



LOS ALIMENTOS DE SOYA OFRECEN BENEFICIOS PARA LA SALUD PARA TODOS LOS CONSUMIDORES, PERO LOS ESTUDIOS INDICAN QUE LAS MUJERES POSMENOPÁUSICAS PUEDEN OBTENER BENEFICIOS ESPECIALES. ESTA HOJA DE DATOS ABORDA TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN RECIENTES ACERCA DE LOS BENEFICIOS Y LA SEGURIDAD DE LA SOYA PARA LAS MUJERES, ABARCANDO DESDE LAS ENFERMEDADES CARDÍACAS HASTA LOS SOFOCOS.

INTRODUCCIÓN

Los alimentos de soya tradicionales, como el tofu y el miso, se han utilizado en muchos países del Este Asiático de manera generalizada durante siglos. También en los países de Occidente los individuos preocupados por llevar una dieta saludable los llevan consumiendo desde hace ya varias décadas. En los últimos años, debido a sus supuestos beneficios para la salud, un mayor número de personas no asiáticas han incorporado la soya a sus dietas. Los alimentos de soya resultan particularmente atractivos para las mujeres posmenopáusicas ya que constituyen fuentes únicas ricas en isoflavonas, un tipo de fitoestrógeno.

Las isoflavonas muestran efectos similares a los del estrógeno bajo determinadas condiciones experimentales, postulándose que reducen el riesgo de cardiopatía coronaria (CHD),¹ osteoporosis² y ciertos tipos de cáncer,³ y que alivian los sofocos relacionados con la menopausia.⁴ En consecuencia, muchas mujeres consideran los alimentos de soya como alternativas naturales a la terapia hormonal convencional. Las mujeres que siguen terapias alternativas expresan el deseo de poder controlar sus síntomas y el modo en que su menopausia es tratada.⁵

No resulta sorprendente, por lo tanto, que el interés en las terapias alternativas haya aumentado después de la publicación de los

resultados del ensayo de la Iniciativa de Salud de las Mujeres (WHI, en inglés) en 2002, la cual demostró que el riesgo del uso de una terapia hormonal combinada a largo plazo (es decir, estrógeno más progestina) era mayor que los beneficios.⁶ En 2010, datos obtenidos a partir del seguimiento del ensayo WHI durante 11 años determinó que la terapia hormonal combinada aumenta no sólo el riesgo de cáncer de mama sino también la mortalidad a causa del cáncer de mama.⁷ En rigor, muchos años después de haber descontinuado esta terapia, el riesgo de cáncer de mama continúa siendo considerablemente alto.⁸

Sin embargo, las isoflavonas no están libres de controversia. Sus efectos similares a los del estrógeno han dado lugar a cierta inquietud acerca de que los componentes de la soya poseen algunas de las mismas propiedades no deseables que la terapia hormonal. El mayor debate gira en torno a si los alimentos de soya –debido a su contenido de isoflavonas– están contraindicados para las mujeres con cáncer de mama o que tienen un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad.⁹ Tal y como se señaló, la evidencia indica no sólo que las isoflavonas son seguras para las mujeres con cáncer de mama sino, además, potencialmente beneficiosas.

INFORMACIÓN GENERAL SOBRE LAS ISOFLAVONAS

Las isoflavonas tienen una distribución limitada por naturaleza a tal punto que las dietas que no incluyen alimentos de soya están prácticamente desprovistas de estos componentes.¹⁰ Mientras la ingesta promedio de isoflavonas entre los adultos mayores oscila entre casi 30-50mg/d en ciudades de Japón y China como Shangai,¹¹ el consumo es inferior a 3mg/d en Estados Unidos, Canadá y Europa.¹²⁻¹⁸ Más específicamente, según un análisis reciente que, para estimar la ingesta, utilizó la base de datos sobre isoflavonas del Departamento de Agricultura de Estados Unidos y datos de una dieta de 24 horas con método recordatorio de la III Encuesta Nacional sobre Salud y Nutrición, los estadounidenses ingieren sólo 2.35mg de isoflavonas al día.¹⁸

Las isoflavonas se producen en los frijoles de soya a modo de glucósidos,¹⁹ pero al momento de la digestión el azúcar es hidrolizada permitiendo así la absorción.²⁰ En el caso de los alimentos de soya fermentados como el miso, tempeh y natto, la hidrólisis bacteriana hace posible que se produzcan cantidades importantes de isoflavonas a modo de agliconas. Los tres tipos de isoflavonas -genisteína, daidzeína y gliciteína y sus respectivos glucósidos- representan aproximadamente 50, 40 y 10%, respectivamente, del contenido total de isoflavonas en la soya.¹⁹

Cada gramo de proteína de soya en los frijoles de soya y los alimentos de soya asiáticos tradicionales se asocia con aproximadamente 3.5mg de isoflavonas.¹¹ En este documento, las cantidades de isoflavonas



están expresadas en pesos equivalentes en aglicona. Por lo tanto, una porción de un alimento de soya tradicional, como 3 a 4 onzas de tofu o una taza de leche de soya, aporta cerca de 25mg de isoflavonas.

La proteína de soya se añade a una amplia variedad de alimentos de consumo habitual en Estados Unidos. Sin embargo, la exposición a las isoflavonas de estos alimentos es prácticamente imperceptible por dos razones. En primer lugar, la cantidad de proteína de soya presente en estos alimentos es bastante baja debido a que se añade con fines funcionales (no nutricionales) como blanqueamiento, retención de la humedad, inhibición de la oxidación y mejora de la textura. En segundo lugar, la concentración de isoflavonas de la proteína de soya utilizada de este modo generalmente es bastante baja respecto a los alimentos de soya tradicionales. El coeficiente entre isoflavonas y proteína observado anteriormente en el caso de los alimentos de soya tradicionales no se aplica a la mayoría de las formas de soya altamente refinadas.

Las isoflavonas son compuestos difenólicos con una estructura química similar a la del estrógeno hormonal que les permite adherirse a ambos receptores de estrógeno (ER, en inglés) – ER α y ER β .^{21, 22} Por esta razón, son capaces de ejercer efectos similares a los del estrógeno bajo determinadas condiciones experimentales y, por lo tanto, se suele hacer referencia a ellos como fitoestrógenos. Su afinidad relativa a la adhesión es inferior a la del estrógeno (17 β -estradiol), pero los niveles circulantes de isoflavonas en quienes consumen alimentos de soya es de aproximadamente tres órdenes de magnitud superior a los niveles de estrógeno.²³ No obstante, mientras el estrógeno se adhiere y transactiva los receptores ER α y ER β de igual modo, las isoflavonas preferentemente se adhieren y transactivan el ER α .²⁴⁻²⁷ Esta diferencia en la adhesión y transactivación entre las isoflavonas y el estrógeno es importante debido a que ambos receptores de estrógeno tienen una distribución tisular distinta y, cuando se activan, pueden producir efectos fisiológicos diferentes y algunas veces incluso muy opuestos. Éste parece ser el caso en las mamas, donde se cree que la transactivación de ER β inhibe los efectos proliferativos de la transactivación de ER α .^{28, 29} En efecto, hallazgos recientes sostienen que los antagonistas específicos de receptor ER α tienen que ver con los efectos inhibitorios del crecimiento en varios modelos de cáncer.³⁰

FUENTES DE PROTEÍNA DE SOYA

| ALIMENTO DE SOYA | PORCIÓN | GRAMOS DE PROTEÍNA DE SOYA |
|--------------------------------------------|---------------------|----------------------------|
| Leche de soya fortificada | 1 taza | 6-7 |
| Cereal de soya | 1 ¼ taza | 7 |
| Yogurt de soya, sabor vainilla | 1 taza | 6 |
| Mini hamburguesas de soya para el desayuno | 2 mini hamburguesas | 11 |
| Barra de soya | 1 barrita | 14 |
| Chips de soya | 1 bolsa | 7 |
| Mantequilla de soya | 2 cucharadas | 7 |
| Frutos secos de soya, tostados, sin sal | ¼ taza | 11 |
| Tofu | ½ taza | 10 |
| Edamame | ½ taza | 11 |
| Hamburguesa de soya | 1 mini hamburguesa | 13-14 |
| Pasta de soya | ½ taza (cocida) | 13 |
| Pudding de soya | ½ taza | 6 |

Los alimentos de soya son una fuente dietaria única de isoflavonas, un fitoestrógeno que puede ofrecer beneficios para la salud del corazón y puede ayudar a aliviar los sofocos durante la menopausia.

La preferencia de las isoflavonas por los ER β es la principal razón por la que las isoflavonas se consideran capaces de producir efectos tisulares específicos y se clasifican como moduladores selectivos de los receptores de estrógeno (SERM, en inglés).³¹⁻³³ En los tejidos que poseen receptores de estrógeno, los SERM tienen efectos similares a los del estrógeno en algunos casos, pero ningún efecto o bien efectos anti-estrogénicos en otros. Durante muchos años la industria farmacéutica ha estado desarrollando activamente los SERM.³⁴ Los SERM de uso generalizado incluyen el tamoxifeno y el raloxifeno, ambos usados en el tratamiento del cáncer de mama. El raloxifeno también se emplea para el tratamiento de la osteoporosis.³⁵ Además de clasificarse como fitoestrógenos y SERM, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria propuso una nueva clasificación para compuestos como las isoflavonas que es la de "sustancias activas endocrinas".³⁶

Los alimentos de soya son únicos porque son fuentes dietarias ricas en isoflavonas, compuestos clasificados como fitoestrógenos pero que difieren del estrógeno hormonal.

A partir de lo expuesto anteriormente, resulta claro que las isoflavonas no deben equipararse con el estrógeno hormonal. La literatura está repleta de ejemplos clínicos de diferencias entre estas dos moléculas.^{33, 37-57} Más aún, las isoflavonas pueden tener efectos fisiológicos potencialmente relevantes, independientes de las hormonas.⁵⁸ Por lo tanto, la clasificación relacionada con su actividad hormonal es posible que sea una caracterización incompleta. Finalmente, no sólo las isoflavonas no deben equipararse con el estrógeno, sino que los alimentos de soya tampoco deben equipararse con las isoflavonas. La soya, al igual que todos los alimentos, es un conjunto de cientos de moléculas biológicamente activas.⁵⁹



LA SOYA, LAS ISOFLAVONAS Y LOS SOFOCOS

Los sofocos son la razón más común que argumentan las mujeres que acuden en busca de un tratamiento para los síntomas menopáusicos. Para la mayoría de las mujeres que los experimentan, los sofocos empiezan antes de la menopausia. Entre 10 y 15% de estas mujeres experimentan sofocos severos y frecuentes.⁶⁰ Si bien los sofocos generalmente disminuyen al cabo de seis meses a dos años,^{60, 61} muchas mujeres señalan experimentarlos hasta 20 años después de la menopausia.⁶² En el Estudio de la Salud de las Mujeres en todo el País (SWAN, en inglés), un estudio de observación multi-racial/multi-étnico de la transición de la menopausia realizado en 3,302 mujeres inscritas en siete centros de Estados Unidos, entre aquéllas que empezaron a experimentar sofocos durante el período pre o peri menopáusico, la duración promedio de los mismos fue de 11.8 años.⁶³ La etiología de los sofocos no se conoce en su totalidad, pero la caída en los niveles de estrógeno circulante que se produce durante la menopausia se reconoce como un factor.

La baja incidencia de los sofocos en Japón contribuyó a la especulación inicial de que las isoflavonas podrían ser útiles en su prevención.⁶⁴ Incluso las mujeres chinas-estadounidenses y japonesas-estadounidenses tienen una probabilidad un tercio menor de reportar sofocos que las mujeres caucásicas.⁶⁵ Es interesante observar que, entre las mujeres asiáticas, la sensación de frío y dolores en los hombros son síntomas menopáusicos informados muchos más habituales que los sofocos propiamente dichos. Es posible que parte del motivo de la baja prevalencia de sofocos entre las mujeres japonesas sea su renuencia a informar el hecho de experimentar estos síntomas.⁶⁶ Un estudio demostró que la frecuencia de los sofocos era menor entre las mujeres japonesas que entre las mujeres de origen caucásico cuando la base de determinación fue subjetiva (diario personal), pero no cuando fue objetiva midiendo la conductancia de la piel esternal y nual.⁶⁷

Desde 1995 más de 50 ensayos clínicos han examinado el impacto de la exposición a las isoflavonas en el alivio de los sofocos relacionados con la menopausia. En los últimos años, los investigadores se han inclinado cada vez más hacia el uso de suplementos en lugar de los alimentos de soya para aumentar el cumplimiento y reducir la complejidad del diseño del estudio. Los resultados de estos ensayos han dado lugar a resultados inconsistentes. Si bien algunos trabajos de revisión y análisis de la literatura han concluido que los productos ricos en isoflavonas alivian los sofocos,^{4, 68} la mayoría ha descubierto que los datos no permiten sacar conclusiones definitivas, si bien son más los ensayos que demostraron beneficios que los que no.⁶⁹⁻⁷¹ No obstante, con una excepción, los análisis de la investigación clínica no han tenido en cuenta la importancia de subanalizar los datos según el contenido de genisteína del producto de isoflavonas para la intervención.⁷²

Esta excepción se refiere a una revisión sistemática y meta-análisis publicados en 2012, que incluyó 19 y 17 ensayos respectivamente, en la totalidad de los cuales la intervención consistió en el uso de suplementos de isoflavonas derivados de la soya. El meta-análisis de los datos sobre la frecuencia de los sofocos, que incluyó 13 estudios en 1,196 mujeres, estableció que las isoflavonas mostraban una eficacia consistente, reduciendo el número de sofocos por día casi 21% más que en el grupo con placebo ($p < 0.00001$). Del mismo modo, en los nueve ensayos realizados con 988 mujeres que evaluaron la intensidad de los sofocos, las isoflavonas redujeron los síntomas casi 26% más que en el caso del grupo tratado con placebo ($p < 0.001$). Al considerar el efecto combinado del placebo y las isoflavonas, la reducción total en la frecuencia e intensidad fue de aproximadamente el 50%.

El subanálisis de los datos reveló tres hallazgos interesantes. En primer lugar, la frecuencia de base de los sofocos no tenía un impacto en su eficacia. La reducción porcentual en la frecuencia de los sofocos era similar, independientemente de si las mujeres experimentaban dos sofocos al día al inicio o 10 sofocos al día. En segundo lugar, los sofocos se redujeron en mayor medida en los estudios con una duración > 12 semanas respecto a los estudios en períodos más cortos. Este resultado indica que los efectos de las isoflavonas no son transientes. En tercer lugar, y más importante, los suplementos que

La leche de soya fortificada es una buena fuente de isoflavonas y también contiene calcio, vitamina D y proteína, que ofrecen beneficios adicionales para la salud ósea.

aportaban cantidades mayores de genisteína de isoflavonas eran considerablemente más eficaces que aquéllos bajos en genisteína. Este hallazgo es importante porque los dos tipos primarios de suplementos que se encuentran disponibles en el mercado y que han sido utilizados en los ensayos clínicos tienen perfiles de isoflavonas marcadamente diferentes. Uno de ellos es alto en genisteína y daidzeína, pero bajo en gliciteína, que es similar al perfil de isoflavonas de los alimentos de soya, mientras que el otro es bajo en genisteína y alto en daidzeína y gliciteína.⁷²

En los estudios en los que intervinieron suplementos que aportaban 18.8mg de genisteína (la media para todos los estudios), la frecuencia de los sofocos se redujo casi un 27% más que en el caso del efecto placebo, mientras que en los ensayos que aportaban menos de esa cantidad, la frecuencia se redujo sólo casi un 12.5% (diferencia entre grupos, $P = 0.03$). La mayor reducción en respuesta a los suplementos ricos en genisteína es consistente con varias líneas de evidencia que incluyen la adhesión relativa y transactivación de los receptores de estrógeno, lo que indica que la genisteína es más potente que las otras dos isoflavonas de soya.^{73, 74}

Tomados en su conjunto, estos datos aportan un caso convincente de que las isoflavonas pueden ayudar a las mujeres que experimentan sofocos. Varios ensayos publicados después del meta-análisis de 2012 respaldan dicha eficacia, si bien algunos otros no. Sin embargo, los ensayos que así no lo hacen no son consistentes con las pautas para realizar ensayos dirigidos a evaluar los sofocos.

El nivel de alivio que brindan las isoflavonas está en línea con el grado de beneficio que las mujeres que buscan tratamientos no hormonales para los sofocos consideran satisfactorio.⁷⁵ La cantidad de isoflavonas que permiten un alivio de los síntomas es de aproximadamente dos porciones de alimentos de soya tradicionales.



OSTEOPOROSIS

En respuesta a la caída en los niveles de estrógeno, las mujeres pueden perder una cantidad importante de masa ósea en la década posterior a la menopausia, lo cual aumenta considerablemente el riesgo de fracturas.⁷⁶ La terapia con estrógenos reduce la pérdida ósea posmenopáusica y el riesgo de fractura de cadera en aproximadamente un tercio.⁶ Datos recientes indican que los efectos protectores contra la fractura de cadera se pierden dentro de los dos años de cese de la terapia estrogénica.⁷⁷ La especulación inicial que hubo acerca de que los alimentos de soya podrían promover la salud de los huesos en las mujeres posmenopáusicas se basó en los efectos similares a los del estrógeno de las isoflavonas y en trabajos de investigación tempranos que indicaban que la isoflavona sintética, la ipriflavona, tenía beneficios para el sistema óseo.⁷⁸

Las tasas relativamente bajas de fractura de cadera en los países asiáticos también han sido citados como evidencia de tales beneficios óseos de las isoflavonas, pero existen otros factores que pueden ayudar a explicar dichas tasas.⁷⁹ Por ejemplo, las asiáticas tienen una longitud del eje de la cadera más corto, lo cual reduce el riesgo de fractura.^{80, 81} Asimismo, las mujeres japonesas son menos propensas a caerse que las mujeres occidentales, evento que suele precipitar la fractura de cadera.^{82, 83} Sin embargo, la densidad mineral del hueso vertebral (BMD, en inglés) y las tasas de fractura de columna son similares entre mujeres asiáticas y caucásicas.⁸⁴⁻⁹¹ No obstante, la evidencia disponible muestra que, entre las mujeres de etnia china, las que consumen más soya tienen menos probabilidad de reportar una fractura.

Dos estudios epidemiológicos prospectivos realizados en Asia han evaluado la relación entre la ingesta de soya y el riesgo de fractura. En ambos, el riesgo se reducía aproximadamente un tercio al comparar a las mujeres en el quintil o cuartil de mayor consumo de soya con las de menor consumo. Este grado de protección es similar al observado en la terapia con estrógenos.⁶ En uno de los estudios, aproximadamente 1,800 fracturas de todo tipo se produjeron entre las 24,000 mujeres posmenopáusicas de Shangai a quienes se les hizo seguimiento durante 4.5 años.⁹² En el otro estudio, se registraron unas 700 fracturas de cadera (el único sitio estudiado) entre las 35,000 mujeres posmenopáusicas de Singapur durante el período de seguimiento de siete años.⁹³

La Sociedad Americana del Cáncer concluyó que los alimentos de soya pueden ser consumidos por pacientes con cáncer de pecho.

En un tercer estudio epidemiológico prospectivo que involucró a mujeres de la Iglesia Adventista del Séptimo Día, una denominación religiosa que incluye a un porcentaje elevado de personas vegetarianas, la ingesta de leche de soya mostró una relación significativamente inversa respecto a la osteoporosis.⁹⁴ En este estudio, en el que participaron 337 mujeres posmenopáusicas, su salud ósea fue evaluada utilizando atenuación ultrasónica de banda ancha del



calcáneo dos años después de haber completado un cuestionario sobre estilo de vida y dieta al momento de ingresar al estudio. Comparadas con mujeres que no bebían leche de soya, las mujeres que sí lo hacían una vez al día o más tenían un 56% menos de posibilidad de sufrir osteoporosis (definido como puntuación-T < -1.8). Sin embargo, el efecto protector de la leche de soya puede haber sido a causa de su contenido de calcio y no de isoflavonas, puesto que la ingesta de productos lácteos era similar en cuanto a protección. Si bien los resultados de estos tres estudios resultan interesantes, las conclusiones definitivas sobre los efectos de los alimentos de soya en el sistema óseo sólo se pueden basar en los resultados de estudios clínicos debidamente diseñados. Desde que en 1998 se publicó el primer estudio clínico que examinó los efectos de un producto rico en isoflavonas,⁹⁵ se han publicado más de 25 ensayos (sírvase consultar las referencias para obtener una revisión), aunque muchos de ellos involucraron a un número reducido de participantes y se llevaron a cabo durante períodos relativamente cortos.^{96, 97} Lo ideal es que los estudios de salud ósea tengan una duración entre dos y tres años como mínimo. Hasta aquí, los resultados de la investigación clínica han sido variados. Los meta-análisis de los datos concluyeron que las isoflavonas reducen el deterioro de los huesos⁹⁸ y aumentan tanto la formación ósea⁹⁸ como la densidad mineral del hueso vertebral^{2, 99} en las mujeres posmenopáusicas; sin embargo, un meta-análisis realizado con gran rigurosidad no logró aportar evidencia sobre los beneficios de las isoflavonas para el sistema óseo.¹⁰⁰

Cuatro ensayos de envergadura y a largo plazo (2 años de duración) han evaluado los efectos de los suplementos de isoflavonas en la BMD de mujeres posmenopáusicas. Dos de ellos se llevaron a cabo en Estados Unidos,^{101, 102} uno en Italia¹⁰³ y otro en Taiwán.¹⁰⁴ Tres de los cuatro ensayos no pudieron mostrar los efectos favorables en la BMD. El cuarto ensayo sí logró demostrar que en mujeres italianas osteopénicas que consumían 54mg/d de genisteína, la BMD de la columna y la cadera aumentó considerablemente al cabo de tres

años, mientras que en el grupo placebo se registraron disminuciones importantes. Las diferencias entre los grupos de ambos sitios fueron sumamente significativas en términos estadísticos. En cambio, en los ensayos en los que se intervino con suplementos que aportaban 80 ó 120mg/d,¹⁰¹ 200¹⁰² ó 300mg/d¹⁰⁴ de isoflavonas, no se observó ningún beneficio. Si bien los resultados de estos tres ensayos son desalentadores, una investigación de la Universidad Purdue que utilizó una metodología novedosa destaca los beneficios potenciales de las isoflavonas para el sistema óseo y quizás también brinda al menos una explicación parcial de la ausencia de efectos en los ensayos clínicos a más largo plazo.¹⁰⁵

Para este estudio transversal, se administró diferentes suplementos de isoflavonas o risedronato, una droga anti-osteoporótica de bifosfonato, a 24 mujeres posmenopáusicas sanas, cada una de las cuales recibió tratamiento por 50 días.¹⁰⁵ Antes de la intervención, a cada mujer se le inyectó ⁴⁵Ca, un isótopo de calcio poco habitual que tiene una vida media excepcionalmente larga y que precisamente hace posible detectar los cambios en el contenido de calcio en los huesos.

Los alimentos de soya pueden ofrecer protección contra las enfermedades cardíacas, ya que tienen un contenido bajo de grasa saturada y alto de grasas poliinsaturadas.

El risedronato aumentó el contenido de calcio en los huesos en un 15.3%, un valor estadísticamente significativo. Así, la metodología empleada en este estudio identificó los efectos de esta droga en la

protección ósea. El risedronato es conocido por reducir casi en un 50% el riesgo de desarrollar fracturas tanto vertebrales como de cadera.¹⁰⁶ En respuesta a un suplemento diario con un contenido de 105mg de isoflavonas, el contenido de calcio en los huesos aumentó de manera estadísticamente significativa en 7.6%. Por lo tanto, a nivel de dosis, las isoflavonas resultaron casi 50% tan potentes como una droga largamente establecida para el tratamiento de la osteoporosis. Los autores de este estudio concluyeron que "...el uso de las isoflavonas de soya presenta un riesgo entre mínimo e inexistente para las mujeres posmenopáusicas... y puede utilizarse a largo plazo para brindar cierta protección contra la pérdida ósea posmenopáusica".

Además de mostrar la eficacia de las isoflavonas, un hallazgo fascinante de este estudio es que, en respuesta a cantidades más elevadas de isoflavonas, los efectos en el contenido de calcio en los huesos disminuyeron de manera muy considerable. Dicho hallazgo puede brindar una explicación acerca de por qué en los ensayos clínicos a largo plazo en los que se intervino con 200 y 300mg/d de isoflavonas, no se observaron efectos en la BMD. Si bien es necesario continuar investigando en este sentido, los resultados de la Universidad Purdue dan fe de los potenciales beneficios de las isoflavonas para el sistema óseo.

Finalmente, los alimentos de soya aportan proteína de alta calidad,¹⁰⁷ que puede promover la salud ósea.^{108, 109} Además, los alimentos de soya son una buena fuente de calcio así como de vitamina D.¹¹⁰ Cabe destacar también que la absorción del calcio procedente del tofu solidificado con calcio¹¹¹ y la leche de soya fortificada con calcio^{110, 112} es comparable a la absorción de este mineral de la leche de vaca. Por consiguiente, por múltiples razones, los alimentos de soya pueden contribuir a una dieta adecuada para la salud ósea.





SALUD DEL CORAZÓN

Los alimentos de soya potencialmente ofrecen protección contra las enfermedades cardíacas a través de distintos mecanismos. Los alimentos de soya son bajos en grasa saturada y altos en grasa poliinsaturada.¹¹³ Además, la proteína de soya reduce directamente los niveles de colesterol en sangre, un atributo que fue formalmente reconocido por la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos en 1999.¹¹⁴ Las estimaciones indican que, a través del perfil de ácidos grasos y contenido de proteína de la soya, cuando los alimentos de soya reemplazan otras fuentes de proteína de consumo habitual en las dietas occidentales, los niveles de colesterol LDL en sangre disminuyen casi un 8%.¹¹⁵ En teoría, al cabo de cierto tiempo, esta disminución puede reducir el riesgo de cardiopatía coronaria (CC) entre 8 y 16%.¹¹⁵

Asimismo, existe evidencia según la cual, independientemente de los efectos en el colesterol en sangre, los alimentos de soya pueden reducir el riesgo de CC. Por ejemplo, cuatro meta-análisis publicados recientemente hallaron que la soya reduce la presión arterial.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Más aún, las isoflavonas mejoran la capacidad arterial sistémica¹²⁰ y la dilatación mediada por el flujo^{121, 122} en las mujeres posmenopáusicas. Asimismo, un estudio de tres años, que involucró a un total de 350 mujeres posmenopáusicas sanas entre 45 y 92 años, descubrió que la proteína de soya rica en isoflavonas inhibía el avance de la aterosclerosis subclínica, según los cambios evaluados en el grosor de la íntima-media carotídeo.¹²³ (Para una discusión más profunda sobre la salud cardíaca, consulte la hoja de datos sobre la soya y la salud del corazón en Soyconnection).

CÁNCER DE PECHO

Durante más de dos décadas la función de los alimentos de soya en la reducción del riesgo de cáncer de pecho ha sido objeto de rigurosa investigación. Un meta-análisis de estudios epidemiológicos publicados en 2013, que incluyó 12 estudios asiáticos, descubrió que una mayor ingesta de soya estaba asociada a un 29% menos de riesgo o casi un tercio de reducción del riesgo de sufrir cáncer de pecho.³ Sin embargo, existe evidencia interesante que señala que, a fin de generar este beneficio, el consumo de soya debe producirse durante la infancia o adolescencia.¹²⁴⁻¹²⁶ En estudios con animales, al exponer a roedores muy jóvenes a isoflavonas durante tan sólo algunas semanas, el cáncer de pecho inducido químicamente se reduce de manera considerable;¹²⁴ por su parte, las células en la glándula mamaria que se desarrolla parecen atravesar un cambio que hace que sea permanentemente menos probable que se conviertan en células cancerígenas en algún momento de la vida.^{124, 127-129} La protección contra el cáncer de pecho que brindan las isoflavonas puede ser similar al efecto protector observado en la etapa temprana del embarazo.¹³⁰

La evidencia clínica indica que ni los alimentos de soya ni la isoflavonas tienen efectos adversos en el tejido mamario.

No obstante, a pesar de los resultados de los estudios epidemiológicos citados anteriormente³ y las bajas tasas de incidencia de cáncer de pecho en Japón,¹³¹ la relación entre los alimentos de soya y el cáncer de pecho ha dado lugar a cierta controversia debido a la inquietud (basada casi exclusivamente en datos in vitro y de roedores) de que las isoflavonas pueden estar contraindicadas para las mujeres que sufren cáncer de pecho que tienen un alto riesgo de desarrollar esta enfermedad.¹³² Sin embargo, tal y como se mencionó, los datos clínicos y epidemiológicos indican que los alimentos de soya son seguros y pueden incluso ser beneficiosos para las mujeres con cáncer de pecho.



Si bien no se ha realizado ningún ensayo clínico que evalúe los efectos de la soya o las isoflavonas en la recurrencia del cáncer de pecho, muchos estudios sí han investigado los efectos en los marcadores del riesgo de cáncer de pecho, incluida la densidad mamográfica^{133, 134}, y los datos epidemiológicos prospectivos de la proliferación de células mamarías in vivo^{52, 135-139} indican que la ingesta de soya pos diagnóstico mejora la prognosis. Hasta aquí, un meta-análisis de cinco estudios prospectivos, dos en Estados Unidos y tres en China, realizados con un total de más de 11,000 mujeres con cáncer de pecho, descubrió que consumir soya después de un diagnóstico de cáncer de pecho estaba asociado con la reducción tanto de la recurrencia del cáncer de pecho (coeficiente de peligro: 0.85; 95% intervalo de confianza: 0.77, 0.93) como de la mortalidad (coeficiente de peligro: 0.79; 95% intervalo de confianza: 0.72, 0.87). Cabe destacar que el consumo de soya mostró beneficios similares tanto en mujeres asiáticas como no asiáticas. Asimismo, y en contraste con los estudios realizados en ratones, los datos epidemiológicos sugieren que el consumo de soya puede aumentar efectivamente la eficacia de los agentes quimioterapéuticos empleados para tratar el cáncer de pecho.^{140, 141}

Según todos estos datos, no resulta sorprendente que después de una revisión integral que abarcó varios años, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria concluyera que los suplementos de isoflavonas no aumentan el riesgo de cáncer de pecho en las mujeres posmenopáusicas.¹⁴² Asimismo, tanto la Sociedad Americana del Cáncer¹⁴³ como el Instituto Americano de Investigación del Cáncer¹⁴⁴ han concluido que los alimentos de soya pueden ser consumidos por pacientes con cáncer de pecho. Por su parte, la organización de investigación del cáncer World Cancer Research Fund International concluyó que existe un posible vínculo entre el consumo de alimentos de soya y una mejor supervivencia al cáncer de pecho.¹⁴⁵

NUEVAS ÁREAS DE INVESTIGACIÓN

Dos áreas de investigación en las que se ha empezado a trabajar recientemente son la de la salud mental y la salud de la piel. Si bien no es posible llegar a conclusiones definitivas acerca del impacto de la soya en ninguno de ellas, la evidencia existente es suficiente para justificar ulteriores investigaciones.



SALUD MENTAL

La depresión es un trastorno habitual asociado con una disminución en la calidad de vida y una mayor morbilidad y mortalidad.^{146, 147} Resulta sorprendente la disparidad en la prevalencia de la depresión, donde el número de mujeres que la sufren duplica al de los hombres.¹⁴⁸ La mayor prevalencia de la depresión entre las mujeres respecto a los hombres sugiere que las hormonas reproductivas pueden estar involucradas en la etiología de esta enfermedad. Asimismo, los estudios longitudinales sugieren que la menopausia es un período de riesgo para una depresión incipiente o recurrente en algunas mujeres.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ También resulta notable que un grupo de académicos recientemente haya concluido que la “dieta es tan importante para la psiquiatría como lo es la cardiología, la endocrinología y la gastroenterología”.¹⁵²

Teniendo en cuenta estos datos generales, la evidencia reciente que sugiere que las isoflavonas pueden funcionar como antidepresivos resulta particularmente interesante. Por ejemplo, durante un período de dos años, un estudio italiano que evaluaba los efectos en el estado anímico de las personas descubrió que las mujeres posmenopáusicas que tomaban 54mg/d de genisteína experimentaban una reducción en los síntomas depresivos según lo medido por la Escala de Autoevaluación de la Depresión de Zung, mientras que en el grupo con placebo no se registraba ningún cambio.¹⁵³ Asimismo, un estudio japonés en mujeres peri y posmenopáusicas descubrió que una dosis muy moderada (25mg/d) de isoflavonas consumidas en forma de agliconas reducía los síntomas depresivos evaluados por la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, así como la ansiedad evaluada por la Escala Atenas de Insomnio.¹⁵⁴ En contraposición al beneficio de esta dosis, este ensayo de ocho semanas descubrió que una dosis muy baja de isoflavonas (12.5mg/d) carecía de eficacia.

Finalmente, Estrella et al.¹⁵⁵ descubrieron que, al cabo de un período de tres meses, una dosis de 100mg/d de isoflavonas reducía los síntomas depresivos en mujeres posmenopáusicas clínicamente depresivas en un grado similar al Zoloft (50mg/d) y Prozac (10mg/d). Además, la combinación de Zoloft e isoflavonas dio como resultado una mayor disminución en los síntomas que los otros tres tratamientos individuales.

SALUD DE LA PIEL

El interés en los efectos de las isoflavonas en la salud general de la piel no resulta sorprendente dado que éstas se adhieren a los receptores de estrógeno presentes en la piel^{156, 157} y que se considera que la terapia con estrógenos mejora una serie de parámetros cutáneos¹⁵⁸⁻¹⁶¹, incluida la elasticidad de la piel,¹⁶² la capacidad de retención del agua,¹⁶³ la pigmentación¹⁶⁴ y la vascularidad.¹⁶⁵ Los apéndices de la piel, como los folículos pilosos, también se ven influenciados por los estrógenos.¹⁶⁶

Distintos ensayos sugieren que las isoflavonas ayudan a reducir las arrugas. Por ejemplo, en un estudio, dos grupos de mujeres posmenopáusicas sanas entre 50 y 65 años recibieron la instrucción de consumir su dieta habitual con o sin 20g/d de una proteína de soya rica en isoflavonas durante tres meses.¹⁶⁷ Se observaron mejoras estadísticamente importantes en las arrugas de la piel del rostro, la despigmentación y la apariencia general de la piel en el grupo que tomó dicho suplemento. En otro estudio realizado en 26 mujeres japonesas de casi 40 años, el uso de suplementos durante un período de tres meses, que les proporcionaba 40mg/d de isoflavonas, condujo a una reducción estadísticamente significativa en las arrugas finas, mientras que en el grupo placebo no se produjo ningún cambio.¹⁶⁸

Finalmente, un ensayo de 14 semanas efectuado por Jenkins et al.¹⁶⁹ en 159 mujeres posmenopáusicas descubrió que una bebida con contenido de isoflavonas reducía significativamente las arrugas, en términos estadísticos, en un 10% en promedio. También se halló una correlación positiva entre las arrugas al inicio del estudio y la respuesta a la bebida con contenido de isoflavonas; es decir, cuanto mayor la profundidad de la arruga al inicio, mayor la mejoría observada. Además del efecto en las arrugas, también se produjo un aumento estadísticamente importante en la síntesis del colágeno.

RESUMEN Y CONCLUSIONES

Los alimentos de soja son fuentes dietarias únicas ricas en isoflavonas, compuestos clasificados como fitoestrógenos pero que difieren del estrógeno hormonal. Los datos clínicos y epidemiológicos sugieren que los alimentos de soja pueden realizar importantes aportes a la salud de las mujeres, en especial en el caso de las mujeres posmenopáusicas. Los alimentos de soja pueden reducir potencialmente las cardiopatías coronarias a través de múltiples mecanismos. La investigación clínica señala que las isoflavonas alivian los sofocos, si bien la evidencia de que reducen la pérdida ósea es variada. Independientemente de los efectos de las isoflavonas en el sistema óseo, los alimentos de soja pueden formar parte de una dieta saludable para los huesos, puesto que aportan proteína de alta calidad y muchas de ellas son una buena fuente de calcio bien absorbido.

La ingesta de soja en adultos no parece reducir el riesgo de cáncer de mama, si bien la evidencia sugiere que el consumo de soja durante la infancia y la adolescencia sí lo hace. Los argumentos según los cuales los alimentos de soja están contraindicados para las pacientes con cáncer de mama carecen de evidencia clínica y epidemiológica. La evidencia clínica indica que ni la soja ni las isoflavonas tienen efectos adversos en los marcadores del riesgo de cáncer de mama, mientras que la evidencia epidemiológica muestra que el consumo de soja pos diagnóstico reduce la recurrencia de cáncer de mama y la mortalidad. Finalmente, la investigación clínica sugiere que los alimentos de soja, debido a su contenido de isoflavonas, pueden ayudar a aliviar la depresión y reducir las arrugas, aunque, en este sentido, la investigación es aún muy limitada.

Referencias

- Messina, M. y B. Lane, "Soy protein, soybean isoflavones, and coronary heart disease risk: Where do we stand?" (La proteína de soja, las isoflavonas de los frijoles de soja y el riesgo de cardiopatía coronaria: ¿Dónde nos situamos? *Future Lipidology*, 2007. 2: pág. 55-74.
- Ma, D.F., et al., "Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials" (La ingesta de isoflavonas de soja inhibe la reabsorción ósea y estimula la formación de los huesos en las mujeres menopáusicas: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Clin Nutr*, 2008. 27(1): pág. 57-64.
- Wu, A.H., et al., "Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk" (La epidemiología de la exposición a la soja y el riesgo de cáncer de mama). *Br J Cancer*, 2008. 98(1): pág. 9-14.
- Howes, L.G., J.B. Howes y D.C. Knight, "Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis" (La terapia con isoflavonas para los sofocos menopáusicos: Una revisión sistemática y meta-análisis). *Maturitas*, 2006. 55(3): pág. 203-11.
- Golschewski, S., et al., "Women's perceptions and beliefs about the use of complementary and alternative medicines during menopause" (Las percepciones y creencias de las mujeres acerca del uso de medicamentos complementarios y alternativos durante la menopausia). *Complement Ther Med*, 2008. 16(3): pág. 163-8.
- Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators, "Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial" (Riesgos y beneficios del estrógeno más la progestina en mujeres posmenopáusicas sanas: Principales resultados del ensayo controlado randomizado de la Iniciativa de Salud de las Mujeres). *JAMA*, 2002. 288(3): pág. 321-33.
- Chlebowski, R.T., et al., "Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in postmenopausal women" (El estrógeno más la progestina y la incidencia del cáncer de mama y la mortalidad en las mujeres posmenopáusicas). *JAMA*, 2010. 304(15): pág. 1684-92.
- Manson, J.E., et al., "Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials" (Terapia hormonal para la menopausia y efectos en la salud durante las fases de intervención y posinterrupción ampliada de los ensayos randomizados de la Iniciativa de Salud de las Mujeres). *JAMA*, 2013. 310(13): pág. 1353-68.
- Hefferich, W.G., J.E. Andrade y M.S. Hoagland, "Phytoestrogens and breast cancer: a complex story" (Los fitoestrógenos y el cáncer de mama: Una historia compleja). *Inflammopharmacology*, 2008. 16(5): pág. 219-26.
- Franke, A.A., et al., "HPLC analysis of isoflavonoids and other phenolic agents from foods and from human fluids" (Análisis con HPLC de isoflavonoides y otros agentes fenólicos de los alimentos y de los fluidos humanos). *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998. 217(3): pág. 263-73.
- Messina, M., C. Nagata y A.H. Wu, "Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes" (Ingesta estimada de proteína e isoflavonas de soja en adultos asiáticos). *Nutr Cancer*, 2006. 55(1): pág. 1-12.
- Goodman-Gruen, D. y D. Kritz-Silverstein, "Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular disease risk factors in postmenopausal women" (La ingesta habitual de isoflavonas dietarias se asocia con los factores de riesgo de enfermedades cardiovasculares en las mujeres posmenopáusicas). *J Nutr*, 2001. 131(4): pág. 1202-6.
- De Kleijn, M.J., et al., "Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study (1-4)" (La ingesta de fitoestrógenos dietarios es baja en las mujeres posmenopáusicas en Estados Unidos: El estudio Framingham (1-4)). *J Nutr*, 2001. 131(6): pág. 1826-32.
- Van Erp-Baart, M.A., et al., "Isoflavone intake in four different European countries: the VENUS approach" (La ingesta de isoflavonas en cuatro países europeos diferentes: El enfoque VENUS). *Br J Nutr*, 2003. 89 Supl. 1: pág. S25-30.
- Van der Schouw, Y.T., et al., "Prospective study on usual dietary phytoestrogen intake and cardiovascular disease risk in Western women" (Estudio prospectivo sobre la ingesta habitual de fitoestrógenos dietarios y el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres occidentales). *Circulation*, 2005. 111(4): pág. 465-71.
- Boker, L.K., et al., "Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women" (Ingesta de fitoestrógenos dietarios en mujeres holandesas). *J Nutr*, 2002. 132(6): pág. 1319-28.
- Faulkner-Hogg, K.B., W.S. Selby y R.H. Loblly, "Análisis dietario en pacientes sintomáticos celíacos con una dieta libre de gluten: El rol de la cantidad de trazas de intolerancias a los alimentos con y sin gluten". *Scand J Gastroenterol*, 1999. 34(8): pág. 784-9.
- Murphy, P.A., K. Barua y C.C. Hauck, "Solvent extraction selection in the determination of isoflavones in soy foods" (Selección de extracción de solventes en la determinación de las isoflavonas en los alimentos de soja). *J Chromatogr B Anal Technol Biomed Life Sci*, 2002. 777(1-2): pág. 129-38.
- Rowland, I., et al., "Bioavailability of phyto-estrogens" (Biodisponibilidad de los fitoestrógenos). *Br J Nutr*, 2003. 89 Supl. 1: pág. S45-58.
- Kuiper, G.G., et al., "Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta" (Comparación de la especificidad de adherencia de los ligandos y distribución tisular de los receptores de estrógeno alfa y beta según los factores de transcripción). *Endocrinology*, 1997. 138(3): pág. 863-70.
- Kuiper, G.G., et al., "Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta" (Interacción de las sustancias químicas estrogénicas y los fitoestrógenos con el receptor de estrógeno beta). *Endocrinology*, 1998. 139(10): pág. 4252-63.
- Nagata, C., et al., "Associations among maternal soy intake, isoflavone levels in urine and blood samples, and maternal and umbilical hormone concentrations (Japan)" (Asociaciones entre la ingesta de soja materna, los niveles de isoflavonas en la orina y muestras de sangre, y las concentraciones hormonales umbilicales y maternas (Japón)). *Cancer Causes Control*, 2006. 17(9): pág. 1107-13.
- An, J., et al., "Estrogen Receptor beta-Selective Transcriptional Activity and Recruitment of Coregulators by Phytoestrogens" (Receptor de estrógeno beta selectiva de transcripción y reclutamiento de correguladores por los fitoestrógenos). *J Biol Chem*, 2001. 276(21): pág. 17808-14.
- Margeat, E., et al., "Ligands Differentially Modulate the Protein Interactions of the Human Estrogen Receptors alpha and beta" (Los ligandos modulan las interacciones de proteína de los receptores de estrógeno alfa y beta de manera diferencial). *J Mol Biol*, 2003. 326(1): pág. 77-92.
- Kostelac, D., G. Reckemmer y K. Briviba, "Phytoestrogens modulate binding response of estrogen receptors alpha and beta to the estrogen response element" (Los fitoestrógenos modulan la respuesta de los receptores de estrógeno alfa y beta al elemento de respuesta al estrógeno). *J Agric Food Chem*, 2003. 51(26): pág. 7632-5.
- Pike, A.C., et al., "Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist" (Estructura del dominio de dominio de adherencia de ligandos de los receptores de estrógeno beta en presencia de un antagonista parcial y uno completo). *Embo J*, 1999. 18(17): pág. 4608-18.
- Lindberg, M.K., et al., "Estrogen receptor (ER)-beta reduces ERalpha-regulated gene transcription, supporting a 'ying yang' relationship between ERalpha and ERbeta in mice" (El receptor de estrógenos (ER) beta reduce la transcripción génica regulada por ER alfa apoyando una relación "ying yang" entre los ERalfa y ERbeta en ratones). *Mol Endocrinol*, 2003. 17(2): pág. 203-8.
- Maehle, B.O., et al., "Estrogen receptor beta--an independent prognostic marker in estrogen receptor alpha and progesterone receptor-positive breast cancer?" (El receptor de estrógenos beta: ¿Un marcador de pronóstico independiente en el cáncer de mama de receptores de estrógeno alfa y receptores de progesterona positivos?). *APMIS*, 2009. 117(9): pág. 644-50.
- Sareddy, G.R. y R.K. Vadlamudi, "Cancer therapy using natural ligands that target estrogen receptor beta" (La terapia de cáncer utilizando ligandos naturales que apuntan al receptor de estrógenos beta). *Chin J Nat Med*, 2015. 13(11): pág. 128-33.
- Brzezinski, A., et al., "Short-term effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women" (Efecto de una dieta a corto plazo rica en fitoestrógenos en mujeres posmenopáusicas). *Menopause*, 1997. 4: pág. 89-94.
- Diel, P., et al., "The differential ability of the phytoestrogen genistein and of estradiol to induce uterine weight and proliferation in the rat is associated with a substance specific modulation of uterine gene expression" (La habilidad diferencial de la genisteína de fitoestrógenos y del estradiol para inducir el peso uterino y la proliferación en la rata se asocia con una modulación específica de las sustancias de la expresión génica uterina). *Mol Cell Endocrinol*, 2004. 221(1-2): pág. 21-32.
- Yildiz, M.F., et al., "Effects of raloxifene, hormone therapy, and soy isoflavone on serum high-sensitive C-reactive protein in postmenopausal women" (Efectos del raloxifeno, la terapia hormonal y las isoflavonas de soja en la proteína C reactiva en suero altamente sensible en mujeres posmenopáusicas). *Int J Gynaecol Obstet*, 2005. 90(2): pág. 128-33.
- Schmidt, C., "Third-generation SERMs may face uphill battle" (Los SERM de tercera generación pueden afrontar una batalla cuesta arriba). *J Natl Cancer Inst*, 2010. 102(22): pág. 1690-1692.
- Jordan, V.C., "Selective estrogen receptor modulation: concept and consequences in cancer" (La modulación selectiva de receptores de estrógeno: Concepto y consecuencias para el cáncer). *Cancer Cell*, 2004. 5(3): pág. 207-13.
- Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria, Informe científico del grupo de trabajo sobre las sustancias endocrinas activas. *EFSA J*, 2010. 8(11): pág. 1-59.
- Ho, J.Y., et al., "Differential effects of oral conjugated equine estrogen and transdermal estrogen on atherosclerotic vascular disease risk markers and endothelial function in healthy postmenopausal women" (Efectos diferenciales del estrógeno equino oral conjugado y del estrógeno transdérmico en los marcadores de riesgo de enfermedad aterosclerótica vascular y en la función endotelial en mujeres posmenopáusicas sanas). *Hum Reprod*, 2006. 21(10): pág. 2715-20.
- Lakoski, S.G., B. Brosnihan y D.M. Herrington, "Hormone therapy, C-reactive protein, and progression of atherosclerosis: data from the Estrogen Replacement on Progression of Coronary Artery Atherosclerosis (ERA) trial" (Terapia hormonal, proteína C reactiva y progresión de la aterosclerosis: Datos del reemplazo de estrógeno en la progresión de la aterosclerosis de la arteria coronaria (ERA)). *Am Heart J*, 2005. 150(5): pág. 907-11.
- Heigason, S., et al., "A comparative longitudinal study on sex hormone binding globulin capacity during estrogen replacement therapy" (Un estudio longitudinal comparativo sobre la capacidad de la globulina fijadora de hormonas sexuales durante la terapia de reemplazo de estrógeno). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1982. 61(2): pág. 97-100.
- Serin, I.S., et al., "Long-term effects of continuous oral and transdermal estrogen replacement therapy on sex hormone binding globulin and free testosterone levels" (Efectos a largo plazo de la terapia oral y transdérmica continua del reemplazo de estrógenos en la globulina fijadora de hormonas sexuales y niveles de testosterona libre). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001. 99(2): pág. 222-5.
- Reid, I.R., et al., "A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women" (Una comparación de los efectos del raloxifeno y el estrógeno equino conjugado en los huesos y lípidos de mujeres posmenopáusicas sanas). *Arch Intern Med*, 2004. 164(8): pág. 871-9.
- Shulman, L.P., "Effects of progestins in different hormone replacement therapy formulations on estrogen-induced lipid changes in postmenopausal women" (Efectos de las progestinas en distintas formulaciones de terapias de reemplazo hormonal en los cambios de lípidos inducidos por estrógeno en mujeres posmenopáusicas). *Am J Cardiol*, 2002. 89(12B): pág. 47E-54E; discusión 54E-55E.
- Marqusee, E., et al., "The effect of droloxifene and estrogen on thyroid function in postmenopausal women" (El efecto del droloxifeno y el estrógeno en la función tiroidea en mujeres posmenopáusicas). *J Clin Endocrinol Metab*, 2000. 85(11): pág. 4407-10.
- Abech, D.D., et al., "Effects of estrogen replacement therapy on pituitary size, prolactin and thyroid-stimulating hormone concentrations in menopausal women" (Efectos de la terapia de reemplazo de estrógeno en el tamaño de la glándula pituitaria, la prolactina y las concentraciones de hormonas que estimulan la tiroidea en mujeres menopáusicas). *Gynecol Endocrinol*, 2005. 21(4): pág. 223-6.
- Davies, G.C., et al., "Endometrial response to raloxifene compared with placebo, cyclical hormone replacement therapy, and unopposed estrogen in postmenopausal women" (Respuesta endometrial al raloxifeno respecto al placebo, la terapia cíclica de reemplazo hormonal y el estrógeno sin oposición en mujeres posmenopáusicas). *Menopause*, 1999. 6(3): pág. 188-95.
- Meuwissen, J.H. y H. van Langen, "Monitoring endometrial thickness during estrogen replacement therapy with vaginosonography" (Monitoreo del grosor endometrial durante la terapia de reemplazo de estrógenos con vaginosonografía). *Radiology*, 1992. 183(1): pág. 284.
- Kaari, C., et al., "Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study" (Ensayo clínico randomizado comparando estrógenos equinos conjugados e isoflavonas en mujeres posmenopáusicas). *Maturitas*, 2006. 53(1): pág. 49-58.
- D'Anna, R., et al., "The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women" (El efecto de la genisteína de fitoestrógenos y terapia de reemplazo hormonal en el nivel de homocisteína y de la proteína C reactiva en mujeres posmenopáusicas). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2005. 84(5): pág. 474-7.

49. Garrido, A., et al., "Soy isoflavones affect platelet thromboxane A2 receptor density but not plasma lipids in menopausal women" (Las isoflavonas de soja afectan la densidad del receptor del tromboxano A2 en plaquetas pero no los lípidos en plasma en mujeres menopáusicas). *Maturitas*, 2006. 54(3): pág. 270-6.
50. Hall, W.L., et al., "Soy-isoflavone-enriched foods and markers of lipid and glucose metabolism in postmenopausal women: interactions with genotype and equol production" (Los alimentos enriquecidos con isoflavonas de soja y los marcadores del metabolismo de lípidos y glucosa en las mujeres posmenopáusicas: Interacciones con la producción de genotipos y equol). *Am J Clin Nutr*, 2006. 83(3): pág. 592-600.
51. Katz, D.L., et al., "Raloxifene, soy phytoestrogens and endothelial function in postmenopausal women" (Raloxifeno, fitoestrógenos de soja y función endotelial en mujeres posmenopáusicas). *Climacteric*, 2007. 10(6): pág. 500-7.
52. Cheng, G., et al., "Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms" (Tratamiento con isoflavonas para los síntomas menopáusicos agudos). *Menopause*, 2007. 14(3 Pt 1): pág. 468-73.
53. Bruce, B., M. Messina y G.A. Spiller, "Isoflavone supplements do not affect thyroid function in iodine-replete postmenopausal women" (Los suplementos de isoflavonas no afectan la función tiroidea en las mujeres posmenopáusicas repletas de yodo). *J Med Food*, 2003. 6(4): pág. 309-16.
54. Marini, H., et al., "Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial" (Efectos de la genisteína fitoestrogénica en el metabolismo óseo de las mujeres osteopénicas posmenopáusicas: Un ensayo randomizado). *Ann Intern Med*, 2007. 146(12): pág. 839-47.
55. Sammartino, A., et al., "Effects of genistein on the endometrium: ultrasonographic evaluation" (Efectos de la genisteína en el endometrio: Evaluación ultrasonográfica). *Gynecol Endocrinol*, 2003. 17(1): pág. 45-9.
56. Carmignani, L.O., et al., "The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial" (El efecto de los suplementos de soja dietarios comparados con estrógeno y placebo en los síntomas menopáusicos: Un ensayo controlado randomizado). *Maturitas*, 2010. 67(3): pág. 262-9.
57. Khoadhiar, L., et al., "Daidzein-rich isoflavone aglycones are potentially effective in reducing hot flashes in menopausal women" (Las isoflavonas agliconas ricas en daidzeína son potencialmente eficaces para reducir los sofocos en las mujeres menopáusicas). *Menopause*, 2008. 15(1): pág. 125-32.
58. Sarkar, F.H. y Y. Li, "Soy isoflavones and cancer prevention" (Las isoflavonas de soja y la prevención del cáncer). *Cancer Invest*, 2003. 21(5): pág. 744-57.
59. Fang, N., S. Yu y T.M. Badger, "Comprehensive phytochemical profile of soy protein isolate" (Perfil fitoquímico integral del aislado de proteína de soja). *J Agric Food Chem*, 2004. 52(12): pág. 4012-20.
60. Kronenberg, F., "Hot flashes: epidemiology and physiology" (Los sofocos: Epidemiología y fisiología). *Ann N Y Acad Sci*, 1990. 592: pág. 52-86; discusión 123-33.
61. Berg, G., et al., "Climacteric symptoms among women aged 60-62 in Linköping, Sweden, in 1986" (Síntomas de climaterio en mujeres entre 60 y 62 años de edad en Linköping, Suecia, en 1986). *Maturitas*, 1988. 10(3): pág. 193-9.
62. Rodstrom, K., et al., "A longitudinal study of the treatment of hot flashes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century" (Un estudio longitudinal del tratamiento de los sofocos: Estudio poblacional de mujeres en Gothenburg durante un cuarto de siglo). *Menopause*, 2002. 9(3): pág. 156-61.
63. Avis, N.E., et al., "Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition" (Duración de los síntomas vasomotores de la menopausia durante la transición hacia la menopausia). *JAMA Intern Med*, 2015. 175(4): pág. 531-9.
64. Adlercreutz, H., et al., "Dietary phyto-oestrogens and the menopause in Japan" (Los fitoestrógenos dietarios y la menopausia en Japón). *Lancet*, 1992. 339(8803): pág. 1233.
65. Gold, E.B., et al., "Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age" (Relación de los factores demográficos y de estilo de vida y los síntomas en una población multi-racial/étnica de mujeres entre 40 y 55 años). *Am J Epidemiol*, 2000. 152(5): pág. 463-73.
66. Maki, P.M., et al., "Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women" (Efectos de las plantas medicinales y la terapia hormonal combinada en la cognición de mujeres posmenopáusicas). *Menopause*, 2009. 16(6): pág. 1167-77.
67. Brown, D.E., et al., "Do Japanese American women really have fewer hot flashes than European Americans?" (¿Las mujeres japonesas estadounidenses realmente experimentan menos sofocos que las europeas estadounidenses?). The Hilo Women's Health Study. *Menopause*, 2009. 16(5): pág. 870-6.
68. Messina, M. y C. Hughes, "Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency" (La eficacia de los alimentos de soja y los suplementos de isoflavonas de soja para aliviar los síntomas de la menopausia se asocia de manera positiva con la frecuencia inicial de los sofocos). *J Med Food*, 2003. 6(1): pág. 1-11.
69. Jacobs, A., et al., "Efficacy of isoflavones in relieving vasomotor menopausal symptoms - A systematic review" (La eficacia de las isoflavonas en el alivio de los síntomas vasomotores en la menopausia: Una revisión sistemática). *Mol Nutr Food Res*, 2009. 53(9): pág. 1084-97.
70. Lethaby, A., et al., "Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms" (Los fitoestrógenos para los síntomas vasomotores de la menopausia). *Cochrane Database Syst Rev*, 2007(4): pág. CD001395.
71. "Nonhormonal management of menopause-associated vasomotor symptoms: 2015 position statement of The North American Menopause Society" (Gestión no hormonal de los síntomas vasomotores asociados a la menopausia: Declaración de posición 2015 de la Sociedad Norteamericana de Menopausia). *Menopause*, 2015. 22(11): pág. 1155-72; prueba 1173-4.
72. Taku, K., et al., "Extracted or synthesized soybean isoflavones reduce menopausal hot flash frequency and severity: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials" (Las isoflavonas de soja en extracto o sintetizadas reducen los sofocos y la intensidad de los sofocos en la menopausia). *Menopause*, 2012. 19(7): pág. 776-790.
73. Weaver, C.M., et al., "Antiresorptive effects of phytoestrogen supplements compared with estradiol or risendronate in postmenopausal women using (41)Ca methodology" (Efectos antiresorptivos de los suplementos de fitoestrógenos respecto al estradiol o el risendronato en mujeres posmenopáusicas utilizando la metodología (41)Ca). *J Clin Endocrinol Metab*, 2009. 94(10): pág. 3798-805.
74. Muthyala, R.S., et al., "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" (El equol, un metabolito estrogénico natural de las isoflavonas de soja: preparación conveniente y resolución del equol R y del equol S y su diferente actividad biológica y de adherencia a través de los receptores de estrógeno alfa y beta). *Bioorg Med Chem*, 2004. 12(6): pág. 1559-67.
75. Butt, D.A., et al., "Minimal decrease in hot flashes desired by postmenopausal women in family practice" (Reducción mínima de los sofocos deseados por las mujeres menopáusicas en la práctica familiar). *Menopause*, 2007. 14(2): pág. 203-7.
76. Finkelstein, J.S., et al., "Bone mineral density changes during the menopause transition in a multiethnic cohort of women" (Cambios en la densidad mineral ósea durante la transición hacia la menopausia en un cohorte multiétnico de mujeres). *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(3): pág. 861-8.
77. LaCroix, A.Z., et al., "Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial" (Efectos en la salud después de interrumpir los estrógenos equinos conjugados en mujeres posmenopáusicas sometidas a una histerectomía previa: Un ensayo controlado randomizado). *JAMA*, 2011. 305(13): pág. 1305-14.
78. Brandi, M.L. y C. Gennari, "Ipriflavone: new insights into its mechanisms of action on bone remodeling" (La ipriflavona: Nuevas perspectivas sobre sus mecanismos de acción en el remodelado óseo). *Calcif Tissue Int*, 1993. 52(2): pág. 151-2.
79. Ross, P.D., et al., "A comparison of hip fracture incidence among native Japanese, Japanese Americans, and American Caucasians" (Una comparación de la incidencia de fractura de cadera en mujeres japonesas nativas, japonesas estadounidenses y caucásicas estadounidenses). *Am J Epidemiol*, 1991. 133(8): pág. 801-9.
80. Chin, K., et al., "Differences in hip axis and femoral neck length in premenopausal women of Polynesian, Asian and European origin" (Diferencias en la longitud del eje de la cadera y cuello femoral en mujeres premenopáusicas de Polinesia, Asia y Europa). *Osteoporos Int*, 1997. 7(4): pág. 344-7.
81. Cummings, S.R., et al., "Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture" (Las diferencias raciales en la longitud del eje de la cadera podrían explicar las diferencias raciales en las tasas de fractura de cadera). Estudio del Grupo de Investigación de Fracturas Osteopóricas. *Osteoporos Int*, 1994. 4(4): pág. 226-9.
82. Aoyagi, K., et al., "Falls among community-dwelling elderly in Japan" (Caídas de personas mayores residentes de una comunidad en Japón). *J Bone Miner Res*, 1998. 13(9): pág. 1468-74.
83. Davis, J.W., et al., "Incidence rates of falls among Japanese men and women living in Hawaii" (Tasas de incidencia de caídas entre hombres y mujeres japoneses residentes en Hawái). *J Clin Epidemiol*, 1997. 50(5): pág. 589-94.
84. Ross, P.D., et al., "Body size accounts for most differences in bone density between Asian and Caucasian women" (El tamaño corporal explica la mayoría de las diferencias en la densidad ósea entre mujeres asiáticas y caucásicas). Grupo de Estudio EPIC (Early Postmenopausal Interventional Cohort - Cohorte Temprano de Intervención en la Postmenopausia). *Calcif Tissue Int*, 1996. 59(5): pág. 339-43.
85. Russell-Aulet, M., et al., "Bone mineral density and mass in a cross-sectional study of white and Asian women" (Densidad mineral y masa ósea en un estudio transversal en mujeres blancas y asiáticas). *J Bone Miner Res*, 1993. 8(5): pág. 575-82.
86. Nomura, A., et al., "Comparison of bone mineral content between Japan-born and US-born Japanese subjects in Hawaii" (Comparación del contenido mineral óseo entre sujetos de origen japonés nacidos en Japón y nacidos en Estados Unidos en Hawái). *Bone Miner*, 1989. 6(2): pág. 213-23.
87. Ross, P.D., et al., "Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasians or Japanese in the US" (Prevalencia de la fractura vertebral en mujeres de Hiroshima comparada con las mujeres caucásicas o japonesas en Estados Unidos). *Int J Epidemiol*, 1995. 24(6): pág. 1171-7.
88. Lau, E.M., et al., "Normal ranges for vertebral height ratios and prevalence of vertebral fracture in Hong Kong Chinese: a comparison with American Caucasians" (Rangos normales de coeficientes de la altura vertebral y prevalencia de la fractura vertebral en sujetos chinos de Hong Kong: Una comparación con sujetos caucásicos estadounidenses). *J Bone Miner Res*, 1996. 11(9): pág. 1364-8.
89. Dennison, E., et al., "Bone loss in Great Britain and Japan: a comparative longitudinal study" (Pérdida ósea en Gran Bretaña y Japón: Un estudio longitudinal comparativo). *Bone*, 1998. 23(4): pág. 379-82.
90. Tsai, K., et al., "Bone mineral density of normal Chinese women in Taiwan" (Densidad mineral ósea de mujeres normales chinas en Taiwán). *Calcif Tissue Int*, 1991. 48: pág. 161-166.
91. Tsai, K., et al., "Prevalence of vertebral fractures in Chinese men and women in urban Taiwanese communities" (Prevalencia de fracturas de columna en hombres y mujeres chinos en comunidades urbanas taiwanesas). *Calcif Tissue Int*, 1996. 59(4): pág. 249-53.
92. Zhang, X., et al., "Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women" (Estudio de cohorte prospectivo del consumo de alimentos de soja y riesgo de fractura de hueso en mujeres posmenopáusicas). *Arch Intern Med*, 2005. 165(16): pág. 1890-5.
93. Koh, W.P., et al., "Gender-specific associations between soy and risk of hip fracture in the Singapore Chinese Health Study" (Asociaciones específicas al género entre la soja y el riesgo de fractura de cadera en el estudio de salud chino de Singapur). *Am J Epidemiol*, 2009. 170(7): pág. 901-9.
94. Matthews, V.L., et al., "Soy milk and dairy consumption is independently associated with ultrasound attenuation of the heel bone among postmenopausal women: the Adventist Health Study-2" (El consumo de leche de soja y productos lácteos se asocia de manera independiente con la atenuación ultrasónica del hueso del talón en mujeres posmenopáusicas: Estudio-2 Adventista de Salud). *Nutr Res*, 2011. 31(10): pág. 766-75.
95. Potter, S.M., et al., "Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women" (La proteína de soja y las isoflavonas: Sus efectos en los lípidos de la sangre y la densidad ósea en mujeres posmenopáusicas). *Am J Clin Nutr*, 1998. 68(6 Supl.): pág. 1375S-1379S.
96. Atmaca, A., et al., "Soy isoflavones in the management of postmenopausal osteoporosis" (Las isoflavonas de soja en la gestión de la osteoporosis posmenopáusica). *Menopause*, 2008. 15(4 Pt 1): pág. 748-57.
97. Messina, M., S. Ho y L. Alekel, "Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data" (Beneficios de las isoflavonas de soja en el sistema óseo: Una revisión de los datos epidemiológicos y del ensayo clínico). *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2004. 7(6): pág. 649-658.
98. Ma, D.F., et al., "Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials" (La ingesta de isoflavonas de soja inhibe la reabsorción ósea y estimula la formación de los huesos en las mujeres menopáusicas: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Eur J Clin Nutr*, 2008. 62(2): pág. 155-61.
99. Taku, K., et al., "Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: meta-analysis of randomized controlled trials" (Efectos de los suplementos de extracto de isoflavonas en la presión arterial de humanos adultos: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Am J Clin Nutr*, 2010. 19(1): pág. 33-42.
100. Liu, J., et al., "Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials" (Efecto de la intervención a largo plazo con isoflavonas de soja en la densidad mineral ósea en las mujeres: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Bone*, 2009. 44(5): pág. 948-53.
101. Alekel, D.L., et al., "The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-year randomized controlled trial in postmenopausal women" (Estudio sobre las isoflavonas de soja en la reducción de la pérdida ósea (SIRBL, en inglés): Un ensayo controlado randomizado de tres años en mujeres posmenopáusicas). *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(1): pág. 218-30.
102. Levis, S., et al., "Soy isoflavones in the prevention of menopausal bone loss and menopausal symptoms: A randomized, double-blind trial" (Las isoflavonas en la prevención de la pérdida ósea en la menopausia y síntomas menopáusicos: Un estudio doble ciego randomizado). *Arch Intern Med*, 2011. 171(15): pág. 1363-9.
103. Marini, H., et al., "Breast safety and efficacy of genistein aglycone for postmenopausal bone loss: a follow-up study" (Seguridad mamaria y eficacia de la aglicona de genisteína en la pérdida ósea posmenopáusica: Un estudio de seguimiento). *J Clin Endocrinol Metab*, 2008. 93(12): pág. 4787-96.
104. Tai, T.Y., et al., "The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study" (El efecto de las isoflavonas de soja en la densidad mineral ósea en mujeres posmenopáusicas taiwanesas: Un estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado, de dos años). *Osteoporos Int*, 2012. 23(5): pág. 1571-80.
105. Pawlowski, J.W., et al., "Impact of equol-producing capacity and soy isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: a randomized crossover trial" (Impacto de la capacidad de producción de equol y perfiles de las isoflavonas de soja de los suplementos en la retención de calcio en los huesos en mujeres posmenopáusicas: Un ensayo randomizado cruzado). *Am J Clin Nutr*, 2015. 102(3): pág. 695-703.
106. Adachi, J.D., et al., "Vertebral fracture risk reduction with risendronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data" (Reducción del riesgo de fractura vertebral con risendronato en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis). *Aging Clin Exp Res*, 2005. 17(2): pág. 150-6.
107. Rand, W.M., P.L. Pellett y V.R. Young, "Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults" (Meta-análisis de los estudios de balance de nitrógeno para estimar los requerimientos de proteína en adultos sanos). *Am J Clin Nutr*, 2003. 77(1): pág. 109-27.
108. Darling, A.L., et al., "Dietary protein and bone health: a systematic review and meta-analysis" (La proteína dietaria y la salud ósea: Una revisión sistemática y meta-análisis). *Am J Clin Nutr*, 2009. 90(6): pág. 1674-92.
109. Jesudason, D. y P. Clifton, "The interaction between dietary protein and bone health" (La interacción entre la proteína dietaria y la salud ósea). *J Bone Miner Metab*, 2011. 29(1): pág. 1-14.
110. Zhao, Y., B.R. Martin y C.M. Weaver, "Calcium bioavailability of calcium carbonate fortified soy milk is equivalent to cow's milk in young women" (La biodisponibilidad de calcio en la leche de soja fortificada con carbonato de calcio es equivalente a la de la leche de vaca en las mujeres jóvenes). *J Nutr*, 2005. 135(10): pág. 2379-82.
111. Weaver, C.M., et al., "Bioavailability of calcium from tofu vs. milk in premenopausal women" (Biodisponibilidad del calcio procedente del tofu versus el de la leche en mujeres premenopáusicas). *J Food Sci*, 2002. 68: pág. 3144-3147.
112. Tang, A.L., et al., "Calcium absorption in Australian osteopenic post-menopausal women: an acute comparative study of fortified soy milk to cows' milk" (Absorción del calcio en mujeres australianas posmenopáusicas osteopénicas). *Am J Clin Nutr*, 2010. 19(2): pág. 243-9.
113. Slavin, M., W. Kenworthy y L.L. Yu, "Antioxidant properties, phytochemical composition, and antiproliferative activity of Maryland-grown soybeans with colored seed coats" (Propiedades antioxidantes, composición fitoquímica y actividad antiproliferativa de los frijoles de soja cultivados en Maryland con tegumento coloreado de la semilla). *J Agric Food Chem*, 2009. 57(23): pág. 11174-85.
114. "Food Labeling: health claims: soy protein and coronary heart disease" (Etiquetado de los alimentos: Declaraciones de propiedades saludables, proteínas de soja y cardiopatía coronaria). Administración de Drogas y Alimentos, Servicios Humanos y de Salud. Norma final. *Registria Federal*, 1999. 64(206): pág. 57700-33.
115. Jenkins, D.J., et al., "Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms" (La proteína de soja reduce el colesterol sérico tanto mediante mecanismos intrínsecos como de desplazamiento de alimentos). *J Nutr*, 2010. 140(12): pág. 2302S-2311S.
116. Hooper, L., et al., "Flavonoids, flavonoid-rich foods, and cardiovascular risk: a meta-analysis of randomized controlled trials" (Los flavonoides, los alimentos ricos en flavonoides y el riesgo cardiovascular: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Am J Clin Nutr*, 2008. 88(1): pág. 38-50.
117. Dong, J.Y., et al., "Effect of soy protein on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials" (Efecto de la proteína de soja en la presión arterial: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Br J Nutr*, 2011. 106(3): pág. 317-26.
118. Taku, K., et al., "Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials" (Efectos de los suplementos de extracto de isoflavonas de soja en la presión arterial en humanos adultos: Una revisión sistemática y un meta-análisis de los ensayos controlados randomizados con placebo). *J Hypertens*, 2010. 28(10): pág. 1971-82.

119. Liu, X.X., et al., "Effect of soy isoflavones on blood pressure: A meta-analysis of randomized controlled trials" (Efecto de las isoflavonas de soya en la presión arterial: Un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. 22(6): pág. 463-70.
120. Pase, M.P., N.A. Grima y J. Sarris, "The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: a systematic review" (Los efectos de las intervenciones dietéticas y con nutrientes en la rigidez arterial: Una revisión sistemática). *Am J Clin Nutr*, 2011. 93(2): pág. 446-54.
121. Li, S.H., et al., "Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials" (Efecto de los suplementos de isoflavonas orales en la función endotelial vascular en las mujeres posmenopáusicas: Un meta-análisis de los ensayos controlados randomizados con placebo). *Am J Clin Nutr*, 2010. 91(2): pág. 480-6.
122. Beavers, D.P., et al., "Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials" (Exposición a productos de soya con contenido de isoflavonas y la función endotelial: Un meta-análisis bayesiano de ensayos controlados randomizados). *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2012. 22(3): pág. 182-91.
123. Hodis, H.N., et al., "Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial" (Los suplementos de proteína de soya con isoflavonas y la progresión de la aterosclerosis en mujeres posmenopáusicas sanas: Un estudio controlado randomizado). *Stroke*, 2011. 42(11): pág. 3168-75.
124. Lamartiniere, C.A., Y.X. Zhao y W.A. Fritz, Genistein, "Mammary cancer chemoprevention, in vivo mechanisms of action, potential for toxicity and bioavailability in rats" (La quimiopreención del cáncer de mama, mecanismos de acción in vivo, potencial de toxicidad y biodisponibilidad en ratas). *J Women's Cancer*, 2000. 2: pág. 11-19.
125. Shu, X.O., et al., "Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women" (La ingesta de alimentos de soya durante la adolescencia y riesgo posterior de contraer cáncer de mama en mujeres chinas). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(5): pág. 483-8.
126. Wu, A.H., et al., "Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women" (Patrones dietarios y riesgo de cáncer de mama en mujeres asiáticas estadounidenses). *Am J Clin Nutr*, 2009. 89(4): pág. 1145-54.
127. Peng, J.H., et al., "Prepubertal octylphenol exposure up-regulate BRCA1 expression, down-regulate ERalpha expression and reduce rat mammary tumorigenesis" (La exposición al octilfenol en la pre-pubertad mejora la expresión BRCA1, disminuye la expresión de ERalfa y reduce la tumorigénesis mamaria en ratas). *Cancer Epidemiol*, 2009. 33(1): pág. 51-5.
128. Messina, M. y L. Hilakivi-Clarke, "Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer" (La ingesta temprana parece ser la clave de los efectos protectores propuestos de la ingesta de soya contra el cáncer de mama). *Nutr Cancer*, 2009. 61(6): pág. 792-8.
129. Mishra, P., A. Kar y R.K. Kale, "Prepubertal daidzein exposure enhances mammary gland differentiation and regulates the expression of estrogen receptor-alpha and apoptotic proteins" (La exposición a la daidzeína en la pre-pubertad aumenta la diferenciación de la glándula mamaria y regula la expresión del receptor de estrógenos alfa y las proteínas apoptóticas). *ISRN Oncol*, 2011. 2011: pág. 896826 22(3): p. 182-91.
123. Hodis, H.N., et al., "Isoflavone soy protein supplementation and atherosclerosis progression in healthy postmenopausal women: a randomized controlled trial". *Stroke*, 2011. 42(11): p. 3168-75.
124. Lamartiniere, C.A., Y.X. Zhao, and W.A. Fritz, Genistein: "mammary cancer chemoprevention, in vivo mechanisms of action, potential for toxicity and bioavailability in rats." *J Women's Cancer*, 2000. 2: p. 11-19.
125. Shu, X.O., et al., "Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women." *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2001. 10(5): p. 483-8.
126. Wu, A.H., et al., "Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women." *Am J Clin Nutr*, 2009. 89(4): p. 1145-54.
127. Peng, J.H., et al., "Prepubertal octylphenol exposure up-regulate BRCA1 expression, down-regulate ERalpha expression and reduce rat mammary tumorigenesis." *Cancer Epidemiol*, 2009. 33(1): p. 51-5.
128. Messina, M. and L. Hilakivi-Clarke, "Early intake appears to be the key to the proposed protective effects of soy intake against breast cancer." *Nutr Cancer*, 2009. 61(6): p. 792-8.
129. Mishra, P., A. Kar y R.K. Kale, "Prepubertal daidzein exposure enhances mammary gland differentiation and regulates the expression of estrogen receptor-alpha and apoptotic proteins" (La exposición a la daidzeína en la pre-pubertad aumenta la diferenciación de la glándula mamaria y regula la expresión del receptor de estrógenos alfa y las proteínas apoptóticas). *ISRN Oncol*, 2011. 2011: pág. 896826.
130. Russo, J., et al., "Breast differentiation and its implication in cancer prevention" (La diferenciación mamaria y su implicación en la prevención del cáncer). *Clin Cancer Res*, 2005. 11(2 Pt 2): pág. 931s-6s.
131. Pisanì, P., F. Bray y D.M. Parkin, "Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population" (Estimaciones de la prevalencia mundial del cáncer para 25 sitios en la población adulta). *Int J Cancer*, 2002. 97(1): pág. 72-81.
132. Messina, M., W. McCaskill-Stevens y J.W. Lampe, "Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings" (Abordando la relación de la soya con el cáncer de mama: Procedimientos de una revisión, comentario y taller). *J Natl Cancer Inst*, 2006. 98(18): pág. 1275-84.
133. Hooper, L., et al., "Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials" (Efectos de las isoflavonas en la densidad mamaria de las mujeres pre y posmenopáusicas: Una revisión sistemática y un meta-análisis de ensayos controlados randomizados). *Hum Reprod Update*, 2010. 16(6): pág. 745-60.
134. Wu, A.H., et al., "Double-blind randomized 12-month soy intervention had no effects on breast MRI fibroglandular tissue density or mammographic density" (La intervención con soya, randomizada y doble ciego, durante un período de 12 meses no tuvo efectos en la densidad del tejido fibroglandular mamario por resonancia magnética ni en la densidad mamográfica). *Cancer Prev Res (Phila)*, 2015. 8(10): pág. 942-51.
135. Hargreaves, D.F., et al., "Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breasts" (El uso de suplementos de soya dietarios durante dos semanas no tiene un efecto estrógeno en las mamas premenopáusicas normales). *J Clin Endocrinol Metab*, 1999. 84(11): pág. 4017-24.
136. Sartipour, M.R., et al., "A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients" (Un estudio clínico piloto de suplementos de isoflavonas a corto plazo en pacientes con cáncer de mama). *Nutr Cancer*, 2004. 49(1): pág. 59-65.
137. Palomares, M.R., et al., "Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors" (Efecto de las isoflavonas en la proliferación mamaria en supervivientes de cáncer de mama posmenopáusicas). *Breast Cancer Res Treatment*, 2004. 88 (Supl. 1): pág. 4002 (Extracto).
138. Khan, S.A., et al., "Soy isoflavone supplementation for breast cancer risk reduction: A randomized phase II trial" (Suplementación con isoflavonas de soya para reducir el riesgo de cáncer de mama: Un ensayo randomizado de fase II). *Cancer Prev Res (Phila)*, 2012. 5(2): pág. 309-19.
139. Shike, M., et al., "The effects of soy supplementation on gene expression in breast cancer: a randomized placebo-controlled study" (Los efectos de los suplementos de soya en la expresión génica en el cáncer de mama: Un estudio randomizado, controlado, con placebo). *J Natl Cancer Inst*, 2014. 106(9).
140. Kang, X., et al., "Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy" (Efecto de las isoflavonas de soya en la recurrencia del cáncer de mama y la muerte de pacientes que reciben terapia endocrina adyuvante). *CMAJ*, 2010. 182(17): pág. 1857-62.
141. Nechuta, S.J., et al., "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" (Ingesta de alimentos de soya después del diagnóstico de cáncer de mama y supervivencia: Un análisis exhaustivo de evidencia combinada a partir de estudios de cohortes en mujeres chinas y estadounidenses). *Am J Clin Nutr*, 2012. 96(1): pág. 123-32.
142. Panel EFSANA (Panel EFSa sobre aditivos de los alimentos y fuentes de nutrientes añadidos a los alimentos), 2015. Opinión científica sobre la evaluación de riesgo para las mujeres peri y posmenopáusicas que toman suplementos alimenticios con contenido de isoflavonas aisladas. *EFSA J*, 2015. 13(10): pág. 4246 (342 pág.).
143. Rock, C.L., et al., "Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors" (Pautas sobre nutrición y actividad física en supervivientes de cáncer). *CA Cancer J Clin*, 2012. 62(4): pág. 242-74.
144. American Institute for Cancer Research, "Soy is safe for breast cancer survivors" (La soya es segura para las supervivientes al cáncer de mama – Instituto Americano de Investigación del Cáncer). http://www.aicr.org/cancer-research-update/november_21_2012/cru-soy-safe.html (consultado el 5 de febrero de 2013), 2012.
145. World Cancer Research Fund International. "Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Breast Cancer Survivors" (Actualización continua del informe del proyecto: Dieta, nutrición, actividad física y supervivientes del cáncer de mama). 2014. Disponible en: www.wcrf.org/sites/default/files/Breast-Cancer-Survivors-2014-Report.pdf.
146. Spijker, J., et al., "Functional disability and depression in the general population" (Incapacidad funcional y depresión en la población general). Resultados de la Encuesta Nacional de Salud Mental y Estudio de Incidencia de los Países Bajos (NEMESIS, en inglés). *Acta Psychiatr Scand*, 2004. 110(3): pág. 208-14.
147. Ustun, T.B., et al., "Global burden of depressive disorders in the year 2000" (Carga global de los trastornos depresivos en el año 2000). *Br J Psychiatry*, 2004. 184: pág. 386-92.
148. Van de Velde, S., P. Bracke y K. Levecque, "Gender differences in depression in 23 European countries. Cross-national variation in the gender gap in depression" (Diferencias de género en la depresión en 23 países europeos. Variación entre países en la brecha de género en la depresión). *Soc Sci Med*, 2010. 71(2): pág. 305-13.
149. Bromberger, J.T., et al., "Major depression during and after the menopausal transition: Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)" (Depresión seria durante y después de la transición menopáusica: Estudio de la Salud de las Mujeres en todo el País (SWAN, en inglés)). *Psychol Med*, 2011. 41(9): pág. 1879-88.
150. Freeman, E.W., et al., "Associations of hormones and menopausal status with depressed mood in women with no history of depression" (Asociaciones de hormonas y el estado menopáusico con el estado anímico depresivo en mujeres sin historia de depresión). *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(4): pág. 375-82.
151. Cohen, L.S., et al., "Risk for new onset of depression during the menopausal transition: the Harvard study of moods and cycles" (Riesgo de un nuevo pródomo de depresión durante la transición hacia la menopausia: Estudio de Harvard sobre los estados anímicos y los ciclos). *Arch Gen Psychiatry*, 2006. 63(4): pág. 385-90.
152. Sarris, J., et al., "Nutritional medicine as mainstream in psychiatry" (Medicina nutricional como cauce principal en la psiquiatría). *Lancet Psychiatry*, 2015. 2(3): pág. 271-4.
153. Atteritano, M., et al., "Genistein effects on quality of life and depression symptoms in osteopenic postmenopausal women: a 2-year randomized, double-blind, controlled study" (Los efectos de la genisteína en la calidad de vida y los síntomas de la depresión en mujeres posmenopáusicas osteopénicas: Un estudio controlado, doble ciego, randomizado de dos años). *Osteoporos Int*, 2014. 25(3): pág. 1123-9.
154. Hirose, A., et al., "Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study" (La aglicona de isoflavonas en bajas dosis alivia los síntomas psicológicos de la menopausia en mujeres japonesas: Estudio controlado con placebo, doble ciego, randomizado). *Arch Gynecol Obstet*, 2015.
155. Estrella, R.E., et al., "Effects of antidepressants and soybean association in depressive menopausal women" (Los efectos de los antidepresivos y su asociación con la soya en mujeres menopáusicas depresivas). *Acta Pol Pharm*, 2014. 71(2): pág. 323-7.
156. Thornton, M.J., et al., "The distribution of estrogen receptor beta is distinct to that of estrogen receptor alpha and the androgen receptor in human skin and the pilosebaceous unit" (La distribución del receptor de estrógenos beta es distinta a la del receptor de estrógenos alfa y el receptor de andrógenos en la piel humana y la unidad pilosebácea). *J Invest Dermatol Symp Proc*, 2003. 8(1): pág. 100-3.
157. Thornton, M.J., et al., "Oestrogen receptor beta is the predominant oestrogen receptor in human scalp skin" (El receptor de estrógenos beta es el receptor de estrógenos predominante en la piel del cuero cabelludo humano). *Exp Dermatol*, 2003. 12(2): pág. 181-90.
158. Hall, G. y T.J. Phillips, "Estrogen and skin: the effects of estrogen, menopause, and hormone replacement therapy on the skin" (El estrógeno y la piel: Los efectos del estrógeno, la menopausia y la terapia de reemplazo hormonal en la piel). *J Am Acad Dermatol*, 2005. 53(4): pág. 555-68; prueba 569-72.
159. Hall, G.K. y T.J. Phillips, "Skin and hormone therapy" (La piel y la terapia hormonal). *Clin Obstet Gynecol*, 2004. 47(2): pág. 477-49.
160. Schmidt, J.B., et al., "Treatment of skin ageing symptoms in perimenopausal females with estrogen compounds: a pilot study" (Tratamiento de los síntomas de envejecimiento de la piel en mujeres perimenopáusicas con compuestos de estrógeno: Un estudio piloto). *Maturitas*, 1994. 20(1): pág. 25-30.
161. Sator, P.G., et al., "Skin aging and sex hormones in women – clinical perspectives for intervention by hormone replacement therapy" (El envejecimiento de la piel y las hormonas sexuales en las mujeres – Perspectivas clínicas para la intervención mediante terapia de reemplazo hormonal). *Exp Dermatol*, 2004. 13 Supl. 4: pág. 36-40.
162. Pierard, G.E., et al., "Effect of hormone replacement therapy for menopause on the mechanical properties of skin" (Efecto de la terapia de reemplazo hormonal para la menopausia en las propiedades mecánicas de la piel). *J Am Geriatr Soc*, 1995. 43(6): pág. 662-5.
163. Pierard-Franchimont, C., et al., "Skin water-holding capacity and transdermal estrogen therapy for menopause: a pilot study" (Capacidad de retención del agua de la piel y terapia transdérmica con estrógenos para la menopausia: Un estudio piloto). *Maturitas*, 1995. 22(2): pág. 151-4.
164. Snell, R.S. y R. Turner, "Skin pigmentation in relation to the menstrual cycle" (Pigmentación de la piel en relación con el ciclo menstrual). *J Invest Dermatol*, 1966. 47(2): pág. 147-55.
165. Harvell, J., I. Hussona-Saeed y H.I. Maibach, "Changes in transepidermal water loss and cutaneous blood flow during the menstrual cycle" (Cambios en la pérdida transdérmica de agua y el flujo sanguíneo cutáneo durante el ciclo menstrual). *Contact Dermatitis*, 1992. 27(5): pág. 294-301.
166. Thornton, M.J., "Oestrogen functions in skin and skin appendages" (Funciones de los estrógenos en la piel y apéndices de la piel). *Expert Opin Ther Targets*, 2005. 9(3): pág. 617-29.
167. Draelos, Z.D., R. Blair y A. Tabor, "Oral soy supplementation and dermatology" (Uso de suplementos orales de soya y dermatología). *Cosmetic Dermatology*, 2007. 20: pág. 202-204.
168. Izumi, T., et al., "Oral intake of soy isoflavone aglycone improves the aged skin of adult women" (La ingesta oral de aglicona de isoflavonas de soya mejora la piel envejecida de mujeres adultas). *J Nutr Sci Vitaminol*, 2007. 53(1): pág. 57-62.
169. Jenkins, G., et al., "Wrinkle reduction in post-menopausal women consuming a novel oral supplement: a double-blind placebo-controlled randomised study" (Reducción de las arrugas en mujeres posmenopáusicas que consumen un suplemento oral nuevo: Estudio randomizado, controlado con placebo, doble ciego). *Int J Cosmet Sci*, 2013. 36: pág. 22.



Los 70 directores del sector agrícola que conforman la USB supervisan las inversiones en investigación y promoción de la soya para maximizar las oportunidades de rentabilidad de todos los agricultores dedicados a la producción de la soya en Estados Unidos. Estos voluntarios invierten y potencian los fondos dedicados a dicha investigación y promoción para aumentar el valor de la harina y el aceite de soya de Estados Unidos, para asegurar que los productores de soya del país y sus clientes tengan la libertad y la infraestructura necesaria para funcionar, y para satisfacer las necesidades de los clientes de soya de Estados Unidos. Según se estipula en la Ley Federal sobre Promoción, Investigación e Información al Consumidor de Soya, el Servicio de Mercadeo Agrícola del Departamento de Agricultura de Estados Unidos tiene la responsabilidad de supervisar a la USB y los fondos destinados a la investigación y la promoción de la soya. Para más información, por favor visite SoyConnection.com.