratada con genisteína resultó en la formación de un trombo plaquetario con una superficie subendotelial cubierta en un 25%, en las muestras que habían sido tratadas con genisteína el porcentaje de superficie cubierta fue significativamente reducida. También determinaron el porcentaje de superficie subendotelial cubierta por trombos de una altura superior a 5 μ m, resultando en un 77% de cobertura por trombos en el caso de la sangre control, mientras que la sangre tratada con genisteína presentaba una reducción significativa del 33%. Los efectos mencionados serían aún más relevantes que los evidenciados por otras sustancias capaces de actuar sobre el TP, como el ácido acetilsalicílico, ya que el mismo no actúa sobre la función de adhesión plaquetaria, mientras que la genisteína sí lo haría. El antagonismo realizado por la genisteína podría contrarrestar los efectos de cualquier mínima cantidad de TxA₂, siendo sus efectos superiores en este sentido a los del ácido acetilsalicílico⁸⁷.

La fosforilación de las kinasas reguladas por señales extracelulares (ERK) y de las isoformas de las MAP kinasas, han sido previamente implicadas en las señales celulares secundarias a la unión del TP con el TxA₂⁸⁸.

Las plaquetas humanas poseen varios tipos de MAP

kinasas, incluyendo a las ERK-1, ERK-2, p38-MAP, MEK 1 y MEP 2 kinasas. Los ERK son fosforilados y activados por agonistas como trombina, colágeno y los análogos del TxA₂. El estudio de Guerrero y cols, mencionado anteriormente⁷⁵ confirma que la genisteína inhibe de manera eficiente la fosforilación de los ERK 1 y 2, inducida por la estimulación de las plaquetas con trombina o U46619. Se presenta evidencia por lo tanto de que la genisteína altera los eventos de señalización subsecuentes a la unión del receptor con el TxA₂, probablemente asociado a la interferencia con la interacción entre el TxA₂ y su receptor.

El estudio de Garrido y cols.⁸⁹ presentó datos relevantes acerca del papel de las isoflavonas sobre los receptores de TxA₂. En un grupo de mujeres postmenopáusicas sanas que habían recibido suplementación de isoflavonas en dosis de 100 mg diarios durante 12 semanas, se evidenció una reducción significativa de la densidad de los TP, en comparación a mujeres que sólo habían recibido placebo. Como se mencionó anteriormente, una aumentada densidad o número de los TP en las plaquetas se relaciona con varios eventos cardiovasculares. Alterar los TP constituiría una meta indispensable para intervenciones terapéuticas, por lo que el efecto *in vivo* producido por las isoflavonas sobre el TP podría ser un mecanismo novedoso para la prevención de las enfermedades cardiovasculares.

Un importante aspecto a tener en cuenta al analizar los resultados de estudios tanto *in vitro* como *in vivo* es que no siempre se considera que la respuesta a la suplementación con isoflavonas puede variar de acuerdo al genotipo de receptores involucrados en su acción, como los ER β y la capacidad de síntesis de equol. Las concentraciones plasmáticas de equol y sus efectos clínicos varían ampliamente de manera individual, incluso cuando las cantidades de isoflavonas administradas se encuentran controladas. Esto ocurre porque el equol es un producto derivado de la biotransformación de la daidzeína por ciertas bacterias de la microflora intestinal⁴⁰. El mismo no es sintetizado por todos los individuos en respuesta al consumo de isoflavonas⁹⁰. Se estima que cerca del 20-35% de la población occidental consumidora de alimentos derivados de la soya o suplementos posee esta capacidad de síntesis⁹¹, en contraste con la capacidad de síntesis del 50-55% de los adultos asiáticos^{52,92,93}. El equol es la forma que presenta mayor actividad estrogénica⁹⁴, debido a la mayor afinidad de unión a los receptores estrogénicos⁹⁵ y en condiciones fisiológicas, las concentraciones a nivel plasmático dependerían por lo tanto de esta capacidad biotransformadora. Varios estudios experimentales realizados denotan la enorme importancia del equol, señalando que las mejores respuestas clínicas observadas se dan en aquellos individuos productores del mismo^{36,90}. Otros estudios van más allá, mencionando que independientemente de la formación o no de equol, lo importante es el genotipo de los receptores estrogénicos de tipo α , ya que la presencia de ciertos subgrupos de polimorfismos de este receptor predisponen a un

mayor beneficio con la suplementación de isoflavonas⁹⁶.

Conclusiones

Las isoflavonas de la soya han capturado gran atención debido a sus potenciales beneficios en la salud, sobre la prevención de enfermedades crónicas como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y otras.

La activación plaquetaria es un paso crítico en la patogénesis de la trombosis, evento que puede conducir a aterosclerosis o infarto cerebral o miocárdico fatal o no fatal. La prevención de tales patologías yace en el uso de agentes antiplaquetarios. El enlace entre un alto consumo de frutas, vegetales y alimentos derivados de soya y el riesgo reducido de sufrir enfermedades cardiovasculares y trombosis⁹⁷ se basaría en los efectos que las mencionadas isoflavonas tendrían sobre la función plaquetaria. En este aspecto, la genisteína y la daidzeína han demostrado poseer funciones como las de inhibir la adhesión y agregación plaquetaria mediante efectos sobre las concentraciones de calcio intracelular libre, inhibición de la fosforilación de la Tirosina Quinasa, desregulación de pasos de la señalización celular secundarios a la unión del TP con el TxA₂, sobreregulación de enzimas antioxidantes como catalasa, glutatión peroxidasa, glutatión reductasa, y superóxido dismutasa⁹⁷ con la consecuente disminución de ROS, aumento en la producción de óxido nítrico, efectos inhibitorios sobre la actividad secretoria de los gránulos plaquetarios, reducción en la formación de trombina, competencia de unión por los TP, y la capacidad de disminuir la densidad de los TP. Estas observaciones de investigaciones tanto *in vitro* como *in vivo* apoyarían la noción de que las isoflavonas resultarían beneficiosas para la salud cardiovascular.

Sin embargo, la capacidad de ejercer los mencionados efectos dependería de la capacidad de síntesis de los metabolitos intestinales, y no sólo de las isoflavonas en sí. Esto se presentaría como una limitación, considerando la variabilidad existente en cuanto a los niveles enzimáticos propicios para generar las bioconversiones necesarias para transformar estos compuestos en biológicamente activos. Mientras que los roedores, por ejemplo, son productores del equol en un 70 a 90% de los casos, en humanos se evidencia que sólo el 30% de la población es capaz de metabolizar daidzeína a equol³⁵. Permanecería poco claro entonces si la efectividad de las isoflavonas sobre la actividad plaquetaria dependería de la habilidad individual de metabolizarlas. Además, como en la mayoría de los estudios *in vitro*, debería tomarse en cuenta que muchos de los efectos positivos señalados han sido demostrados mediante el uso de concentraciones muy elevadas, que en la realidad serían poco probables de alcanzar con el consumo de alimentos. Afortunadamente, investigaciones realizadas en seres humanos, en las cuales se alcanzarían concentraciones plasmáticas menores, de

todas maneras reflejan un efecto protector, debido a la modulación no sólo de la actividad plaquetaria, sino también mediante la reducción en la liberación de marcadores inflamatorios.

A pesar de estas evidencias, debe realizarse un análisis crítico a los resultados presentados, y acotarse que en los estudios realizados, existen aspectos metodológicos que deben ser mejorados o considerados. Por ejemplo, en algunos de estas investigaciones, que buscaron demostrar efectos positivos sobre la densidad mineral ósea, el cáncer o la salud cardiovascular, puede apreciarse escasa cantidad de sujetos participantes^{40,98,99}, en ciertos casos no presentándose el cálculo del tamaño muestral⁹⁹⁻¹⁰¹, un amplio rango de edad de las personas participantes en los estudios (18-70 años)⁹⁹, a veces con tasas altas de abandono del estudio¹⁰², no diferenciándose por ejemplo estados como la pre y la postmenopausia¹⁰³, lo que podría finalmente afectar la interpretación de los resultados, aunque a su vez existen estudios que mencionan que no existe diferencia en el metabolismo de las mismas según el estado de la mujer¹⁰⁴. Además, no se considera en general al sexo como una variable determinante sobre el metabolismo de estos compuestos, siendo que según la evidencia disponible existen diferencias en los efectos clínicos encontrados según esta variable (excreción de las isoflavonas, y por lo tanto, distinto metabolismo de las mismas)^{99,105}. Por otro lado, teniendo en cuenta la distinta capacidad productora de equol según sexo⁴³, escasas investigaciones han correlacionado las cantidades de isoflavonas consumidas junto con las concentraciones plasmáticas o urinarias de equol y otros metabolitos, consecuente al consumo¹⁰⁶⁻¹⁰⁹, inclusive, no siendo determinadas en ciertos estudios observacionales¹¹⁰.

Además, muchos de los estudios realizados surgen de poblaciones asiáticas, estadounidenses o europeas¹¹¹⁻¹¹⁷, con escasas investigaciones en población latinoamericana^{71,118-120}. En los grupos estudiados, se aprecia una exposición de consumo distinta de isoflavonas: en poblaciones asiáticas el consumo se inicia desde la infancia, y por periodos prolongados^{13,121-124}, mientras que en personas occidentales, este consumo generalmente se realiza por periodos cortos de intervención, y en la edad adulta¹²⁵. Asimismo, es distinta la biodisponibilidad de la fuente alimentaria (productos fermentados vs alimentos no fermentados), y por lo tanto, los efectos aparentes¹¹. Un aspecto sumamente importante que a veces es soslayado, es la importancia que la matriz alimentaria tiene sobre la biodisponibilidad de las isoflavonas^{126,127}, utilizándose en muchos de los estudios componentes purificados, no presentes en una matriz alimentaria de consumo habitual, sino como suplementos¹²⁸⁻¹³⁰. Tampoco existe un consenso acerca de las cantidades de isoflavonas que los suplementos deben tener, ni un método oficial para el control de calidad de las isoflavonas contenidas en los mismos¹³¹. Cuando en los estudios sí se emplean alimentos, es difícil la interpretación de los resultados debido a las distintas fuentes y tipo de fitoestrógenos empleados¹⁰³. Por otro lado,

en algunos de estos estudios se utilizan cantidades bajas de isoflavonas, que no permitirían apreciar efectos clínicamente detectables, debido a las bajas cantidades plasmáticas alcanzadas en los sujetos de estudio¹³².

Finalmente, la genética es una variable no siempre considerada como de importancia al analizar los posibles efectos de estos biocompuestos⁴⁰, como por ejemplo, el genotipo de los receptores estrogénicos de tipo β^{102} . La consideración de las variables mencionadas en los estudios a futuro podrían ayudar a una mayor comprensión de los mecanismos subyacentes al consumo de isoflavonas de soya, y a los efectos que las mismas presentan sobre la salud en general.

Agradecimientos

Agradecemos al Dr. Luis Valladares Boasi por las correcciones sugeridas.

Referencias

1. MINSAL. Encuesta Nacional de Salud. 2009-2010.
2. Escobar MC. Prevención del riesgo cardiovascular: políticas chilenas. *Rev Med Clin Condes* 2012; 23 (6): 651-5.
3. MINSAL. Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles (ENT). 2011.
4. Gersh BJ, Sliwa K, Mayosi BM, Yusuf S. Novel therapeutic concepts: the epidemic of cardiovascular disease in the developing world: global implications. *Eur Heart J* 2010 Mar; 31 (6): 642-8.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (1). *N Engl J Med* 1992 Jan 23; 326 (4): 242-50.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med* 1992 Jan 30; 326 (5): 310-8.
7. Juonala M, Magnussen CG, Venn A, Dwyer T, Burns TL, Davis PH y cols. Influence of age on associations between childhood risk factors and carotid intima-media thickness in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study, the Childhood Determinants of Adult Health Study, the Bogalusa Heart Study, and the Muscatine Study for the International Childhood Cardiovascular Cohort (i3C) Consortium. *Circulation* 2010 Dec 14; 122 (24): 2514-20.
8. McGill HC, Jr., McMahan CA, Malcom GT, Oalmann MC, Strong JP. Effects of serum lipoproteins and smoking on atherosclerosis in young men and women. The PDAY Research Group. Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jan; 17 (1): 95-106.
9. Paul TK, Chen W, Srinivasan SR, He J, Berenson GS. Contrast of the impact of multiple cardiovascular risk factors on the femoral and carotid intima-media thickness in asymptomatic young adults: the Bogalusa Heart Study. *Atherosclerosis* 2011 Jun; 216 (2): 359-64.
10. Kawamoto R, Tomita H, Ohtsuka N, Inoue A, Kamitani A. Metabolic syndrome, diabetes and subclinical atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness. *J Atheroscler Thromb* 2007 Apr; 14 (2): 78-85.
11. Yamamoto S, Sobue T, Kobayashi M, Sasaki S, Tsugane S. Soy, isoflavones, and breast cancer risk in Japan. *J Natl Cancer Inst* 2003 Jun 18; 95 (12): 906-13.
12. Harris RM, Wood DM, Bottomley L, Blagg S, Owen K, Hughes PJ y cols. Phytoestrogens are potent inhibitors of estrogen sulfation: implications for breast cancer risk and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004 Apr; 89 (4): 1779-87.
13. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003 Jan; 77 (2): 171-83.
14. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 2005 Nov 20; 117 (4): 667-9.
15. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1333S-46S.
16. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999 Mar; 129 (3): 758S-67S.
17. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect* 1995 Oct; 103 (Supl. 7): 103-12.
18. Adlercreutz H. Phytoestrogens and breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2002 Dec; 83 (1-5): 113-8.
19. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002 Jun; 3 (6): 364-73.
20. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W y cols. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study. *Am J Clin Nutr* 2009 Jun; 89 (6): 1920-6.
21. Goodman-Gruen D, Kritiz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women. *J Nutr* 2001 Apr; 131 (4): 1202-6.
22. Erdman JW, Jr. AHA Science Advisory: Soy protein and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the AHA. *Circulation* 2000 Nov 14; 102 (20): 2555-9.
23. Gil-Izquierdo A, Penalvo JL, Gil JJ, Medina S, Horcajada MN, Lafay S y cols. Soy isoflavones and cardiovascular disease epidemiological, clinical and -omics perspectives. *Curr Pharm Biotechnol* 2012 Apr; 13 (5): 624-31.
24. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H y cols. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr* 2003 Sep; 133 (9): 2874-8.
25. Tonstad S, Smerud K, Hoie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins, and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am J Clin Nutr* 2002 Jul; 76 (1): 78-84.
26. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005 Feb; 81 (2): 397-408.
27. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med*. 1995 Aug 3; 333 (5): 276-82.
28. Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2007 Apr; 85 (4): 1148-56.
29. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003 Aug; 57 (8): 940-6.
30. Teixeira SR, Potter SM, Weigel R, Hannum S, Erdman JW Jr, Hasler CM. Effects of feeding 4 levels of soy protein for 3 and 6 wk on blood lipids and apolipoproteins in moderately hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 2000 May; 71 (5): 1077-84.
31. Clarkson TB, Anthony MS, Hughes CL, Jr. Estrogenic soybean isoflavones and chronic disease Risks and benefits. *Trends Endocrinol Metab* 1995 Jan-Feb; 6 (1): 11-6.
32. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol* 2010 Oct; 31 (4): 400-19.
33. Análisis estratégico para la producción de soja responsable en Brasil y Argentina. Instituto de Estudo do Comércio e Negociações Internacionais; 2011.
34. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT y cols. Interaction of estrogenic chemicals and

- phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998 Oct; 139 (10): 4252-63.
35. Cederroth CR, Nef S. Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Mol Cell Endocrinol* 2009 May 25; 304 (1-2): 30-42.
 36. Setchell KD, Brown NM, Lydeking-Olsen E. The clinical importance of the metabolite equol—a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *J Nutr* 2002 Dec; 132 (12): 3577-84.
 37. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92: Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998 Feb; 83 (2): 297-303.
 38. Shelnutt SR, Cimino CO, Wiggins PA, Ronis MJ, Badger TM. Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of a soy beverage. *Am J Clin Nutr* 2002 Sep; 76 (3): 588-94.
 39. Axelson M, Setchell KD. The excretion of lignans —evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett* 1981 Jan 26; 123 (2): 337-42.
 40. Xu X, Harris KS, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995 Sep; 125 (9): 2307-15.
 41. Cruz ML, Wong WW, Mimouni F, Hachey DL, Setchell KD, Klein PD y cols. Effects of infant nutrition on cholesterol synthesis rates. *Pediatr Res* 1994 Feb; 35 (2): 135-40.
 42. King RA, Bursill DB. Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *Am J Clin Nutr* 1998 May; 67 (5): 867-72.
 43. Lu LJ, Anderson KE. Sex and long-term soy diets affect the metabolism and excretion of soy isoflavones in humans. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1500S-4S.
 44. De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE y cols. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study(1-4). *J Nutr* 2001 Jun; 131 (6): 1826-32.
 45. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Hendrich S. Neither background diet nor type of soy food affects short-term isoflavone bioavailability in women. *J Nutr* 2000 Apr; 130 (4): 798-801.
 46. Okabe Y, Shimazu T, Tanimoto H. Higher bioavailability of isoflavones after a single ingestion of aglycone-rich fermented soybeans compared with glucoside-rich non-fermented soybeans in Japanese postmenopausal women. *J Sci Food Agric* 2011 Mar 15; 91 (4): 658-63.
 47. Barrett J. The science of soy: what do we really know? *Environmental Health Perspectives* 2006; 114 (6): 353- 8.
 48. Coward L, Smith M, Kirk M, Barnes S. Chemical modification of isoflavones in soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr* 1998 Dec; 68 (Supl. 6): 1486S-91S.
 49. Setchell KD, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT y cols. Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J Nutr* 2001 Apr; 131(Supl. 4): 1362S-75S.
 50. Xu X, Wang HJ, Murphy PA, Cook L, Hendrich S. Daidzein is a more bioavailable soy milk isoflavone than is genistein in adult women. *J Nutr* 1994 Jun; 124 (6): 825-32.
 51. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001 Feb; 73 (2): 225-31.
 52. Morton MS, Arisaka O, Miyake N, Morgan LD, Evans BA. Phytoestrogen concentrations in serum from Japanese men and women over forty years of age. *J Nutr* 2002 Oct; 132 (10): 3168-71.
 53. Mulligan AA, Welch AA, McTaggart AA, Bhaniani A, Bingham SA. Intakes and sources of soya foods and isoflavones in a UK population cohort study (EPIC-Norfolk). *Eur J Clin Nutr* 2007 Feb; 61 (2): 248-54.
 54. Frankenfeld CL, Patterson RE, Horner NK, Neuhaus ML, Skor HE, Kalhorn TF y cols. Validation of a soy food-frequency questionnaire and evaluation of correlates of plasma isoflavone concentrations in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2003 Mar; 77 (3): 674-80.
 55. Ashton EL, Dalais FS, Ball MJ. Effect of meat replacement by tofu on CHD risk factors including copper induced LDL oxidation. *J Am Coll Nutr* 2000 Nov-Dec; 19 (6): 761-7.
 56. Cotran R. Transtornos hemodinámicos, trombosis y shock. In: Interamericana MG-H, editor. *Robbins-Patología estructural y funcional* 1999. pp. 126-37.
 57. Sage SO. The Wellcome Prize Lecture. Calcium entry mechanisms in human platelets. *Exp Physiol* 1997 Sep; 82 (5): 807-23.
 58. Friesen RW, Innis SM. Dietary arachidonic acid to EPA and DHA balance is increased among Canadian pregnant women with low fish intake. *J Nutr* 2009 Dec; 139 (12): 2344-50.
 59. Tokudome Y, Imaeda N, Ikeda M, Kitagawa I, Fujiwara N, Tokudome S. Foods contributing to absolute intake and variance in intake of fat, fatty acids and cholesterol in middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 1999 Apr; 9 (2): 78-90.
 60. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, Angiolillo DJ. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol* 2011 Oct; 72 (4): 658-71.
 61. Van de Werf F. Thrombin receptor antagonists may become an important antiplatelet therapy for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010 Nov; 31 (21): 2575-6.
 62. Kalantzi KI, Tsoumani ME, Goudevenos IA, Tselepis AD. Pharmacodynamic properties of antiplatelet agents: current knowledge and future perspectives. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2012 May; 5 (3): 319-36.
 63. Yee DL, Sun CW, Bergeron AL, Dong JF, Bray PF. Aggregometry detects platelet hyperreactivity in healthy individuals. *Blood* 2005 Oct 15; 106 (8): 2723-9.
 64. Kottke-Marchant K. Importance of platelets and platelet response in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 2009 Apr; 76 (Supl. 1): S2-7.
 65. Freedman JE, Ting B, Hankin B, Loscalzo J, Keaney JF Jr, Vita JA. Impaired platelet production of nitric oxide predicts presence of acute coronary syndromes. *Circulation* 1998 Oct 13; 98 (15): 1481-6.
 66. Freedman JE, Loscalzo J. Platelet-monocyte aggregates: bridging thrombosis and inflammation. *Circulation* 2002 May 7; 105 (18): 2130-2.
 67. Yamane K, Ikeda T, Taniguchi R, Watanabe S, Kawato M, Kondo H y cols. Impact of platelet reactivity on long-term clinical outcomes and bleeding events in Japanese patients receiving antiplatelet therapy with aspirin. *J Atheroscler Thromb* 2012; 19 (12): 1142-53.
 68. Sharma G, Berger JS. Platelet activity and cardiovascular risk in apparently healthy individuals: a review of the data. *J Thromb Thrombolysis* May 12.
 69. Breddin HK, Lippold R, Bittner M, Kirchmaier CM, Krzywanek HJ, Michaelis J. Spontaneous platelet aggregation as a predictive risk factor for vascular occlusions in healthy volunteers? Results of the HAPARG Study. Haemostatic parameters as risk factors in healthy volunteers. *Atherosclerosis* 1999 May; 144 (1): 211-9.
 70. Kondo K, Suzuki Y, Ikeda Y, Umemura K. Genistein, an isoflavone included in soy, inhibits thrombotic vessel occlusion in the mouse femoral artery and in vitro platelet aggregation. *Eur J Pharmacol* 2002 Nov 22; 455 (1): 53-7.
 71. Munoz Y, Garrido A, Valladares L. Equol is more active than soy isoflavone itself to compete for binding to thromboxane A(2) receptor in human platelets. *Thromb Res* 2009 Mar; 123 (5): 740-4.
 72. Sargeant P, Farnedale RW, Sage SO. ADP- and thapsigargin-evoked Ca²⁺ entry and protein-tyrosine phosphorylation are inhibited by the tyrosine kinase inhibitors genistein and methyl-2,5-dihydroxycinnamate in fura-2-loaded human platelets. *J Biol Chem* 1993 Aug 25; 268 (24): 18151-6.
 73. Mahaut-Smith MP, Sage SO, Rink TJ. Receptor-activated single channels in intact human platelets. *J Biol Chem* 1990 Jun 25; 265 (18): 10479-83.
 74. Liu W, Song ZJ, Liang NC. Effects of genistein on aggregation and cytosolic free calcium in pig platelets. *Zhongguo Yao Li Xue Bao* 1998 Nov; 19 (6): 540-2.
 75. Guerrero JA, Lozano ML, Castillo J, Benavente-García O, Vicente V, Rivera J. Flavonoids inhibit platelet function through binding to the thromboxane A2 receptor. *J Thromb Haemost* 2005 Feb; 3 (2): 369-76.

76. Iuliano L, Pratico D, Ghiselli A, Bonavita MS, Violi F. Super-oxide dismutase triggers activation of "primed" platelets. *Arch Biochem Biophys* 1991 Aug 15; 289 (1): 180-3.
77. Thomas MJ. The role of free radicals and antioxidants. *Nutrition* 2000 Jul-Aug; 16 (7-8): 716-8.
78. Leo R, Pratico D, Iuliano L, Pulcinelli FM, Ghiselli A, Pignatelli P y cols. Platelet activation by superoxide anion and hydroxyl radicals intrinsically generated by platelets that had undergone anoxia and then reoxygenated. *Circulation* 1997 Feb 18; 95 (4): 885-91.
79. Freedman JE. Oxidative stress and platelets. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008 Mar; 28 (3): s11-6.
80. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L, Gazzaniga PP, Violi F. Hydrogen peroxide is involved in collagen-induced platelet activation. *Blood* 1998 Jan 15; 91 (2): 484-90.
81. Kampkötter A, Chovolou Y, Kulawik A, Rohrdanz E, Weber N, Proksch P y cols. Isoflavone daidzein possesses no antioxidant activities in cell-free assays but induces the antioxidant enzyme catalase. *Nutr Res* 2008 Sep; 28 (9): 620-8.
82. Rufer CE, Kulling SE. Antioxidant activity of isoflavones and their major metabolites using different in vitro assays. *J Agric Food Chem* 2006 Apr 19; 54 (8): 2926-31.
83. Hirota A, Inaba M, Chen YC, Abe N, Taki S, Yano M y cols. Isolation of 8-hydroxyglycitein and 6-hydroxydaidzein from soybean miso. *Biosci Biotechnol Biochem* 2004 Jun; 68 (6): 1372-4.
84. Goto H, Terao Y, Akai S. Synthesis of various kinds of isoflavones, isoflavanes, and biphenyl-ketones and their 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical-scavenging activities. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2009 Apr; 57 (4): 346-60.
85. Kampkötter A, Wiegand C, Timpel C, Rohrdanz E, Chovolou Y, Kahl R y cols. Increased expression of catalase in human hepatoma cells by the soy isoflavone, daidzein. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008 May; 102 (5): 437-42.
86. Dorn GW, 2nd, Liel N, Trask JL, Mais DE, Assey ME, Halushka PV. Increased platelet thromboxane A2/prostaglandin H2 receptors in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1990 Jan; 81 (1): 212-8.
87. Navarro-Nunez L, Lozano ML, Palomo M, Martinez C, Vicente V, Castillo J y cols. Apigenin inhibits platelet adhesion and thrombus formation and synergizes with aspirin in the suppression of the arachidonic acid pathway. *J Agric Food Chem* 2008 May 14; 56 (9): 2970-6.
88. Huang JS, Ramamurthy SK, Lin X, Le Breton GC. Cell signalling through thromboxane A2 receptors. *Cell Signal* 2004 May; 16 (5): 521-33.
89. Garrido A. Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women. *Maturnitas* 2006; 54: 270-6.
90. Jackson RL, Greiwe JS, Schwen RJ. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor beta agonist. *Nutr Rev* 2011 Aug; 69 (8): 432-48.
91. Setchell KD, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D y cols. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor beta, is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005 May; 81 (5): 1072-9.
92. Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, Takahashi T, Miura T, Arai Y y cols. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako). *J Nutr* 1998 Oct; 128 (10): 1710-5.
93. Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H y cols. Comparison of isoflavones among dietary intake, plasma concentration and urinary excretion for accurate estimation of phytoestrogen intake. *J Epidemiol* 2000 Mar; 10 (2): 127-35.
94. Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: exploring the relevance to human health. *Exp Biol Med (Maywood)* 2005 Mar; 230 (3): 155-70.
95. Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS y cols. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. *Bioorg Med Chem* 2004 Mar 15; 12 (6): 1559-67.
96. Vafeiadou K, Hall WL, Williams CM. Does genotype and equol-production status affect response to isoflavones? Data from a pan-European study on the effects of isoflavones on cardiovascular risk markers in post-menopausal women. *Proc Nutr Soc* 2006 Feb; 65 (1): 106-15.
97. Kris-Etherton PM, Hecker KD, Bonanome A, Coval SM, Binkoski AE, Hilpert KF y cols. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002 Dec 30; 113 (Supl. 9B): 71S-88S.
98. Harkness LS, Fiedler K, Sehgal AR, Oravec D, Lerner E. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J Womens Health (Larchmt)* 2004 Nov; 13 (9): 1000-7.
99. Kang HB, Zhang YF, Yang JD, Lu KL. Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13 (3): 995-8.
100. Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Phipps WR, Kurzer MS. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000 Jun; 9 (6): 581-6.
101. Villa P, Costantini B, Suriano R, Perri C, Macri F, Ricciardi L y cols. The differential effect of the phytoestrogen genistein on cardiovascular risk factors in postmenopausal women: relationship with the metabolic status. *J Clin Endocrinol Metab* 2009 Feb; 94 (2): 552-8.
102. Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T, Logsdon SM, Smith LM. Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women—a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause* 2009 Mar-Apr; 16 (2): 320-8.
103. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR y cols. 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* 2000 Aug; 72 (2): 395-400.
104. Setchell KD, Brown NM, Desai PB, Zimmer-Nechimias L, Wolfe B, Jakate AS y cols. Bioavailability, disposition, and dose-response effects of soy isoflavones when consumed by healthy women at physiologically typical dietary intakes. *J Nutr* 2003 Apr; 133 (4): 1027-35.
105. Ahn-Jarvis J, Clinton SK, Riedl KM, Vodovotz Y, Schwartz SJ. Impact of food matrix on isoflavone metabolism and cardiovascular biomarkers in adults with hypercholesterolemia. *Food Funct* 2012 Oct; 3 (10): 1051-8.
106. Bunout D, Barrera G, Leiva L, Gattas V, de la Maza MP, Haschke F y cols. Effect of a nutritional supplementation on bone health in Chilean elderly subjects with femoral osteoporosis. *J Am Coll Nutr* 2006 Jun; 25 (3): 170-7.
107. Wu J, Oka J, Higuchi M, Tabata I, Toda T, Fujioka M y cols. Cooperative effects of isoflavones and exercise on bone and lipid metabolism in postmenopausal Japanese women: a randomized placebo-controlled trial. *Metabolism* 2006 Apr; 55 (4): 423-33.
108. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A y cols. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009 Jul; 90 (1): 234-42.
109. Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A, Branca F. Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 2008 Mar; 87 (3): 761-70.
110. van der Schouw YT, Kreijkamp-Kaspers S, Peeters PH, Keinan-Boker L, Rimm EB, Grobbee DE. Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women. *Circulation* 2005 Feb 1; 111 (4): 465-71.
111. Pan A, Franco OH, Ye J, Demark-Wahnefried W, Ye X, Yu Z y cols. Soy protein intake has sex-specific effects on the risk of

- metabolic syndrome in middle-aged and elderly Chinese. *J Nutr* 2008 Dec; 138 (12): 2413-21.
112. Pusparini, Dharma R, Suyatna FD, Mansyur M, Hidajat A. Effect of soy isoflavone supplementation on vascular endothelial function and oxidative stress in postmenopausal women: a community randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (3): 357-64.
 113. Sapbamrer R, Visavarungroj N, Suttajit M. Effects of dietary traditional fermented soybean on reproductive hormones, lipids, and glucose among postmenopausal women in northern Thailand. *Asia Pac J Clin Nutr* 2013; 22 (2): 222-8.
 114. Yang G, Shu XO, Chow WH, Zhang X, Li HL, Ji BT y cols. Soy food intake and risk of lung cancer: evidence from the Shanghai Women's Health Study and a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2012 Nov 15; 176 (10): 846-55.
 115. Zhang X, Gao YT, Yang G, Li H, Cai Q, Xiang YB y cols. Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 2012 Oct; 41 (5): 1367-75.
 116. Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML y cols. Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women. *Am J Clin Nutr* 2012 Jul; 96 (1): 123-32.
 117. Gold EB, Leung K, Crawford SL, Huang MH, Waetjen LE, Greendale GA. Phytoestrogen and fiber intakes in relation to incident vasomotor symptoms: results from the Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2013 Mar; 20 (3): 305-14.
 118. García-Martín A, Avilés-Pérez M, Quesada M, Giménez J. Cambios en marcadores del metabolismo óseo y parámetros ultrasonicos en mujeres postmenopáusicas inducidos por isoflavonas de soja. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011; 3 (4): 141-6.
 119. Lopes de Sousa R, Gouveia R, Formiga M, Soares E, Ribeiro de Moraes J. Ensaio clínico placebo-controlado com isoflavonas da soja para sintomas depressivos em mulheres no climatério. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006; 28 (2): 91-100.
 120. Borges A, Salazar V. Efecto de las Isoflavonas de soya en el control de los síntomas perimenopáusicos. *Med Interna* 2008; 25 (2): 111-27.
 121. Chan SG, Ho SC, Kreiger N, Darlington G, So KF, Chong PY. Dietary sources and determinants of soy isoflavone intake among midlife Chinese Women in Hong Kong. *J Nutr* 2007 Nov; 137 (11): 2451-5.
 122. Dong JY, Qin LQ. Soy isoflavones consumption and risk of breast cancer incidence or recurrence: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat* 2011 Jan; 125 (2): 315-23.
 123. Maskarinec G. The human mammary gland as a target for isoflavones: how does the relation vary in individuals with different ethnicity? *Planta Med* 2013 May; 79 (7): 554-61.
 124. Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang YB, Zhang X, Li HL y cols. Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women. *J Acad Nutr Diet* 2012 Jul; 112 (7): 996-1004, e1-4.
 125. Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW y cols. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Jul 7; 292 (1): 65-74.
 126. Crouse JR, 3rd, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolsins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999 Sep 27; 159 (17): 2070-6.
 127. Ahn-Jarvis JH, Riedl KM, Schwartz SJ, Vodovotz Y. Design and selection of soy breads used for evaluating isoflavone bioavailability in clinical trials. *J Agric Food Chem* 2013 Mar 27; 61 (12): 3111-20.
 128. Tousen Y, Uehara M, Abe F, Kimira Y, Ishimi Y. Effects of short-term fructooligosaccharide intake on equol production in Japanese postmenopausal women consuming soy isoflavone supplements: a pilot study. *Nutr J* 2013; 12: 127.
 129. Wong WW, Taylor AA, Smith EO, Barnes S, Hachey DL. Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women. *Am J Clin Nutr* 2012 Jun; 95 (6): 1487-94.
 130. Hodis HN, Mack WJ, Kono N, Azen SP, Shoupe D, Hwang-Levine J y cols. Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Stroke* 2011 Nov; 42 (11): 3168-75.
 131. César I, Castro F, Duarte C. Determinação de daidzeína, genisteína e gliciteína em cápsulas de isoflavonas por cromatografia em camada delgada (CCD) e cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). *Rev Bras Farmacogn* 2007; 17 (4): 616-25.
 132. Watanabe S, Uesugi S, Kikuchi Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. *Biomed Pharmacother* 2002 Aug; 56 (6): 302-12.