

En “La Salud y La Soja”, V.Pastor y A. Perote, coordinadores, EDIMSA y Grupo Leche Pascual, Madrid, pgs. 61-92, 2007

# Componentes de la soja de interés en alimentación, nutrición y salud humana

**Emilio Herrera Castellón**

Catedrático de Bioquímica y Biología Molecular,  
Universidad San Pablo-CEU, Madrid.

**Rafael Jiménez Fernández**

Catedrático de Fisiología, Universidad de Salamanca

## Introducción: Valores nutricionales de la soja

La semilla de soja (del japonés *shoyu*) es una legumbre de alto valor nutritivo que contiene alrededor de un 10% de agua, un 4-5% de minerales, principalmente potasio y fósforo, y una amplia variedad de componentes orgánicos, entre los que destaca su elevado porcentaje de proteínas (del orden del 35%) de buena calidad. Esa cantidad de proteínas es casi el doble de la de la carne (20%), cuatro veces la de los huevos y hasta doce veces la de la leche. Contiene, además, otra serie de compuestos de enorme interés alimenticio: un 20% de grasas, que en su mayor parte son triglicéridos de ácidos grasos poliinsaturados, alrededor del 2-5% de fosfolípidos, principalmente en forma de lecitina, y pequeñas cantidades de otros lípidos en forma de esteroides, tales como estigmasterol y sitosterol. No tiene colesterol.

En la soja se encuentran también numerosas vitaminas, sobre todo del grupo B (tiamina, niacina y ácido pantoténico), tocoferoles (vitamina E) y carotenoides (vitamina A).

Por último, la semilla de soja tiene también importantes cantidades de derivados fenólicos, principalmente flavonoides y antocianinos. En el grupo de los flavonoides destacan las isoflavonas genistina y daidzina (precursores de la genisteína y daidzeína, respectivamente), así como la glicitina. La genisteína y daidzeína son conocidas también como *fitoestrógenos*, pues ejercen en el organismo efectos similares a los estrógenos de origen animal, habiéndose investigado otros efectos beneficiosos para la salud, tales como su acción antioxidante, antiinflamatoria, antitrombótica, anticancerígena, etc. En la Tabla I (página siguiente) se resume el contenido en nutrientes de la soja en forma de legumbre, y en la Tabla II (página siguiente) se muestra la composición de varios productos derivados de la misma (leche, harina, tempeh, tofu...).

Tabla I. Contenido en nutrientes de la soja en forma de legumbre, expresado en cantidad por 100 g

<b>Energía (Kcal)</b>	<b>416</b>
<b>Proteínas (g)</b>	<b>36</b>
<b>Carbohidratos (g)</b>	<b>30</b>
<b>Fibra (g)</b>	<b>9</b>
<b>Grasas totales (g)</b>	<b>20</b>
<b>Lípidos poliinsaturados (g)</b>	<b>11</b>
<b>Lecitina (g)</b>	<b>1-5</b>
<b>Colesterol (mg)</b>	<b>0</b>
<b>Sodio (mg)</b>	<b>5</b>
<b>Potasio (mg)</b>	<b>1.700</b>
<b>Calcio (mg)</b>	<b>277</b>
<b>Magnesio (mg)</b>	<b>240</b>
<b>Hierro (mg)</b>	<b>16</b>
<b>Zinc (mg)</b>	<b>3</b>
<b>Fósforo (mg)</b>	<b>580</b>
<b>Yodo (<math>\mu</math>g)</b>	<b>6</b>
<b>Flúor (<math>\mu</math>g)</b>	<b>130</b>
<b>Cobre (<math>\mu</math>g)</b>	<b>406</b>
<b>Tiamina (vitamina B1) (mg)</b>	<b>0,85</b>
<b>Riboflavina (vitamina B2) (mg)</b>	<b>0,4</b>
<b>Niacina (mg)</b>	<b>3</b>
<b>Vitamina K (<math>\mu</math>g)</b>	<b>190</b>
<b>Vitamina A (UI)</b>	<b>94</b>
<b>Vitamina E (mg)</b>	<b>13,3</b>
<b>Isoflavonas (mg)</b>	<b>200-300</b>

Fuentes: Calvo Aldea, D. La soja: Valor dietético y nutricional, 2006.

<http://www.diodora.com>

American Soybean Association, 2006.

<http://www.soygrowers.com>

Tabla II. Composición de varios productos derivados de la soja

	Calorías	Proteínas (g)	Grasas (g)	Hidratos de carbono (g)	Fibra (g)	Calcio (mg)	Hierro (mg)	Zinc (mg)	Tiamina (Vit. B1) (mg)	Riboflavina (Vit. B2) (mg)	Niacina (mg)	Adenina (Vit. B4) (mg)	Folato (mg)
Leche de soja, 1/2 taza	165	3,3	2,3	2,2	0,92	5	0,7	0,1	0,19	0,08	0,18	0,049	1,8
Habas de soja hervidas, 1/2 taza	149	14,3	7,7	8,5	1,8	88	4,4	1	0,1	0,3	0,3	0,2	46,2
Habas de soja tostadas, 1/2 taza	387	34	18,6	28,1	4,6	232	3,4	4,1	0,4	0,7	0,9	0,19	176
Harina de soja con toda su grasa, tostada, 1/2 taza	185	14,6	9,2	14,1	0,9	79	2,4	1,5	0,2	0,4	1,4	0,15	96
Harina de soja sin grasa, 1/2 taza	165	23,5	0,3	19,2	2,1	120	4,6	1,2	0,4	0,1	1,3	0,29	153
Concentrado de proteínas de soja, 28 g	93	16,3	0,13	8,7	1,1	102	3	1,2	0,9	0,04	0,2	0,04	96
Tempeh 114 g	165	15,7	6,4	14,1	2,5	77	1,9	1,5	0,1	0,09	3,8	0,25	43,2
Tofu firme, crudo 120 g	118	12,8	7,1	3,5	0,1	166	8,5	1,3	0,13	0,08	0,31	0,08	23,7
Tofu regular crudo, 114 g	88	9,4	5,6	2,2	0,83	122	6,2	0,93	0,9	0,06	0,23	0,08	0,06

Fuente: ASA. American Soybean Association, 2006.

En el presente capítulo se revisan los principales aspectos bioquímicos de los componentes orgánicos e inorgánicos de la soja, destacando su funcionalidad y un resumen de los efectos beneficiosos para la salud que poseen cada uno de los componentes.

## Componentes orgánicos

### Proteínas y aminoácidos esenciales (1)

Las proteínas son el componente más abundante de la soja, con un contenido que supera al de otras legumbres, como los garbanzos (18%), lentejas (24%), judías (19%) y guisantes secos (22%).

Las proteínas son los compuestos orgánicos más abundantes de nuestro organismo, llegando a representar alrededor de un 50% del peso seco de nuestros tejidos. Desde el punto de vista funcional su papel es esencial, ya que no hay ningún proceso en el organismo que no dependa de la presencia o actividad de las proteínas. De hecho, moléculas fundamentales en muy diversos procesos están formadas por proteínas: enzimas, hormonas, transportadores, anticuerpos, receptores celulares, etc.

Todas las proteínas están formadas por la unión de aminoácidos mediante enlaces peptídicos, y a su vez, mediante la hidrólisis las proteínas son escindidas en aminoácidos. Así pues, los aminoácidos son las unidades estructurales de las proteínas, y están formados básicamente por carbono, hidrógeno y nitrógeno. En el hombre se han identificado 20 aminoácidos diferentes. De ellos, 11 para los niños y 12 para los adultos se consideran no esenciales, ya que los podemos sintetizar o formar, y por lo tanto no es imprescindible su presencia en los alimentos. Sin embargo, los 9-8 restantes se denominan aminoácidos esenciales, ya que nuestro organismo no los puede sintetizar, y por lo tanto deben estar presentes de forma regular en nuestros alimentos. De hecho, la ausencia de uno de estos aminoácidos impide la formación de la proteína que lo contiene, y por lo tanto, el tejido que requiere esa proteína presenta una importante disfuncionalidad. En la Tabla III se relacionan los aminoácidos esenciales y no esenciales para el hombre, y en la Tabla IV se muestra el contenido de aminoácidos esenciales en varios productos derivados de la soja.

**Tabla III. Relación de aminoácidos esenciales y no esenciales para el hombre**

<b>Aminoácidos esenciales</b>	<b>Aminoácidos no esenciales</b>
<b>Isoleucina</b>	<b>Alanina</b>
<b>Leucina</b>	<b>Arginina</b>
<b>Lisina</b>	<b>Asparagina</b>
<b>Metionina</b>	<b>Ácido aspártico</b>
<b>Fenilalanina</b>	<b>Cistina</b>
<b>Treonina</b>	<b>Ácido glutámico</b>
<b>Triptófano</b>	<b>Glicina</b>
<b>Valina</b>	<b>Prolina</b>
<b>Histidina (en niños)</b>	<b>Serina</b>
	<b>Tirosina</b>
	<b>Histidina (en adultos)</b>

**Tabla IV. Contenido de aminoácidos esenciales en varios productos derivados de la soja**  
(mg/100 g de proteína)

Aminoácido	Semilla entera	Harina de soja	Concentrado de soja	Soja aislada	Leche de soja	Tofu
Isoleucina	35	46	48	49	46	48
Leucina	79	78	79	82	79	83
Lisina	62	64	64	64	60	61
Metionina y cistina	21	26	28	26	16	14
Fenilalanina y tirosina	87	88	89	92	80	83
Treonina	41	39	45	38	40	40
Triptófano	n/a	14	16	14	n/a	n/a
Valina	37	46	50	50	48	49

Fuentes: ASA. *American Soybean Association*, 2006.

A las proteínas que contienen todos los aminoácidos esenciales se las denomina "proteínas completas", y en general se encuentran en alimentos de origen animal, como carnes, huevos o lácteos y derivados. Las proteínas de vegetales, por lo general, no aportan todos los aminoácidos esenciales ("proteínas incompletas"). En el caso de la soja, a diferencia de las otras legumbres, que carecen del aminoácido lisina, contiene los ocho aminoácidos esenciales, aunque es deficitaria en metionina. Sin embargo, este problema se palia fácilmente consumiendo conjuntamente otros alimentos que la aportan, como huevos, leche, arroz o trigo.

### La proteína de soja en la prevención de enfermedades cardiovasculares

Mediante estudios epidemiológicos en humanos y experimentos de intervención en animales de laboratorio, se ha demostrado que la proteína de soja tiene una incidencia positiva sobre el perfil lipídico del plasma y ejerce varios efectos antiaterogénicos, impidiendo la formación de placas aterógenas. La ingestión de proteína de soja reduce los niveles de colesterol total, de LDL-colesterol y triglicéridos, mientras que tiende a incrementar los de HDL-colesterol (2, 3), lo que, unido a su acción antioxidante (4), disminuyen el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. Se ha sugerido que el mecanismo por el que se produce esa reducción de lípidos con el consumo de productos de soja sea un aumento de los receptores de lipoproteínas LDL, lo que produce una rápida salida de estas lipoproteínas de la circulación y, consecuentemente, su disminución en sangre (2).

En animales se ha demostrado también que la proteína de soja reduce la masa de tejido adiposo y los niveles plasmáticos de glucosa, al tiempo que incrementa los niveles de adiponectina, que es una proteína producida por el tejido adiposo, con efectos antiaterogénicos y anti-resistencia insulínica (5).

Otros estudios recientes han llegado a la conclusión de que las isoflavonas de la soja, que se encuentran asociadas a la proteína, adheridas a la fracción proteica, podrían contribuir al efecto hipolipemiante de ésta, como se verá posteriormente.

## Lípidos

La mayor proporción de componentes grasos de la soja corresponde a los ácidos grasos insaturados. De hecho, como se muestra en la Tabla V, en el perfil de ácidos grasos del aceite de soja destacan el ácido oleico, principal representante de los ácidos grasos monoinsaturados, y dos ácidos grasos poliinsaturados, el ácido linoleico (18:2,  $\omega$ -6) y el ácido linolénico (18:3,  $\omega$ -3). Estos dos ácidos grasos poliinsaturados son esenciales; es decir, nuestro organismo no los puede sintetizar, por lo que deben estar presentes en la dieta.

Tabla V. Perfil de ácidos grasos del aceite de soja

<b>Ácidos grasos saturados</b>	<b>Composición (%)</b>
<b>Ácido láurico (12:0)</b>	<b>Trazas</b>
<b>Ácido mirístico (14:0)</b>	<b>Trazas</b>
<b>Ácido palmítico (16:0)</b>	<b>11.0</b>
<b>Ácido esteárico (18:0)</b>	<b>4.1</b>
<b>Ácidos grasos insaturados</b>	<b>Composición (%)</b>
<b>Ácido araquidónico (20:4 <math>\omega</math>-6)</b>	<b>Trazas</b>
<b>Ácido palmitoleico (16:1)</b>	<b>Trazas</b>
<b>Ácido oleico (18:1)</b>	<b>22.0</b>
<b>Ácido linoleico (18:2 <math>\omega</math>-6)</b>	<b>54.0</b>
<b>Ácido linolénico (18:3 <math>\omega</math>-3)</b>	<b>7.5</b>

El ácido linoleico es el sustrato para la síntesis de los distintos ácidos grasos de la denominada "serie de los  $\omega$ -6", entre los que se encuentra el ácido araquidónico, del que se forman compuestos de enorme importancia funcional para nuestro organismo, como son las prostaglandinas (6). A su vez, el ácido linolénico es el sustrato para la síntesis de los ácidos grasos de la "serie de los  $\omega$ -3", en la que se forman los ácidos grasos  $\omega$ -3, característicos de la grasa del pescado, como los ácidos eicosapentaenoico y docosahexaenoico (6). Tanto el ácido oleico como los ácidos grasos de la serie  $\omega$ -3 son bien conocidos por sus efectos antiaterogénicos (7, 8), por lo que su abundante presencia en la soja contribuye activamente a prevenir las enfermedades cardiovasculares.

Una parte importante de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en la soja se encuentran formando parte de la lecitina. Esta sustancia lipídica es un fosfolípido que además de ácidos grasos contiene glicerol, fosfato y colina. La lecitina se encuentra presente en todas las células de nuestro organismo, y en particular en las del tejido nervioso, corazón, riñones y glándulas endocrinas.

Se han descrito varios beneficios de la ingestión de lecitina (9, 10), entre los que se podrían citar:

En cerebro, la colina de la lecitina se transforma en acetilcolina, que es un neurotransmisor. A ello se ha achacado el efecto protector y de refuerzo del sistema nervioso por la lecitina.

En hígado, la colina de la lecitina favorece la metabolización de las grasas, evitando así su infiltración. De hecho, una deficiencia de colina se asocia al desarrollo de hígado graso, e incluso de cirrosis hepática.

La lecitina facilita la movilización y oxidación de grasas endógenas, contribuyendo a evitar su acúmulo.

La lecitina contribuye a corregir las deficiencias de colina que pueden causar degeneración hemorrágica en los riñones.

Por su acción emulsificante, la lecitina favorece la absorción intestinal de las grasas.

### **Flavonoides: Isoflavonas**

Los flavonoides son un conjunto de más de 5.000 compuestos químicos pertenecientes a la familia de los polifenoles, un amplio y heterogéneo grupo de moléculas que comparten la característica de poseer en su estructura varios grupos bencénicos sustituidos por funciones hidroxílicas.

Los flavonoides son compuestos naturales pigmentados específicos de las plantas, hallándose en el tallo, hojas, frutos, semillas y flores, en los que desempeñan un importante papel, ya que intervienen en el control del crecimiento y diferenciación de la planta. Son muy abundantes en la acerola, brócoli, cereza, endivia, naranja, puerro, rábano, remolacha roja, uva, té verde y negro, en bebidas como el vino tinto y la cerveza, y en todos los alimentos de soja (leche, tofu, haba, porotos, proteína vegetal texturizada, harina, miso...).

Aunque el organismo humano no puede sintetizarlos, se sabe que los flavonoides son importantes para la fisiología humana al ser considerados como nutrientes esenciales y fitoquímicos con propiedades terapéuticas, siendo los responsables de una serie de efectos saludables y acciones protectoras cuando se ingieren regularmente y formando parte de la dieta habitual.

Los flavonoides fueron descubiertos por el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 1937, Albert Szent-György, de origen húngaro, quien en 1930 aisló de la cáscara del limón una sustancia llamada *citrina*, la cual tenía efectos sobre la permeabilidad (P) capilar; ésta es probablemente la razón por la que en un principio se conocieron con el nombre de *vitamina P*; posteriormente se comprobó que no eran verdaderas vitaminas, abandonándose tal denominación en la década de los 50.

Las más de 5.000 moléculas bioactivas de flavonoides identificados hasta la fecha se han distribuido en 10-12 familias que reciben nombres tales como *chalconas*, *auronas*, *flavonas* (luteolina, apigenina...), *flavonoles* (quercetina, kaemferol, miricetina...), *flavanoles* (catequina, galocatequina, epicatequina, teaflavina...), *flavanonas* (hesperidina, naringenina, eriodictiol...), *antocianidinas* (cianidina, malvidina, pelargonidina, petunidina...), *isoflavonas* o *isoflavonoides* (genisteína, daidzeína, gliciteína...), y otras subclases tales como *flavandioles*, *taninos* o *proantocianidinas*, *rotenoides*... (Figura 1). Los flavonoides tienen similitudes estructurales y funcionales, y en algunos de ellos existen también interconexiones biosintéticas, pues se ha comprobado, por ejemplo, que la naringenina es convertida en genisteína por la acción de una enzima presente en la soja, la *isoflavona sintasa*.

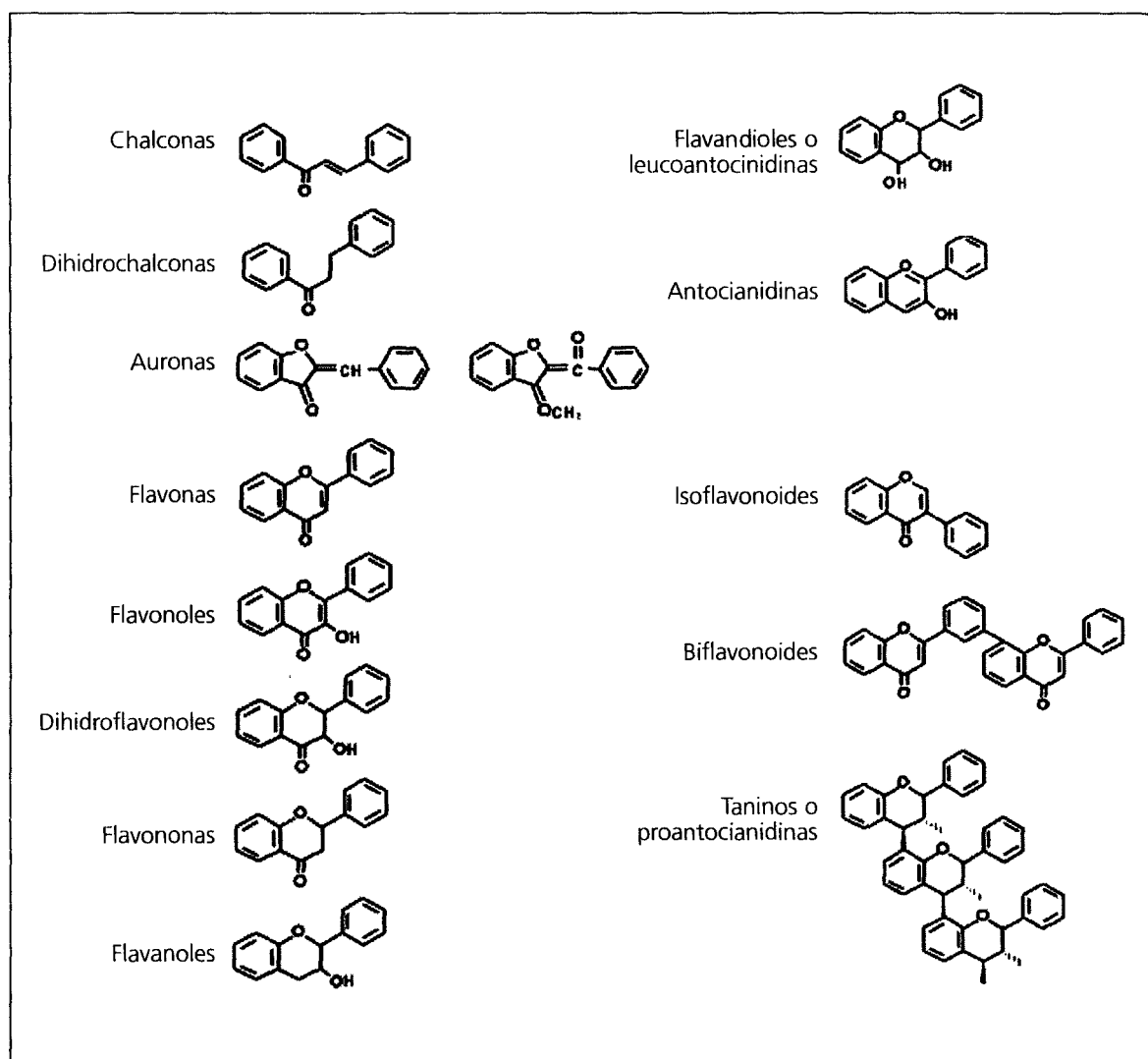


Figura 1. Principales familias de flavonoides y estructura química básica.

La mayor parte de los flavonoides se encuentra en las plantas como precursores *inactivos* de las formas biológicamente activas, siendo precisa su biotransformación para que puedan realizar sus acciones saludables en el organismo. Las reacciones de biotransformación para la activación de los precursores tienen lugar en la luz intestinal, por la acción de enzimas de origen bacteriano (11).



La isoflavonas son los flavonoides más abundantes y de mayor interés terapéutico de la soja, y también la soja es el único alimento que contiene isoflavonas en cantidades fisiológicamente relevantes. Están presentes en todos los productos que se obtienen a partir de la semilla, tales como leche, tofu, tempeh, harina, miso, concentrado, proteína vegetal texturizada..., alcanzando cifras que pueden llegar a 300 mg/100 g en la semilla seca (Tabla I) y en torno a 150-200 mg/100 g en la harina de soja (Tabla VI). En estado natural se encuentran adheridas a las proteínas de la semilla, de forma que tras la extracción alcohólica del concentrado de soja desaparecen prácticamente del mismo (< 20 mg/100 g). En todos estos productos de la soja se encuentran en abundancia tres precursores glicosilados (genistina, daidzina y glicitina) de las tres isoflavonas más abundantes: genisteína, daidzeína y gliciteína, respectivamente (11, 12, 13) (Figura 2).

Tabla VI. Contenido de isoflavonas en varios productos derivados de la soja

<b>Soja</b>	<b>128</b>
<b>Harina de soja (texturizada)</b>	<b>148</b>
<b>Harina de soja (desgrasada)</b>	<b>131</b>
<b>Harina de soja con grasa</b>	<b>178</b>
<b>Harina de soja con grasa (tostada)</b>	<b>199</b>
<b>Concentrado de soja (extracción alcohólica)</b>	<b>12</b>
<b>Concentrado de soja (extracción acuosa)</b>	<b>102</b>
<b>Proteína de soja aislada</b>	<b>97</b>

Fuente: ASA. American Soybean Association, 2006.

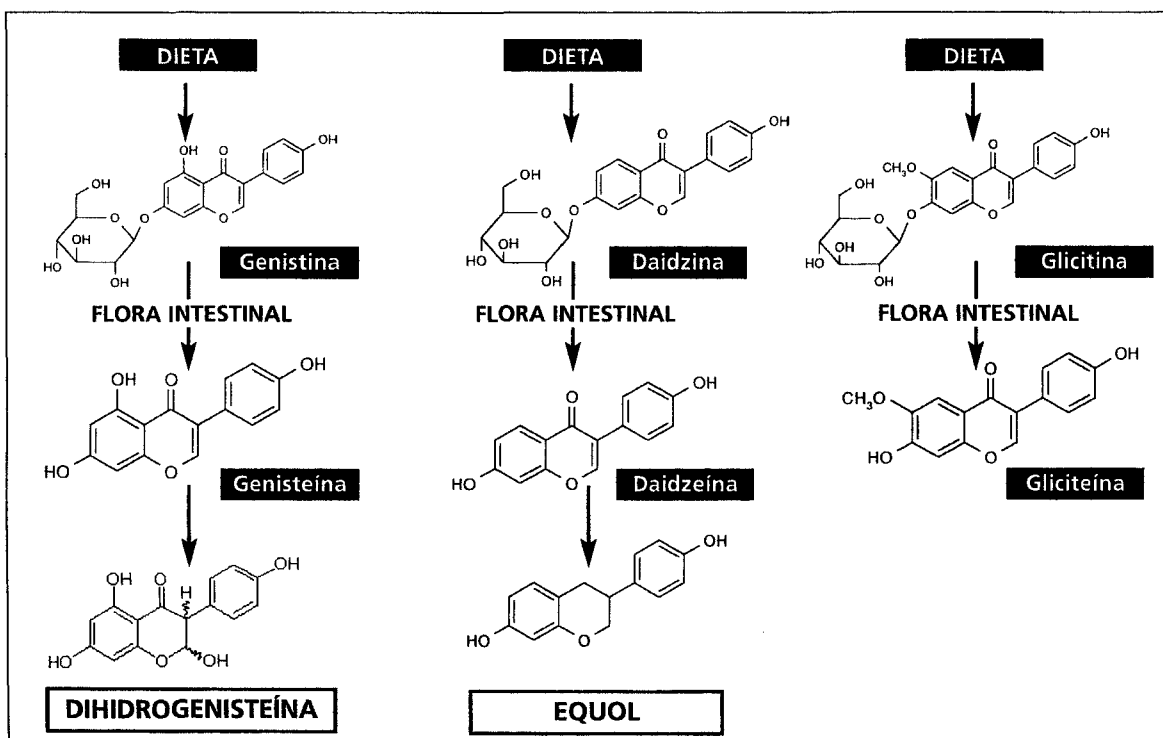


Figura 2. Principales isoflavonas de la soja. Precursores inactivos y metabolismo.

Los precursores inactivos de las isoflavonas son activados en el intestino; es decir, después de su ingestión, mediante una serie de reacciones controladas por enzimas de la microflora intestinal, lo que favorece su absorción intestinal y posterior biotransformación hepática, y potencia su actividad biológica. En el caso de la genisteína, la molécula del precursor es transformada hasta ser convertida en dihidrogenisteína y 6'-hidroxi-O-desmetilangiolensina, las cuales son más fácilmente absorbibles y tienen mayor biodisponibilidad. A su vez, la daidzeína es convertida en equol y O-desmetilangiolensina.

Se sabe que la capacidad de biotransformación de isoflavonas varía de un individuo a otro, y se considera que cuanto mayor es la capacidad de sintetizar dihidrogenisteína a partir de genisteína y, sobre todo, de obtener equol partiendo de daidzeína, mayor será la actividad biológica y terapéutica de las isoflavonas en su organismo (11). Algunos estudios han señalado que hasta el 35-40% de los individuos son incapaces de metabolizar la daidzeína, dependiendo mucho del tiempo de tránsito intestinal y de la eficacia de los procesos de fermentación bacteriana.

En una gran cantidad de estudios llevados a cabo en los últimos años se ha comprobado que las isoflavonas de la soja, cuando se ingieren habitualmente y en cantidades adecuadas, producen una serie de efectos saludables importantes, destacando los siguientes, que describiremos brevemente a continuación, ya que serán tratados con mayor amplitud en otros capítulos:

- Acción estrógena.
- Reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular.
- Acción antioxidante.
- Inhibición enzimática y otros efectos saludables.

### **Isoflavonas de la soja como fitoestrógenos. Acción estrogénica.**

Las principales isoflavonas de la soja, genisteína y daidzeína, comparten las propiedades estructurales y funcionales de los flavonoides, y realizan en el organismo las acciones fisiológicas comunes a todos ellos, pero se diferencian del resto en que sólo ellas tienen, además, una acción *estrogénica*, como se indicó anteriormente. Es precisamente por esta acción estrogénica específica de las isoflavonas, aun siendo ésta débil con respecto a la de los estrógenos animales, por la que son conocidas también como *fitoestrógenos* (estrógenos de origen vegetal) (14).

La estructura química de los fitoestrógenos es similar a la del 17 $\beta$ -estradiol (Figura 3), una hormona de origen animal perteneciente al grupo de los estrógenos u hormonas sexuales femeninas, las cuales se producen en el ovario y regulan no sólo el desarrollo, mantenimiento y funciones de los órganos reproductores femeninos, los ciclos de actividad sexual y las características sexuales secundarias femeninas, sino que intervienen en otros procesos importantes relacionados con el metabolismo de las proteínas, lípidos, minerales..., así como en el crecimiento óseo y en el mantenimiento de la masa ósea tras la menopausia, regulando su formación y resorción.

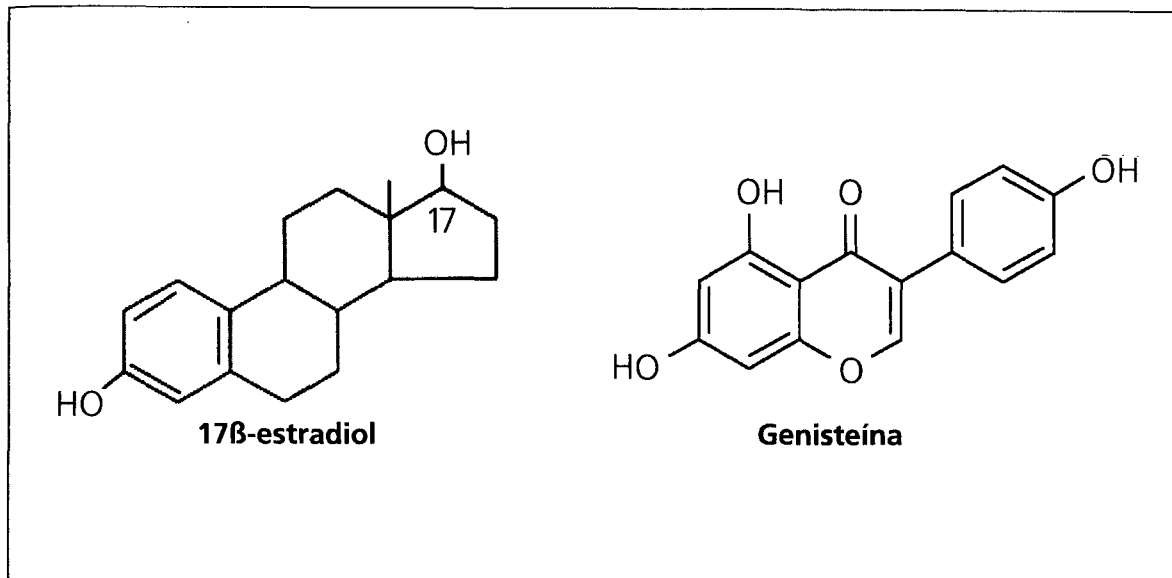


Figura 3. Estructura química del 17β estradiol y de la isoflavona genisteína, presente en la soja. Obsérvense las semejanzas estructurales.

La deficiencia de estrógenos que sobreviene a la mujer con la llegada de la menopausia ocasiona una serie de síntomas y patologías asociadas, principalmente de tipo cardiovascular y óseo, las cuales se previenen o alían mediante un tratamiento específico conocido como Terapia Hormonal Sustitutiva (THS), la cual está constituida por hormonas esteroídicas, principalmente estrógenos y progestágenos (15).

El interés por los fitoestrógenos ha crecido de forma importante en los últimos años al comprobarse que la THS, la única medicación que se venía aplicando a las mujeres posmenopáusicas, no es tan segura y eficaz como se había considerado, sino que genera una serie de problemas y reacciones adversas importantes, aumentando el riesgo de padecer cáncer de mama y endometrio, enfermedades cardiovasculares y la probabilidad de otras.

Las evidencias científicas indican que la mayoría de los inconvenientes (y beneficios) asociados a la THS se deben al efecto de los estrógenos; este problema se ha puesto de manifiesto en una serie de estudios clínicos iniciados en 1998, de tipo multicéntrico, aleatorizados, doble-ciego y con control, diseñados para conocer la verdadera importancia del problema. Los resultados del primero de ellos, el estudio HERS I (*The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, 1998*) (15), de otros realizados posteriormente, y del más reciente, el estudio MWS o "del millón de mujeres" (*The Million Women Study, 2003*) (16), considerado también como uno de los más relevantes, han llevado a los autores a la conclusión de que la THS aumenta el riesgo de cáncer de mama, de cardiopatía isquémica, ictus cerebral, tromboembolismo..., no disminuye la incidencia de eventos cardiovasculares adversos ni protege frente al desarrollo de enfermedad cardiovascular, ni reduce el riesgo de muerte o de accidente cerebrovascular; en cambio, empeora los signos neurológicos y déficit funcionales de los ictus no fatales, y aumenta la incidencia de cáncer de mama y endometrio (16, 17, 18).

Por todo ello, desde hace unos años se está implantando la utilización de fitoestrógenos para el tratamiento sintomático de la menopausia pues, a diferencia de la THS, estos fitoquímicos poseen una amplia gama de efectos beneficiosos, manteniendo un efecto similar al del estradiol sobre la funcionalidad de la mama, ovarios, endometrio, próstata, tejido vascular y óseo, y células aisladas (12,14). De hecho, aunque la potencia terapéutica de las isoflavonas de la soja sea inferior a la del estradiol, niveles elevados de ellas en sangre pueden generar una amplia variedad de efectos fisiológicos.

Estos efectos se producen por la susceptibilidad que tienen las isoflavonas de unirse a los receptores estrogénicos de los tejidos,  $\alpha$  o  $\beta$ , dando lugar a la formación de un complejo isoflavona-receptor que es funcionalmente equivalente al que se forma tras la unión del  $17\beta$ -estradiol y el receptor; ambos complejos estimulan la transcripción del ADN de la célula, provocando la respuesta específica celular, si bien la intensidad de esta respuesta es menor en el caso de las isoflavonas que en el estradiol, y varía también en función del individuo y del tipo de receptor estrogénico al que se unan,  $\alpha$  o  $\beta$  (19). Ello se debe, entre otros factores, a que la afinidad de las isoflavonas por los receptores estrogénicos es mucho menor que la del estradiol, y especialmente baja por los receptores  $\alpha$ . Esta diferente afinidad explica el que las acciones de las isoflavonas sean más patentes en los órganos y tejidos en cuyas células predominan los receptores  $\beta$ , tales como el hueso, la pared vascular, el tracto urogenital y el sistema nervioso central, y menores o inapreciables en donde predominan los receptores  $\alpha$ , como las mamas o el endometrio.

Existen numerosos estudios clínicos y epidemiológicos examinando los efectos beneficiosos de los fitoestrógenos en la menopausia (12-14, 16, 20, 21, 22, 23) y de ellos vamos a destacar aquí los más relevantes. Se ha comprobado, por ejemplo, que el suplemento dietético con soja o sus derivados mejora la sintomatología de la menopausia y reduce significativamente el número de sofocos en la mayoría de las mujeres tratadas. Mejoras significativas se han descrito también para otros síntomas tales como palpitaciones, cefaleas, insomnio, cansancio, melancolía, irritabilidad, parestesias, vértigos, fatiga, artromialgias... Otros estudios han puesto igualmente de manifiesto que las isoflavonas poseen también efectos sobre la sequedad vaginal, la frecuencia y urgencia urinaria, infecciones vaginales (vaginitis), etc., pero otros investigadores no han observado efectos significativos sobre ninguno de los síntomas climatéricos citados (12, 14, 20, 24).

Por otra parte, los estrógenos representan un papel importante en el mantenimiento de la densidad ósea, como se indicó anteriormente, regulando la formación y resorción del hueso (19); la mayoría de los estudios realizados sobre este otro efecto negativo de la menopausia, la osteoporosis, indican que las isoflavonas de soja son efectivas en el mantenimiento de la densidad mineral del hueso en mujeres posmenopáusicas. A esta conclusión se ha llegado mediante estudios realizados en cultivos tisulares y con células aisladas de hueso, comprobando que la genisteína y daidzeína aumentan la proliferación y diferenciación osteoblástica y la síntesis de colágeno, desapareciendo el efecto si se añaden al medio "antiestrógenos". En estudios con animales de laboratorio se han observado también estos efectos, pues las isoflavonas previenen la pérdida de masa ósea e incrementan el número de osteoblastos y la actividad osteogénica, responsables de la formación del hueso.

En humanos, los estudios muestran efectos variables, no siempre coincidentes, pero en general señalan un cierto efecto protector frente a la osteoporosis, ya que la soja o sus isoflavonas reducen los niveles sanguíneos de varios marcadores de resorción ósea e incrementan los de los marcadores de la formación de hueso (osteocalcina, FA ósea e IGF-1). Sin embargo, otros investigadores no han logrado observar tal efecto, y tampoco se dispone de resultados contrastados que demuestren que la soja o sus derivados pueden ayudar a reducir el riesgo de fracturas en la práctica clínica (12, 14, 20).

**Isoflavonas de la soja como factores de protección cardiovascular.**

Tras la menopausia se produce en la mujer un importante incremento del riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. El tratamiento con fitoestrógenos puede reducir ese riesgo, ya que las isoflavonas afectan positivamente al sistema vascular, tanto directamente, a través de su interacción con los receptores estrogénicos presentes en la pared del sistema vascular, como indirectamente, alterando el perfil de lipoproteínas circulantes, o impidiendo mediante su acción antioxidante la oxidación del colesterol de las lipoproteínas LDL (25). Existen, efectivamente, numerosos estudios clínicos que han determinado los efectos de las isoflavonas de la soja sobre el sistema cardiovascular (3, 12, 14, 21, 23), comprobando que éstas disminuyen el riesgo de enfermedad cardiovascular, principalmente a través de las siguientes acciones (Figura 4):

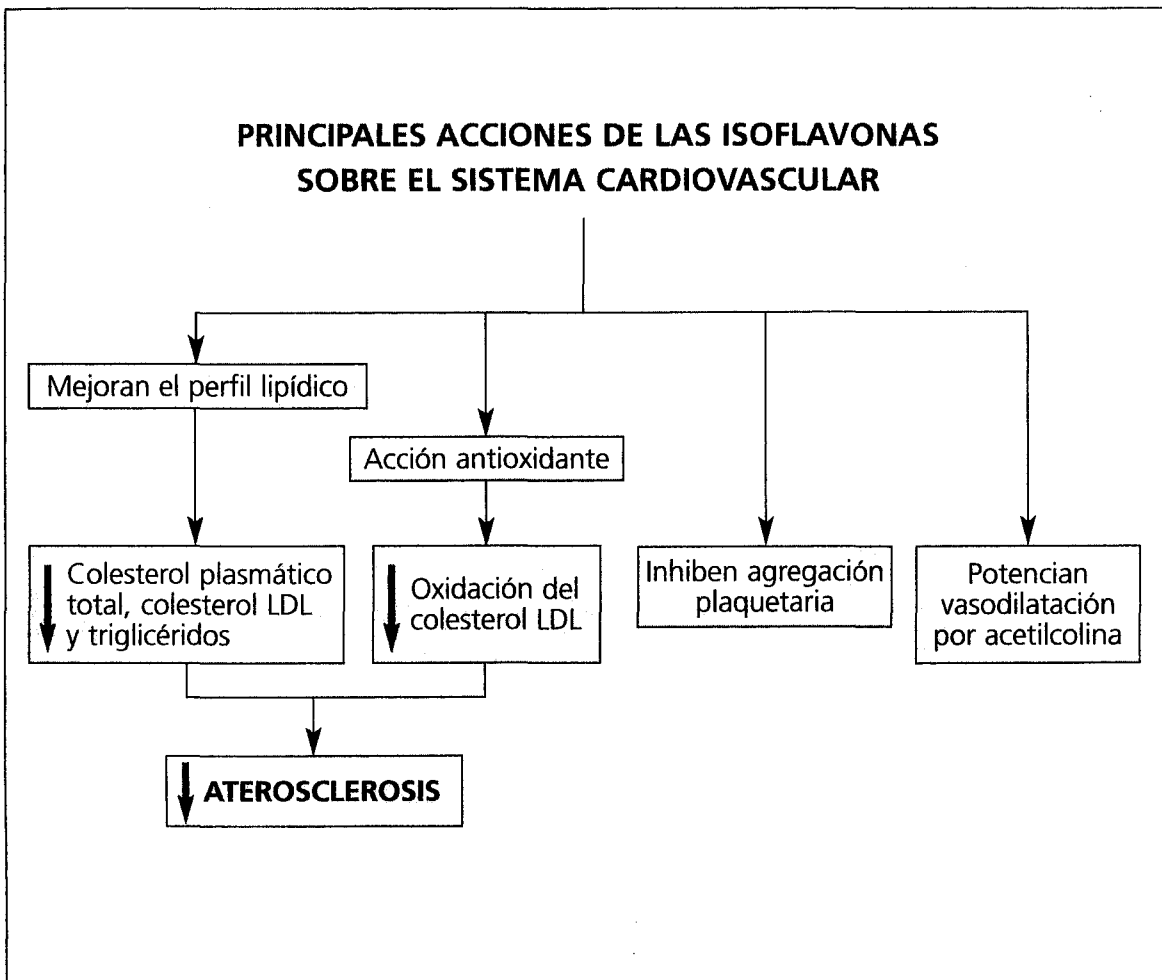


Figura 4. Isoflavonas y sistema cardiovascular.

- Efecto hipolipemiante y mejoría del perfil lipídico, pues, junto con las proteínas de la soja, las isoflavonas contribuyen a reducir el colesterol total, el colesterol LDL y los triglicéridos del plasma. Este efecto se ha observado en animales y en el hombre; primeramente se observó en monos alimentados con una dieta que contenía proteína de soja intacta o proteína de soja de la que se habían extraído las isoflavonas por medio de alcohol. Se comprobó que los animales alimentados con la proteína intacta, es decir, conteniendo las isoflavonas, tenían menos colesterol LDL y VLDL que los monos alimentados con proteína a la que se le habían extraído previamente las isoflavonas. Algo similar se ha observado en humanos, ya que la dieta suplementada con proteína de soja sin isoflavonas no reduce de manera significativa los niveles plasmáticos de colesterol (3, 14, 21).
- Efecto antiaterogénico indirecto, debido a la acción antioxidante de las isoflavonas –acción que trataremos en el siguiente apartado–. Por este efecto antioxidante, las isoflavonas protegen de la oxidación a las lipoproteínas LDL, cuya oxidación es una de las primeras fases en la formación de placas aterógenas en la pared vascular (4, 12, 21, 23).
- Efecto antitrombótico, inhibiendo la agregación plaquetaria mediante la inhibición de la unión del tromboxano A<sub>2</sub> a su receptor plaquetario, lo que reduce el riesgo de tromboembolismo (12, 14).
- Acción vasodilatadora, aumentando la respuesta a la acción vasodilatadora de la acetilcolina, pues las isoflavonas reducen la producción de endotelina 1, un péptido vasoconstrictor, y la concentración de calcio libre intracelular, favoreciendo así la relajación del músculo liso de la pared vascular (12, 21).

### **Isoflavonas de la soja como fitoquímicos antioxidantes.**

Los fitoestrógenos de la soja, igual que otros flavonoides, tienen la propiedad de actuar como agentes antioxidantes en los sistemas biológicos. La quercetina, catequina, rutina, genisteína y daidzeína tienen una potente acción antioxidante, que en el caso de la quercetina es 4,7 mM (medida con trolox), lo que viene a ser 5 veces mayor que la de las vitaminas E y C, con una hidrosolubilidad similar a la de la vitamina E (12, 13, 26). La propiedad antioxidante de los flavonoides se debe, sobre todo, a que en la estructura química incluyen un número variable de grupos hidroxilo fenólicos, a que son excelentes quelantes del hierro y otros metales de transición y, sobre todo, a que poseen una extraordinaria capacidad para secuestrar y neutralizar directamente una serie de radicales libres del oxígeno, tales como los radicales superóxido e hidroxilo, hidroperóxidos, peróxidos lipídicos y otros radicales; todos ellos se caracterizan por su gran inestabilidad energética, lo que les convierte en agentes altamente reactivos, con un gran poder oxidante y lesivo para las células (12, 13, 26, 27).

Mediante esta gran actividad antioxidante, las isoflavonas protegen a las células del *ataque oxidativo* de los radicales libres, siendo la genisteína la que presenta mayor actividad *in vitro* (genisteína > daidzeína = equol > genistin = biochanina A = daidzina > formononetina; esta última apenas tiene actividad antioxidante) (13).

La mayoría de los radicales libres se producen como consecuencia del metabolismo del propio organismo durante la *respiración* celular, la cual se lleva a cabo en las mitocondrias. También se generan radicales en el retículo endoplasmático, en las células fagocíticas... Además, numerosos agentes externos como las radiaciones ionizantes, diversas moléculas derivadas de los fenómenos de polución y contaminación ambiental, el humo del tabaco, diferentes compuestos tóxicos como pesticidas, venenos, algunos metales de transición como el hierro y el cobre, y ciertos fármacos, favorecen o inducen la generación de radicales libres y daño oxidativo, siendo ésta una de las causas implicadas en la génesis de más de 100 enfermedades degenerativas, tales como patologías cardiovasculares, Alzheimer y parkinsonismo, hipertensión esencial, diabetes, artrosis, alteraciones inflamatorias, cataratas... o el cáncer.

Los radicales libres, en principio no suponen ningún problema para los seres vivos, ya que el organismo dispone de varios sistemas de defensa antioxidante encargados de su neutralización. Sin embargo, cuando se rompe el equilibrio entre generación y neutralización se produce *estrés oxidativo*, una situación en la que el exceso de radicales produce alteraciones oxidativas en la maquinaria genética y transcripcional de la célula –en los ácidos nucleicos–, en las proteínas y lípidos celulares, así como en las lipoproteínas de la sangre, principalmente las LDL, predisponiendo a la formación de placas ateromatosas. El ADN mitocondrial es también especialmente susceptible al daño oxidativo, y su degradación o mutación oxidativa se encuentra entre las causas del envejecimiento de los seres vivos (22, 23, 26).

Las defensas antioxidantes del organismo son de tipo enzimático y no enzimático (Figura 5, en página siguiente); las primeras están integradas por cuatro enzimas que trabajan en cadena para desactivar radicales libres: la *superóxido dismutasa* (SOD), la *catalasa* (CAT), la *glutación peroxidasa* (GPx) y la *glutación reductasa* (GR). A su vez, el sistema antioxidante no enzimático lo forman una serie de sustancias que, estando presentes en las células a bajas concentraciones, se oxidan antes que los compuestos oxidables de la célula (ADN, proteínas y lípidos) y retrasan, inhiben, amortiguan o previenen su oxidación, así como la formación de nuevos radicales libres. El sistema antioxidante no enzimático incluye una larga serie de compuestos de bajo peso molecular, tanto de acción directa como indirecta, de origen alimentario o de síntesis endógena, entre los que se encuentran el glutatió, la vitamina E ( $\alpha$ -tocoferol), la vitamina C (ácido ascórbico), la vitamina A (trans-retinol/ $\beta$ -caroteno), la melatonina..., productos de desecho como la bilirrubina o el ácido úrico..., y los flavonoides de la dieta (12, 13, 26).

Las acciones antioxidantes de los flavonoides se llevan a cabo principalmente por medio de los mecanismos que se muestran en la Figura 6 (en página siguiente). Destaca, por ejemplo, su capacidad para inhibir enzimas generadoras de radicales y para activar a las enzimas antioxidantes, su capacidad para unirse a los polímeros biológicos (enzimas, transportadores de hormonas, ADN...), para quelar iones metálicos como el hierro, cobre y zinc y, sobre todo, son extraordinarios antioxidantes directos (*scavenger*) debido a la capacidad que tienen para secuestrar, desactivar y depurar radicales libres. Todo ello explica que se hayan descrito efectos protectores en muchas patologías en las que están implicados los radicales libres. Además, la actividad antioxidante de los fitoestrógenos de la soja es específica de éstos, pues ninguna otra familia de fitoestrógenos ha mostrado actividad antioxidante (12, 21, 26).

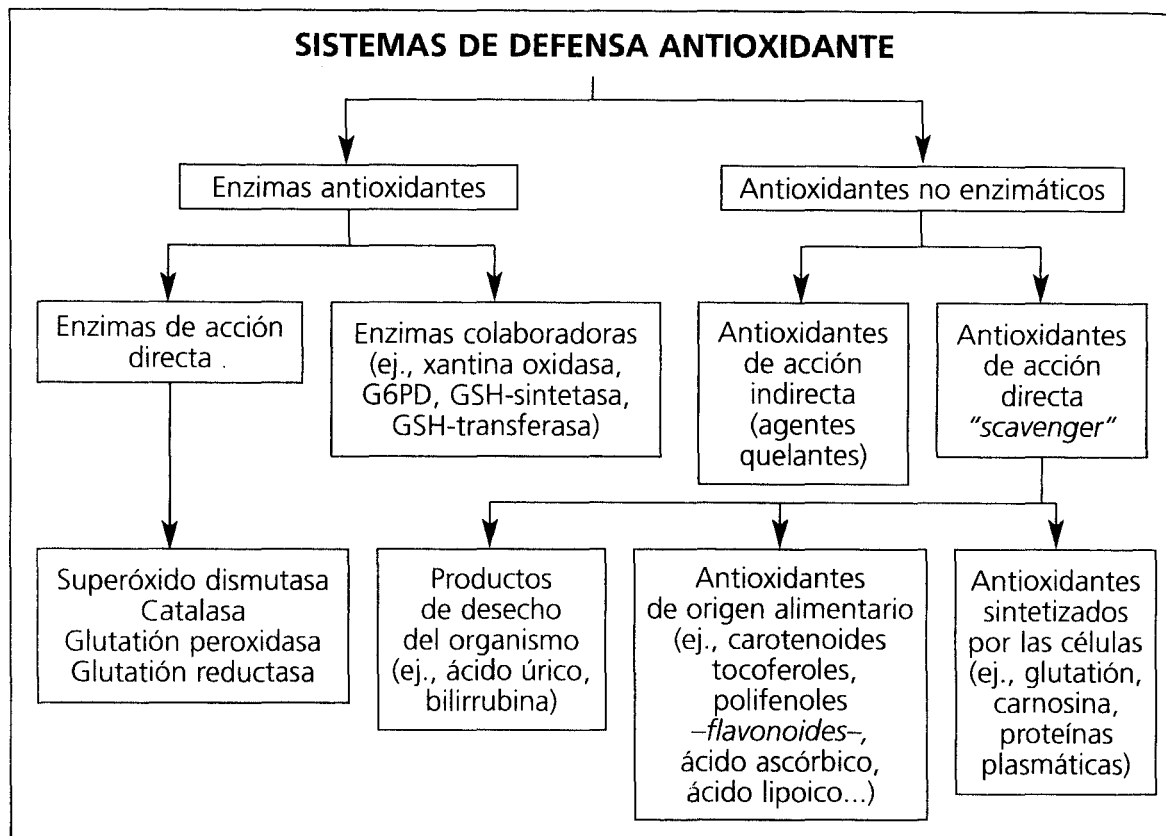


Figura 5. Sistemas de defensa antioxidante del organismo: sistema enzimático y no enzimático.

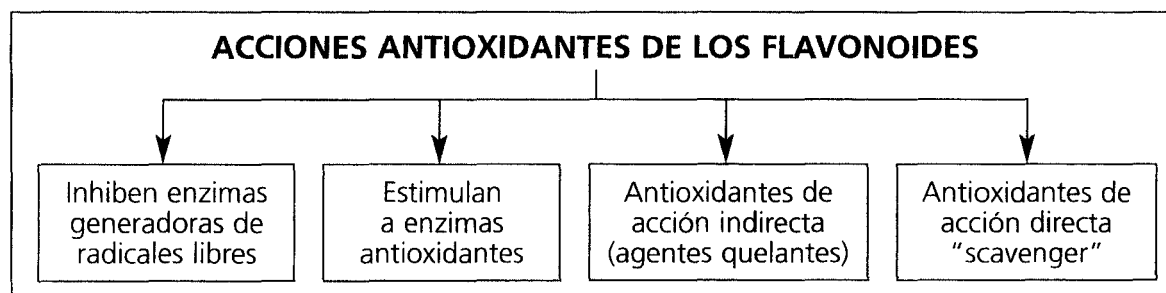


Figura 6. Actividad antioxidante de las isoflavonas de la soja.

Gran parte de la eficacia antioxidante de los flavonoides de la soja –igual que otros polifenoles– se debe a su carácter *anfifílico*, es decir, a ser liposolubles e hidrosolubles, disolviéndose en los lípidos de las membranas celulares, a los que protegen del ataque oxidativo de los radicales libres. Así, se ha observado que las isoflavonas bloquean la oxidación del ácido linoleico y de los fosfolípidos de las membranas celulares y lipoproteínas LDL, reduciendo también la citotoxicidad de las LDL oxidadas (20, 23). Además, al ser también solubles en medios acuosos, como el plasma sanguíneo y el citoplasma celular, impiden la oxidación de las proteínas plasmáticas y de otros compuestos disueltos. Por esta razón, a diferencia de otros antioxidantes que no son anfifílicos, las isoflavonas de la soja pueden traspasar la barrera hematoencefálica y proteger a las células cerebrales, muy sensibles a las lesiones por radicales libres. Por otra parte, su actividad antioxidante contribuye de manera determinante en la protección del sistema cardiovascular y es posible que también tenga algún papel en la protección frente al desarrollo de determinadas patologías inmunológicas y neoplásicas (12, 13, 16, 21, 23, 27).



## **Inhibición enzimática, cáncer y otras acciones de las isoflavonas de la soja**

Además de la acción estrogénica y antioxidante, diversos estudios clínicos y experimentales, *in vivo* e *in vitro*, han permitido comprobar que las isoflavonas de la soja, principalmente la genisteína, inhiben la actividad de numerosas enzimas celulares de gran importancia funcional, como la tirosina quinasa (17, 28). Esto abre muchas expectativas en cuanto a su posible empleo como agentes quimiopreventivos antitumorales, pues estas enzimas participan en el control de la replicación celular, con repercusiones importantes en el inicio de los procesos cancerígenos; estas enzimas también activan la agregación plaquetaria, por lo que la inhibición es relevante para la protección cardiovascular.

Por otra parte, la isoflavonas reducen el número de receptores celulares para diversos factores de crecimiento implicados en procesos de proliferación y diferenciación celular, tales como EGF (factor de crecimiento epidérmico), IGF (factores del crecimiento relacionados con la insulina o *insulin-like growth factors*), TGF (factor de crecimiento tumoral) y otros. Todos estos factores han sido implicados en el crecimiento de diversos tumores, lo que explica la importancia de la reducción del número de receptores por las isoflavonas, pues ello se traduce en un menor riesgo de la proliferación tumoral (17, 19).

Las isoflavonas también inhiben la actividad de las *topoisomerasas I y II* del ADN (28), unas enzimas que catalizan cambios topológicos en el ADN, siendo necesarias para la replicación del mismo. También inhiben la *quinasa ribosómica S6*, activadora del plasminógeno, el cual interviene en la síntesis de factores responsables de la dispersión de las células tumorales. Reducen igualmente la actividad de las aromatasas, implicadas en la biosíntesis de estrógenos como el 17 $\beta$ -estradiol, de la colesterol 7 $\alpha$ -hidroxilasa, que regula la síntesis de ácidos biliares a partir de colesterol, así como de la actividad HMG-CoA reductasa, que interviene en la síntesis de colesterol y de hormonas esteroideas (17, 18, 28).

Las isoflavonas tienen también propiedades antiinflamatorias, tanto a escala local como sistémica, pues reducen la actividad ciclooxygenasa y lipooxygenasa (22), tienen capacidad de interactuar con receptores nucleares diferentes de los estrogénicos, tienen actividad sobre circuitos colinérgicos cerebrales, son eficaces para disminuir los niveles de estrógenos libres circulantes, inhiben la angiogénesis, actúan sobre receptores hepáticos de la LDL y sobre su síntesis enzimática, inhiben la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPasa gástrica...

Por último, estudios experimentales y epidemiológicos han puesto de manifiesto que las personas que consumen altas cantidades de isoflavonas presentan una menor incidencia de distintos tipos de cáncer, incluyendo el de mama y próstata –aspectos que se abordan con detalle en otro capítulo–. Se ha observado que en estos casos aumentan los niveles plasmáticos de una proteína, una globulina conjugadora de hormonas sexuales (*sex hormone binding globulin, SHBG*) (16, 18). Este efecto protector de los fitoestrógenos en procesos tumorales podría deberse a una reducción de los niveles circulantes de hormonas sexuales no conjugadas, ya que, en su mayor parte, los estrógenos circulan en sangre de forma inactiva, es decir, conjugados a la SHBG o a la albúmina.

Puesto que la suplementación con isoflavonas incrementa los niveles de la SHBG en las mujeres posmenopáusicas este tratamiento disminuye los niveles de estradiol libre, reduciendo así sus potenciales efectos cancerígenos. Otro mecanismo anticancerígeno propuesto estaría relacionado con su actividad antioxidante, mediante la cual evitan el daño oxidativo al ADN y, por tanto, mutaciones genéticas y la posterior proliferación de células mutadas (12, 18). Sin embargo, recientemente se ha propuesto otro mecanismo que promovería la muerte de las células tumorales mediante apoptosis o suicidio celular, pues se ha observado que la genisteína modula la expresión de genes relacionados con el control del ciclo celular y la apoptosis, y regula la transcripción de la *tirosina quinasa*, *DNA topoisomerasas* y otras, por lo que es un eficiente inductor de la muerte celular en células tumorales; además, reduce la producción de endotelina-1 y de IGF-1, como se indicó anteriormente, los cuales inhiben la apoptosis celular y actúan como factores de crecimiento en algunos tipos de tumores, lo que podría interpretarse como un efecto protector de las isoflavonas en determinados procesos neoplásicos (17, 18, 28).

También se ha demostrado que una dieta rica en soja incrementa la memoria a corto y largo plazo, así como la flexibilidad mental en los estudiantes (29). Se ha observado incluso una mejora en las funciones cognitivas de mujeres posmenopáusicas tratadas con isoflavonas de soja, aunque no hubieran experimentado cambio en sus síntomas relacionados con la menopausia, carácter o vigilia (30). Ello indica una mejora en las funciones del lóbulo frontal del cerebro.

En resumen, las isoflavonas de la soja poseen un amplio abanico de propiedades saludables, tales como su capacidad antioxidante para proteger a las lipoproteínas LDL de la oxidación por radicales libres (efecto antiaterogénico), para modular la síntesis de eicosanoides (efecto antiinflamatorio), para prevenir la agregación plaquetaria (efectos antitrombóticos) o de actuar en los tejidos diana igual que los estrógenos animales (acción estrogénica). Además, los flavonoides tienen otras propiedades que incluyen, entre otras, la estimulación de la comunicación intercelular a través de las uniones en hendidura, la regulación del crecimiento celular, la inducción de enzimas de detoxificación tales como monooxigenasas dependientes del citocromo P-450, así como un conjunto de acciones anticancerígenas directas e indirectas que contribuyen a reducir el riesgo de padecer varios tipos de cánceres.

### **Carbohidratos. Fibra**

La fibra es un constituyente de la dieta integrado principalmente por polisacáridos vegetales resistentes a la hidrólisis enzimática intestinal, por la que se viene interesando la comunidad científica; este interés ha propiciado en los últimos años el desarrollo industrial de alimentos y suplementos dietéticos enriquecidos en fibra. El interés se justifica por los efectos saludables que produce su consumo, muchos de los cuales derivan de su utilización como sustrato fermentable por ciertas bacterias beneficiosas de la flora intestinal, como *Bifidobacterium* y *Lactobacillus sp*, cuyas poblaciones se fortalecen a expensas de la fermentación de la fibra, lo que se conoce como *efecto prebiótico*. Las bacterias de éstos y otros géneros producen efectos beneficiosos en el hospedador debido a acciones locales y sistémicas que van asociadas a su fortificación.

La soja contiene hidratos de carbono solubles e insolubles. La fracción soluble contiene oligosacáridos que confieren a la mayoría de los productos de soja el sabor característico. No obstante, los oligosacáridos de la soja están empezando a tener importancia como nuevos ingredientes prebióticos de ciertos alimentos, ya que estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas que se encuentran en el intestino grueso, principalmente bifidobacterias (31).

## Vitaminas (32-34)

### Vitaminas hidrosolubles

#### Tiamina

Fue anteriormente denominada vitamina B1 y pertenece al grupo de las vitaminas hidrosolubles. En la Figura 7 se presenta su estructura. Cuando es ingerida, la tiamina se absorbe por el intestino con facilidad y es rápidamente fosforilada, de forma que en su mayor parte (del orden de un 80%) se encuentra en nuestro organismo como pirofosfato de tiamina (TPP), apareciendo así en los distintos tejidos. Una determinada proporción de la TPP en plasma se transporta asociada a una proteína, siendo también transportada en el interior de los eritrocitos. La tiamina no se acumula en ningún tejido específico, por lo que tiene una vida media en nuestro organismo relativamente corta (de 9 a 18 días), teniendo que ser regularmente reemplazada. Su excreción y la de sus metabolitos se realiza por la orina.

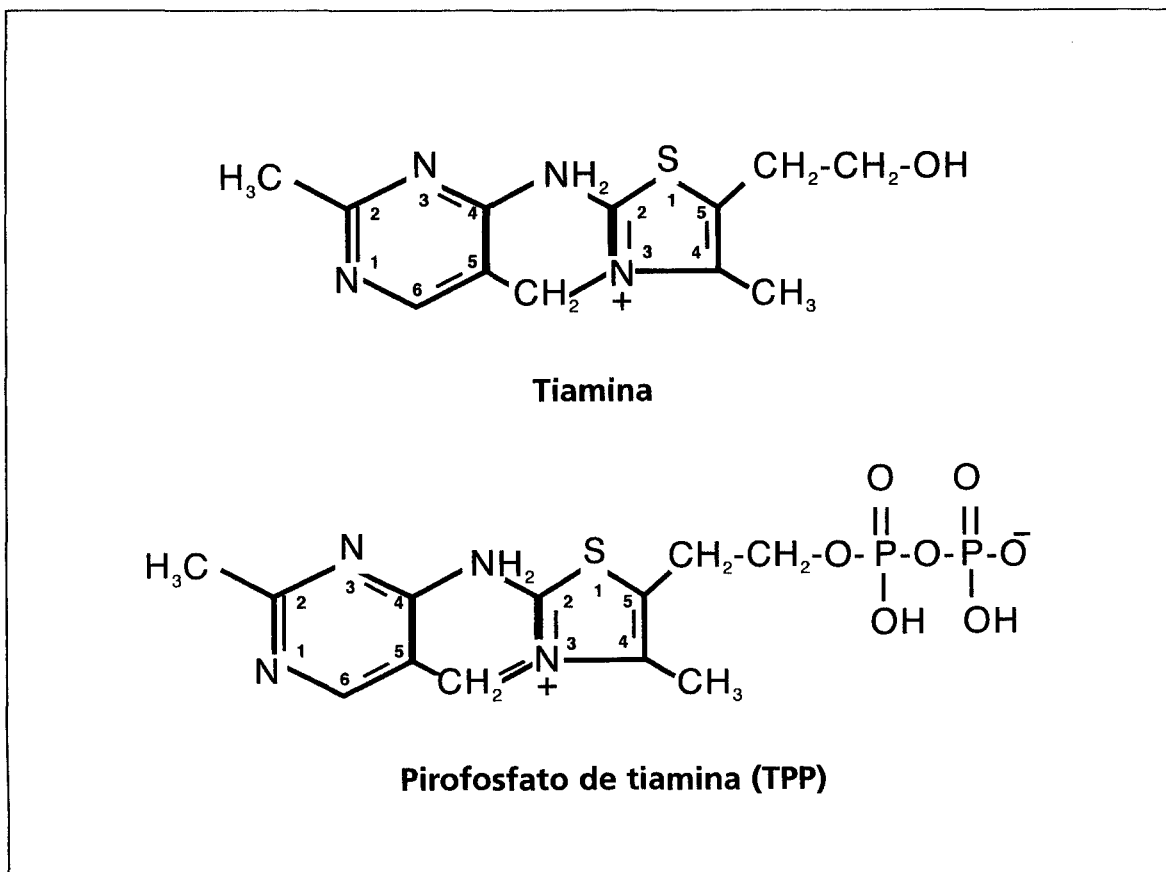


Figura 7. Estructura de la tiamina (vitamina B1) y de su forma activa, el pirofosfato de tiamina.

Las funciones de la tiamina se pueden dividir en dos: su acción bioquímica y sus efectos neurofisiológicos.

#### *Funciones bioquímicas*

En lo referente a las acciones bioquímicas de la tiamina, siempre se realizan en forma de TPP, actuando como coenzima de reacciones claves del metabolismo, concretamente en los procesos de descarboxilación oxidativa de los  $\alpha$ -cetoácidos. En estos procesos pueden identificarse las siguientes reacciones:

1. Oxidación descarboxilativa del piruvato, catalizada por la *piruvato deshidrogenasa*. Esta reacción ocupa un lugar central en el metabolismo, de forma que su funcionamiento determina el aprovechamiento oxidativo del ácido pirúvico derivado de la glucólisis. De esta forma el ácido pirúvico es transformado en acetil-CoA que, además de ser el principal sustrato del ciclo del ácido cítrico, puede ser utilizado en la síntesis de determinados aminoácidos y de ácidos grasos.
2. Oxidación descarboxilativa del ácido  $\alpha$ -cetoglúterico, catalizada por la  *$\alpha$ -cetoglutarato deshidrogenasa*. Esta reacción forma parte del ciclo del ácido cítrico, y en ella se forma el succinil-coenzima A, que es también sustrato para reacciones esenciales del metabolismo.
3. Oxidación descarboxilativa de los  $\alpha$ -cetoácidos ramificados, catalizada por las deshidrogenasas correspondientes.

En estas tres reacciones, además de los productos que se forman, tiene lugar la formación de potencial reductor en forma de  $\text{NADH}+\text{H}^+$ , que es esencial para las reacciones oxidativas del organismo y, más concretamente, para la cadena respiratoria, cuyo acoplamiento con la fosforilación permite la síntesis del ATP a partir de ADP.

Otra reacción en la que la TPP actúa como coenzima es la catalizada por una translocasa, que forma parte de la vía de las pentosas fosfato, donde se genera el  $\text{NADPH}+\text{H}^+$  y se sintetizan pentosas tales como la ribosa, esencial para la formación de ácidos nucleicos.

#### *Funciones neurofisiológicas*

Se han descrito dos tipos de funciones neurofisiológicas de la tiamina. Por un lado, en el metabolismo de cuatro neurotransmisores [acetilcolina, ácido  $\gamma$ -amino butírico (GABA), glutamato y aspartato], y por otro, en la conducción nerviosa.

En cuanto al papel de la tiamina en el metabolismo de esos neurotransmisores, se considera que tiene lugar en la síntesis de los mismos a través del metabolismo oxidativo de la glucosa. Junto a ello, se han descrito también alteraciones en la síntesis de metabolismo de catecolaminas y serotonina en animales sometidos a una dieta pobre en tiamina.

El conjunto de estas funciones de la tiamina pone de manifiesto su esencialidad en numerosos procesos del organismo, de forma que su deficiencia da lugar a una amplia gama de alteraciones: fallo cardiaco, debilidad muscular, neuropatía periférica y central, y alteraciones gastrointestinales.

**Riboflavina (vitamina B2)**

Esta vitamina fue reconocida inicialmente como "factor de crecimiento amarillo", habiéndose demostrado su acción preventiva en el desarrollo de la pelagra en animales deficientes en ella. Su estructura se representa en la Figura 8.

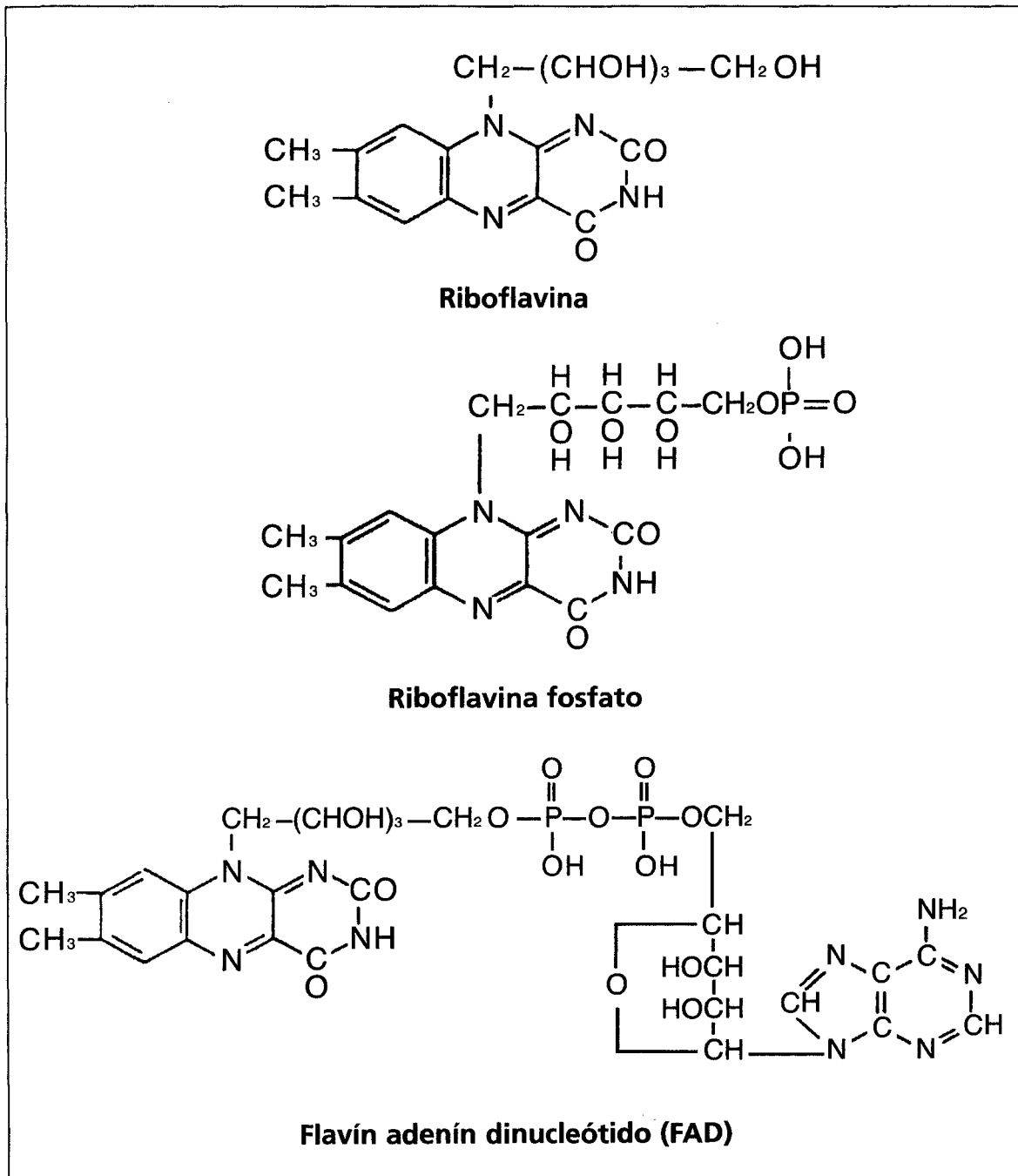


Figura 8. Estructura de la riboflavina (vitamina B2) y sus derivados, la riboflavina fosfato y el flavín adenín dinucleótido (FAD).

La acción bioquímica de esta vitamina se debe a que forma parte de coenzimas tales como la flavín-mononucleótido (FMN), flavín-dinucleótido (FAD) y otras coenzimas de flavina. Estas coenzimas participan en muchas reacciones del metabolismo, y en particular, en reacciones de óxido-reducción. Una función importante del FAD es su participación en la cadena respiratoria, cuyo acoplamiento con la fosforilación es donde tiene lugar el mayor aprovechamiento del potencial reductor de la célula para la formación de ATP.

En forma de FAD, la riboflavina participa en la formación de glutatión reducido, que es un agente esencial en los procesos de reducción intracelular. De esta forma, la riboflavina actúa en los procesos antioxidantes de la célula, por lo que contribuye activamente a la protección frente al estrés oxidativo y su consecuente peroxidación lipídica.

La riboflavina participa también en el metabolismo del ácido fólico y en el proceso de inactivación de la homocisteína, contribuyendo así a la prevención de enfermedades vasculares inducidas por un exceso de dicha homocisteína.

En cuanto a su metabolismo, la riboflavina se absorbe en forma libre en la parte alta del tracto gastrointestinal, a través de un eficaz mecanismo de transporte activo. En sangre se transporta unida débilmente a la albúmina y, de forma más intensa, a las globulinas. Se elimina por vía urinaria en forma de riboflavina o de sus derivados.

### **Niacina**

La niacina o ácido nicotínico y su amida, la nicotinamida, son derivados no tóxicos del alcaloide nicotina, y fue descubierta como factor capaz de prevenir el desarrollo de la pelagra (conocida inicialmente como el "mal de la rosa"), que se presentaba en poblaciones con un elevado consumo de maíz.

El término niacina incluye una serie de compuestos (vitámeros) con actividad biológica asociada a la nicotinamida, incluyendo al ácido nicotínico, la propia nicotinamida y una amplia variedad de nucleótidos de piridina. La nicotinamida se denomina también niacinamida, vitamina PP y vitamina B3. Su estructura se representa en la Figura 9. Las formas biológicamente activas de la niacina son las coenzimas NAD y NADP, que participan en reacciones de óxido-reducción.

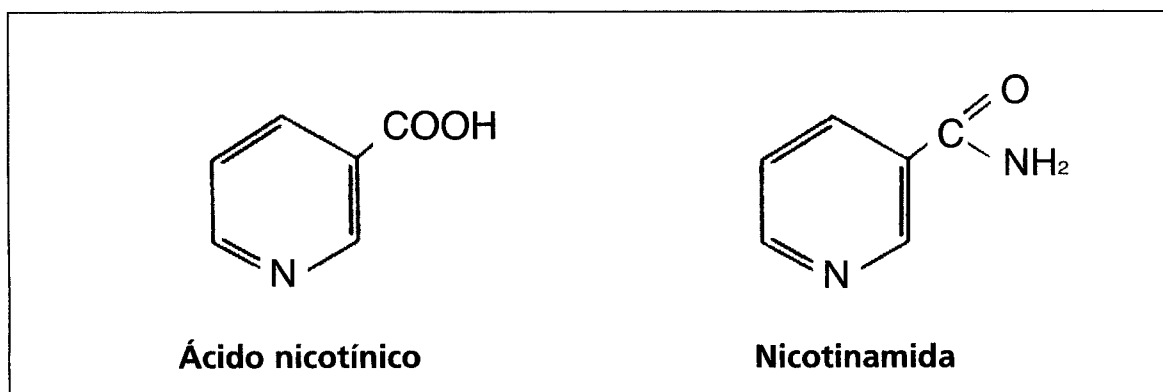


Figura 9. Estructura del ácido nicotínico (niacina) y de la nicotinamida (vitamina B3).

Tanto la nicotinamida como el ácido nicotínico se absorben en el estómago y el intestino delgado a través de un sistema de co-transporte dependiente de sodio o mediante un sistema de difusión pasiva. Aunque una pequeña proporción de ácido nicotínico sale directamente a la sangre, la mayor parte de la niacina es convertida a NAD en las células intestinales, donde posteriormente es transformado en nicotinamida, para ser liberada a la circulación. El hígado constituye un órgano central en el metabolismo de la niacina, donde, además de acumularse preferentemente en forma de NAD, se transforma en distintos metabolitos metilados y/o hidroxilados, que son posteriormente eliminados por la orina.

La niacina participa en numerosos procesos bioquímicos, que son esenciales en el metabolismo, entre los que destaca su acción como cofactores NAD o NADP, que actúan en numerosas reacciones de óxido-reducción. Entre estas reacciones cabe mencionar al  $\text{NADH}+\text{H}^+$  como principal sustrato reductor de la cadena respiratoria, donde la oxidación del  $\text{NADH}+\text{H}^+$  libera la mayor proporción de energía disponible para la síntesis de ATP.

La deficiencia en niacina da lugar a una alteración de las reacciones implicadas en los procesos de óxido-reducción del organismo, con una amplia gama de trastornos metabólicos. A su vez, dicha deficiencia da lugar a los síntomas de la pelagra, e incluso se ha descrito que produce una mayor susceptibilidad al desarrollo de carcinogénesis.

Aparte de sus efectos como sustrato en la síntesis de niacina, el ácido nicotínico inhibe la lipólisis en el tejido adiposo y, como consecuencia de ello, es utilizado como agente hipolipemiante en los pacientes hiperlipidémicos. De esta forma, puede ser considerado como un factor que previene de la enfermedad cardiovascular en dichos pacientes hiperlipidémicos.

## Vitaminas liposolubles

### Vitamina K

Es conocida como la vitamina antihemorrágica, ya que es fundamental en los procesos de coagulación de la sangre. Es raro que se produzcan carencias de esta vitamina en humanos, ya que aunque nuestro organismo no la puede sintetizar, sí que lo hacen las bacterias de la flora intestinal. Por ello, a veces se producen carencias en casos de tratamientos prolongados con antibióticos. El término "vitamina K" se da al compuesto 2-metil-1,4-naftoquinona (Figura 10) y sus derivados.

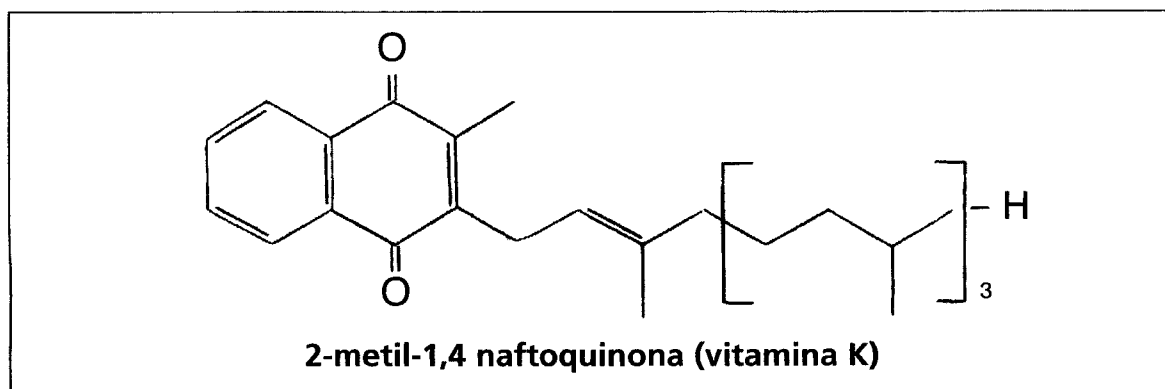


Figura 10. Estructura de la vitamina K.

Por su carácter liposoluble, la absorción intestinal de la vitamina K se realiza de forma simultánea a los lípidos de la dieta, siendo, por tanto, dependiente de la bilis y el jugo pancreático, necesarios para la formación de las micelas, las cuales son esenciales para dicha absorción. En la mucosa intestinal se une a los quilomicrones, y con ellos es secretada a los capilares linfáticos para posteriormente pasar a la circulación sistémica. En plasma, la vitamina K se transporta asociada a los quilomicrones y a otras lipoproteínas de baja densidad, en particular las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Esto hace que los niveles de vitamina K en sangre dependan de los de esas lipoproteínas, por lo que se encuentran elevados en los pacientes hiperlipidémicos.

Aunque en el organismo la vitamina K se concentra y retiene especialmente en el hígado, sus distintas formas se encuentran distribuidas por todos los tejidos. La principal acción de la vitamina K es facilitar la acción de la  $\gamma$ -glutamil carboxilasa, que cataliza la carboxilación de residuos de ácido glutámico en las proteínas precursoras de protrombina, iniciándose de esta forma la cascada de formación de factores de coagulación.

Como se ha comentado, la deficiencia de vitamina K en humanos es extremadamente rara y cuando se produce da lugar a la aparición en sangre de proteínas dependientes de vitamina K parcialmente carboxiladas. Ello da lugar a una deficiencia en los procesos de coagulación de la sangre, con la consiguiente predisposición a hemorragias.

#### Vitamina A

La vitamina A se conoce también como retinol, y mientras que se encuentra como tal en los alimentos de origen animal, en los vegetales se encuentra como provitamina, en forma de carotenos. Los carotenos se transforman en nuestro organismo en vitamina A, cuya estructura se presenta en la Figura 11.

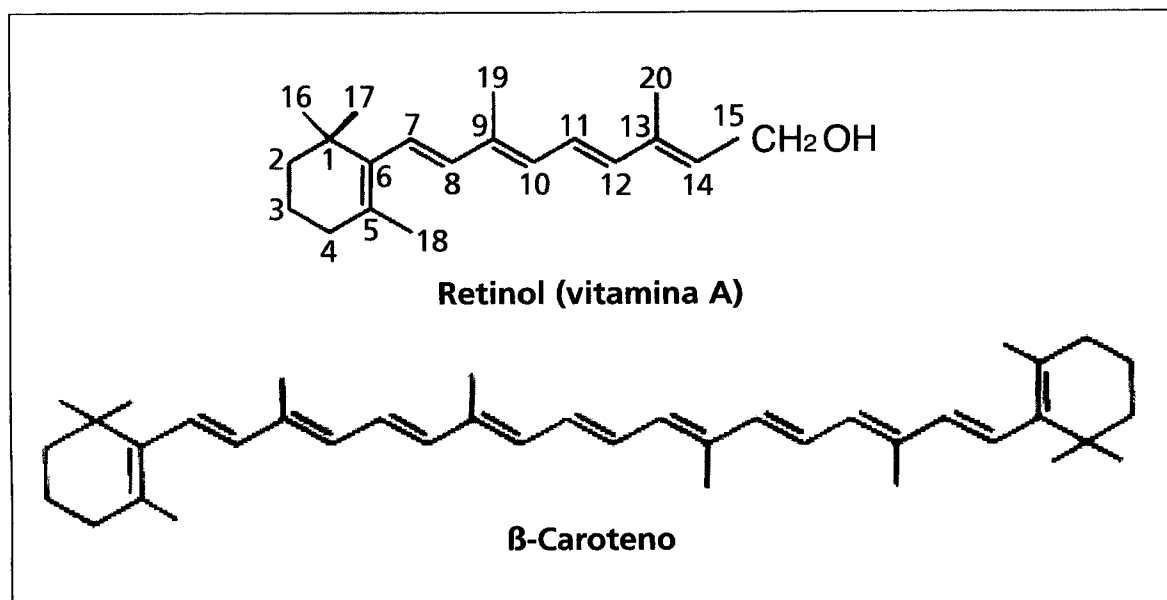


Figura 11. Estructura del retinol (vitamina A) y de su precursor, el  $\beta$ -caroteno.



La absorción intestinal de la vitamina A y de los carotenos se realiza juntamente con la de los lípidos de la dieta, siendo, por tanto, dependiente de las sales biliares y las enzimas digestivas derivadas del páncreas, que permiten la formación de micelas a partir de las partículas de emulsión que se forman en el intestino.

En la mucosa intestinal, los carotenoides son convertidos en retinol, que es esterificado con ácidos grasos en la formación de ésteres de retinol. Estos ésteres de retinol, junto a retinol no esterificado, se unen a triglicéridos, fosfolípidos y apoproteínas, dando lugar a quilomicrones. Los quilomicrones son secretados a los capilares linfáticos y descargados finalmente en la circulación sistémica. Mediante la acción de la lipoproteína lipasa presente en el endotelio vascular de los capilares que irrigan los tejidos extrahepáticos, los quilomicrones son parcialmente degradados y convertidos en remanentes de quilomicrones, los cuales contienen los ésteres de retinol. Dichos remanentes son reconocidos por receptores hepáticos y captados por el hígado, donde los ésteres de retinol son hidrolizados a retinol para su acúmulo. Del hígado, el retinol es secretado a la circulación, donde es transportado asociado a una proteína específica, denominada RBP por su abreviatura del nombre inglés (*retinol binding protein*). El retinol es captado por los tejidos extrahepáticos a través de un proceso dependiente o no de receptores, y en el que el retinol se libera de la RBP.

La función principal de la vitamina A es su participación en el proceso de la visión. También participa en procesos de crecimiento, diferenciación celular, respuesta inmune, protección de la piel y, en el caso de la gestación, en el proceso de la embriogénesis. Se ha descrito también una relación inversa entre la ingestión de  $\beta$ -carotenos y la incidencia de distintos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, degeneración macular asociada con la edad, así como con el riesgo de cataratas seniles.

La deficiencia de vitamina A produce ceguera nocturna, sequedad en los ojos y en la piel, y afecciones diversas de las mucosas.

### **Vitamina E**

La vitamina E ha recibido este nombre porque fue descubierta como factor que prevenía la esterilidad (reabsorción fetal y muerte fetal) en ratas sometidas a dietas deficientes. Posteriormente se han demostrado sus efectos antioxidantes, siendo reconocida como el principal factor liposoluble capaz de evitar los procesos de peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados.

La vitamina E está constituida por una serie de sustancias denominadas tocoferoles, de los que el  $\alpha$ -tocoferol es el más abundante en nuestro organismo y con la mayor actividad biológica. Su estructura se representa en la Figura 12 (página siguiente).

Como ocurre con las demás vitaminas liposolubles, la absorción intestinal se produce juntamente con la de los restantes lípidos de la dieta, siendo dependiente de las sales biliares y las enzimas pancreáticas, que facilitan la formación de micelas y la interacción de éstas con la membrana de las células intestinales. Por su carácter hidrofóbico, una vez absorbida, la vitamina E es incorporada a los quilomicrones, que son secretados a los capilares linfáticos y, con posterioridad, a la circulación sistémica.

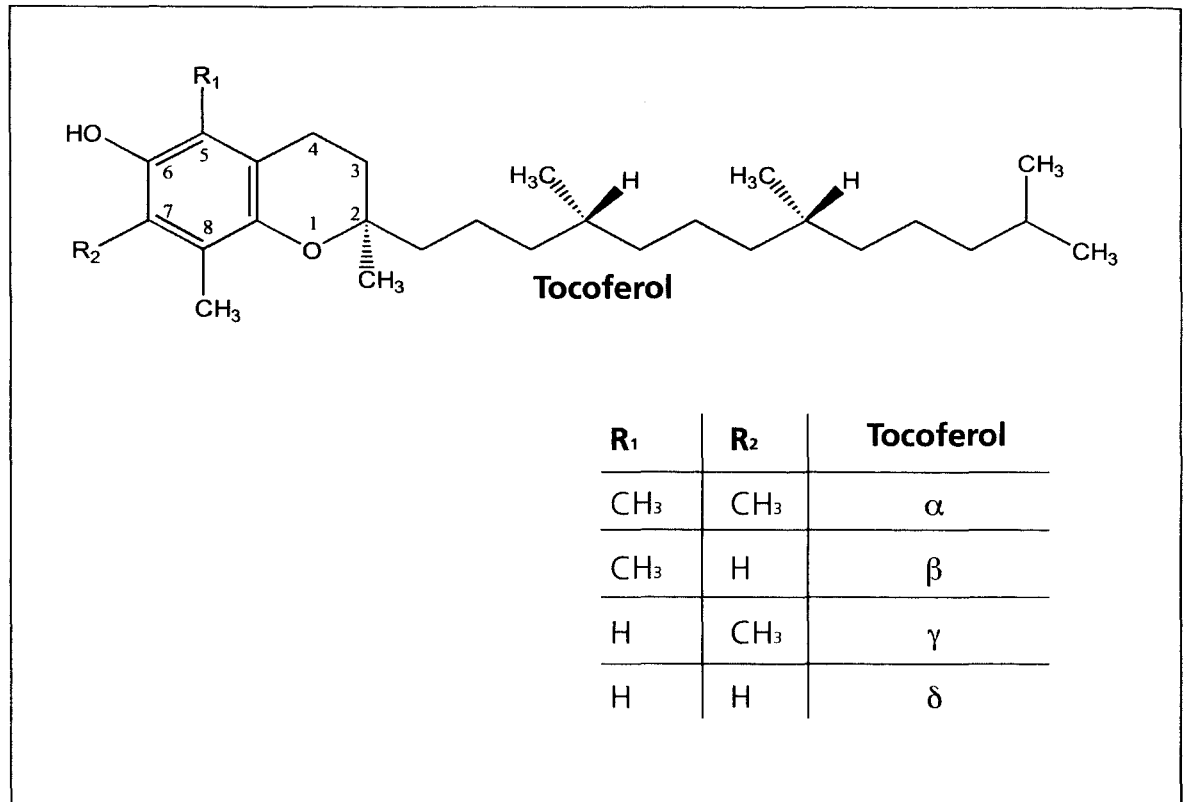


Figura 12. Estructura de las distintas formas de tocoferol (α, β, γ y δ), que constituyen la vitamina E.

La acción de la lipoproteína lipasa sobre los quilomicrones permite que parte de la vitamina E que transportan sea captada por los tejidos extrahepáticos, pero el resto permanece en los remanentes y con ellos es captada por el hígado. En éste se produce una selección de la vitamina E, gracias a una proteína específica denominada α-TTP, por su nombre en inglés (*α-tocopherol transfer protein*). Esta proteína hace que mientras que el α-tocopherol es incorporado a las VLDL que se sintetizan en el hígado, las restantes formas de la vitamina E son eliminadas a través de la bilis. Las VLDL formadas en el hígado son secretadas a la circulación, donde se transforman en las lipoproteínas de baja densidad (LDL) después de la acción de la lipoproteína lipasa sobre aquéllas. Esto supone que la vitamina E que transportan esas VLDL aparece también en las LDL, las cuales la intercambian a su vez con las lipoproteínas de alta densidad (HDL). Todo ello supone que la vitamina E se transporta en sangre por todas las lipoproteínas plasmáticas, y su captación por los tejidos es dependiente de la de dichas lipoproteínas, a través de sus receptores específicos.

Aunque el papel de la vitamina E en el hombre no está del todo definido, su importante acción antioxidante protege a las células frente a los radicales libres y representa un papel esencial en el mantenimiento de la integridad de las membranas biológicas. Los síntomas de la deficiencia en vitamina E son muy diversos, aunque en su mayor parte se han observado en animales sometidos a dietas deficitarias, más que en el hombre: degeneración embrionaria, necrosis hepática, anemia, destrucción eritrocitaria, despigmentación, degeneración renal, esteatitis, eosinofilia, distrofia muscular y trastornos neuromusculares.

## Componentes inorgánicos (35)

En comparación con el resto de las legumbres, la soja aporta una mayor cantidad de minerales como potasio, calcio, magnesio, fósforo y hierro, así como pequeñas cantidades de otros iones (sodio, zinc, cobre, flúor y yodo), de gran importancia funcional. Su bajo contenido en sodio hace a la soja especialmente interesante para las personas hipertensas.

### Potasio

Es un mineral que se encuentra en nuestro organismo en forma iónica, y sus requerimientos diarios en un adulto oscilan entre 1,87 y 5,62 g. El 97% del potasio se encuentra intracelularmente, mientras que el 3% restante se localiza en el líquido extracelular. Actúa como regulador del balance hídrico del organismo y la presión osmótica intracelular. Asimismo es esencial para funciones metabólicas tan importantes como la biosíntesis de proteínas y la activación de determinadas enzimas, como la *piruvato quinasa*. Es también un importante constituyente extracelular, debido a su influencia en la excitabilidad neuromuscular, participando en la contracción del músculo cardíaco, así como a su capacidad para regular la secreción de aldosterona independientemente del sistema renina-angiotensina.

Aproximadamente el 90% del potasio ingerido es absorbido en el intestino delgado y se elimina por el riñón, donde se filtra en los glomérulos y se reabsorbe en gran parte de los segmentos proximales de la nefrona. La excreción neta del potasio resulta fundamentalmente de la secreción a nivel del túbulo distal y colector. También se elimina a través del sudor y las heces.

La deficiencia en potasio se puede producir como consecuencia de efectuar dietas muy estrictas en calorías, de vómitos, de diarreas, de excesiva transpiración, por el uso indiscriminado de diuréticos o como consecuencia de quemaduras. Se manifiesta con debilidad muscular, náuseas, vómitos e irritabilidad.

### Calcio

El calcio es el mineral más abundante de nuestro organismo, representando del 1,5 al 2% del peso corporal. Además, constituye el cuarto componente del organismo, después del agua, las proteínas y las grasas.

Se absorbe principalmente por el duodeno y por la porción alta del yeyuno, a través de distintos mecanismos (difusión simple, difusión facilitada y transporte activo, dependiente de energía). La eficacia de su absorción aumenta en presencia de vitamina D, parathormona, hormona del crecimiento y determinados aminoácidos.

Alrededor de un 99% del calcio corporal se encuentra en los huesos y en los dientes. También se encuentra, aunque en menor proporción, en músculos y nervios. La concentración de calcio en el líquido extracelular es muy superior (del orden de 1.000 a 10.000 veces más alta) a la del interior celular. También hay calcio en el suero y en el líquido cefalorraquídeo.

El calcio de los huesos y de los dientes desempeña una función plástica y de sostén, mientras que el calcio plasmático desempeña una función reguladora, participando en los procesos de coagulación, en la permeabilidad de las membranas, como modulador nervioso y neuromuscular, favoreciendo la secreción de hormonas y participando en la propia acción hormonal, al actuar en los procesos de señalización hormonal.

El metabolismo del calcio está vinculado al del fósforo, ya que la falta o exceso de uno de ellos puede afectar la absorción del otro. El calcio se excreta a través de las heces, la orina y el sudor.

La falta de calcio en la dieta provoca retraso en el crecimiento y deformaciones óseas. También da lugar a osteoporosis, que se manifiesta por debilidad de los huesos y fracturas frecuentes. La cantidad diaria recomendada de calcio es de unos 800 mg para el adulto y de 1.500 mg para embarazadas, madres lactantes y en la vejez.

### **Magnesio**

Después del sodio, potasio y calcio, el magnesio es el catión más abundante del organismo. El cuerpo humano contiene unos 21 g de magnesio, distribuidos entre el hueso, tejidos blandos y líquidos biológicos. El 70% se encuentra en los huesos combinado con el calcio y el fósforo, formando sales complejas. El contenido de magnesio del músculo es de unos 21 mg/100 g de peso seco. Está también presente en la sangre y el líquido cefalorraquídeo.

El magnesio desempeña un importante papel estructural pues forma parte del componente mineral del hueso. Es activador de diversas enzimas y actúa como cofactor en las reacciones de transfosforilación, y por ello se encuentra implicado en el metabolismo energético y en la síntesis de macromoléculas, como las proteínas. Interviene también en la excitabilidad del músculo y del nervio, y es necesario para la liberación y acción de la parathormona.

El magnesio es imprescindible para la correcta asimilación del calcio y de la vitamina C. Facilita la secreción de la bilis.

La carencia de magnesio es común, sobre todo en los ancianos y en las mujeres en período menstrual. La cantidad diaria recomendada es de 0,3-0,4 g.

### **Fósforo**

Es un elemento químico que interviene en la mineralización de los huesos y los dientes y en otras diversas funciones, que se comentarán más adelante. En el adulto hay una cantidad aproximada de fósforo de 700 a 800 mg, de los que un 80-85 % está en el esqueleto y un 10% en el músculo. La distribución del fósforo en el organismo es semejante a la del calcio, siendo la cantidad diaria recomendada también similar a la del calcio, del orden de 800 mg para el adulto y unos 1.500 mg en el embarazo, lactancia y la vejez.

El fosfato es absorbido eficazmente en el intestino, realizándose por un sistema de transporte activo (dependiente de energía), que se intensifica en presencia de vitamina D. La relación calcio-fósforo en la dieta afecta tanto la absorción como la excreción de estos dos elementos; cuando el aporte de vitamina D es el adecuado, la proporción de absorción de ambos es 1:1.

El fosfato es el anión más abundante del fluido intracelular (alrededor de 100 mM) y se encuentra principalmente en las fosfoproteínas, los fosfolípidos y los azúcares fosforilados, más que como fosfato libre. En el fluido extracelular, la concentración del fósforo es del orden de 1-1.5 mM, de la que la mayor parte está en forma libre, mientras que sólo un 10% lo está asociado a proteínas.

Además de ser un constituyente importante de los huesos y los dientes, donde forma parte de los cristales de hidroxapatita, el fósforo ejerce las siguientes funciones:

Forma parte de las moléculas de fosfolípidos y, de esta manera, de todas las membranas celulares. Interviene en la estructura de los ácidos nucleicos y en la de numerosas moléculas que desempeñan un papel esencial en el metabolismo (ATP, AMPc, GTP, etc.). Participa en la transferencia de energía metabólica. Es integrante esencial de uno de los sistemas amortiguadores del pH sanguíneo. Contribuye a la conversión de la 25-hidroxi-vitamina D3 en la 1,25-dihidroxi-vitamina D3.

El fosfato se excreta principalmente por la orina, donde su cantidad depende de la que ha sido absorbida en el tracto intestinal. En las heces se excreta una mínima cantidad de fosfato, que representa más el que no se ha absorbido que el secretado al tracto gastrointestinal.

## **Hierro**

El hierro desempeña un papel importante en el organismo, como lo muestra el que su déficit provoca anemia ferropénica, deficiencia inmunitaria y alteraciones de la conducta. Sus requerimientos diarios son de 10 a 15 mg, aunque estas cantidades varían en las distintas etapas de la vida, siendo necesario un mayor aporte durante la lactancia, en la que los requerimientos llegan hasta los 40 mg/día.

El hierro se absorbe en una proporción pequeña, que llega a representar un 10% del presente en la dieta, aunque en los lactantes y niños pequeños esta proporción es mayor. Esta absorción se realiza a través de un sistema en el que interviene una proteína, la apoferritina, que al asociarse al hierro se convierte en ferritina. A su vez, es transportado en sangre asociado a otra proteína denominada transferrina.

El hierro corporal se distribuye principalmente en dos compartimientos: uno esencial y funcional, formado por la hemoglobina, la mioglobina, las enzimas que lo contienen (hemoproteínas y flavoproteínas), cofactores y su sistema de transporte plasmático (transferrina), y otro no esencial, de almacenamiento, formado principalmente por la ferritina y la hemosiderina.

El organismo tiene una capacidad limitada para excretar hierro, excepto por medio de una hemorragia. Se excreta en la orina y en las heces a partir de las células mucosas descamadas, la bilis y pequeñas pérdidas sanguíneas. El resto se pierde a través de la piel en las células descamadas y el sudor.

### **Sodio**

Se encuentra en el organismo en forma iónica, principalmente en el líquido extracelular. También hay una pequeña proporción en el interior celular y unido a los componentes inorgánicos del hueso. Junto al potasio y el cloruro, el ión sodio es uno de los electrolitos más abundantes del organismo. Interviene en la regulación del balance hídrico así como en la transmisión del impulso nervioso.

El consumo excesivo de sal (cloruro sódico) se ha relacionado con el desarrollo de hipertensión, por lo que el bajo contenido de sodio en la soja es altamente beneficioso.

### **Zinc**

En el organismo, el zinc forma parte del hueso y de diversas enzimas, por lo que participa en importantes procesos metabólicos tales como la producción de linfocitos, síntesis de proteínas y almacenaje y liberación de la insulina. El déficit de zinc produce retraso en el crecimiento y en el desarrollo de los órganos genitales, retraso en la cicatrización de las heridas y pérdida de apetito. La cantidad diaria recomendada de zinc es de 12-15 mg, siendo superior en embarazadas y lactantes.

### **Cobre**

Se encuentra presente en el plasma, en su mayor parte unido a la globulina denominada ceruloplasmina. El cobre es un nutriente esencial, al ser constituyente de varias enzimas. A su vez, la ceruloplasmina, que contiene cobre, posee actividad ferroxidasa (I) y cataliza la oxidación del hierro plasmático (pasándolo de ferroso a férrico), lo cual permite su captación por la transferrina, que lo transporta a los tejidos. Así pues, el cobre es esencial para el metabolismo del hierro. A su vez, es fundamental para el desarrollo de los huesos, tendones, tejido conectivo y sistema vascular.

Los requerimientos diarios de cobre para una persona adulta son de 2 a 3 mg.

El cobre de la dieta se absorbe en el intestino con la participación de una proteína, la metalotioneína, que es rica en residuos de cisteína y le proveen de sitios de unión para los metales. De hecho, el antagonismo existente en la absorción intestinal entre el cobre, el cadmio y el zinc parece ser consecuencia de la competición de estos metales por sus sitios de unión a esta proteína.

El cobre se excreta principalmente por la bilis al intestino y se elimina a través de las heces.

## Flúor

Es un elemento que forma parte de la estructura de los huesos y de los dientes, siendo fundamental para estabilizar el esmalte de los dientes. El flúor se encuentra en el suero en una concentración baja, de 0.5 a 10  $\mu\text{M}$ . No es frecuente padecer un déficit de flúor, ya que se suele añadir a las aguas de uso público y a las pastas dentífricas.

## Yodo

La principal función del yodo es formar parte de la estructura de las hormonas tiroideas y, a través de ellas, es necesario para el crecimiento físico y mental, el funcionamiento del sistema nervioso y muscular, y el metabolismo de otros nutrientes. La cantidad diaria recomendada de yodo es de 120 a 150 mg.

## Bibliografía

1. Prieto J C. Estructura y propiedades de los aminoácidos, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 33-48.
2. Anderson J W et al. Meta-analysis of effects of soy protein intake on serum lipids in humans. *N Engl J Med*. 1995. 333:276-282.
3. Dewell A et al. Clinical review: a critical evaluation of the role of soy protein and isoflavone supplementation in the control of plasma cholesterol concentrations. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006. 91:772-80.
4. Kanazawa T et al. Protective effects of soy protein on the peroxidizability of lipoproteins in cerebral vascular diseases. *J Nutr*. 1995. 125:639S-646S.
5. Nagasawa A et al. Effects of soy protein diet on the expression of adipose genes and plasma adiponectin. *Horm Metab Res*. 2002. 34:635-639.
6. Herrera E. Formación de las grasas: biosíntesis de ácidos grasos y triacilglicéridos, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. vol3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 591-614.
7. Lada A T, Rudel L L. Dietary monounsaturated versus polyunsaturated fatty acids: which is really better for protection from coronary heart disease? *Curr Opin Lipidol*. 2003. 14:41-46.
8. De Caterina R, Massaro M. Omega-3 fatty acids and the regulation of expression of endothelial pro-atherogenic and pro-inflammatory genes. *J Membr Biol*. 2005. 206:103-116.
9. Wilson T A et al. Soy lecithin reduces plasma lipoprotein cholesterol and early atherogenesis in hypercholesterolemic monkeys and hamsters: beyond linoleate. *Atherosclerosis*. 1998. 140:147-153.
10. Sachan D S et al. Decreasing oxidative stress with choline and carnitine in women. *J Am Coll Nutr*. 2005. 24:172-176.
11. Das S, Rosazza J P. Microbial and enzymatic transformations of flavonoids. *J Nat Prod*. 2006. 69:499-508.
12. Omoni A O, Aluko R E. Soybean foods and their benefits: potential mechanisms of action. *Nutr Rev*. 2005. 63:272-83.

13. Ruiz-Larrea M B et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res*. 1997. 26:63-70.
14. Cornwell T et al. Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* 2004. 65:995-1016,
15. Simon J A et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of stroke: the Heart and Estrogen-progestin Replacement Study (HERS). *Circulation*, 2001. 103:638-42,
16. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*, 2003. 362:419-27.
17. Yang E B et al. Genistein, a tyrosine kinase inhibitor, reduces EGF-induced EGF receptor internalization and degradation in human hepatoma HepG2 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1996. 224:309-17.
18. Sarkar F H et al. The role of genistein and synthetic derivatives of isoflavone in cancer prevention and therapy. *Mini Rev Med Chem*. 2006. 6:401-7.
19. Nilsson S y Gustafsson J A. Biological role of estrogen and estrogen receptors. *Crit Rev Biochem Mol Biol*. 2002. 37:1-28.
20. Pansini F et al. Management of the menopausal disturbances and oxidative stress. *Curr Pharm Des*, 2005. 11:2063-73.
21. Cassidy A, Hooper L. Phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Br Menopause Soc*, 2006. 12:49-56.
22. Ryan-Borchers T A et al. Soy isoflavones modulate immune function in healthy postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2006. 83:1118-25.
23. Turner R et al. Effect of circulating forms of soy isoflavones on the oxidation of low density lipoprotein. *Free Radic Res*, 2004. 38:209-16.
24. Verhoeven MO et al. Effect of a combination of isoflavones and *Actaea racemosa* Linnaeus on climacteric symptoms in healthy symptomatic perimenopausal women: a 12-week randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Menopause*, 2005. 12:412-20.
25. Rubanyi G M et al. Effect of estrogen on endothelial function and angiogenesis. *Vasc Pharmacol*, 2002. 38:89-98.
26. Opara E C, Rockway SW. Antioxidants and micronutrients. *Dis Mon*, 2006. 52:141-63.
27. Chen C Y et al. Isoflavones improve plasma homocysteine status and antioxidant defense system in healthy young men at rest but do not ameliorate oxidative stress induced by 80% VO<sub>2</sub>max exercise. *Ann Nutr Metab*, 2005. 49:33-41.
28. Markovits J et al. Inhibitory effects of the tyrosine kinase inhibitor genistein on mammalian DNA topoisomerase II. *Cancer Res*, 1989. 49:5111-7.
29. File S E et al: Eating soya improves human memory. *Psychopharmacology (Berl)* 2001. 157:430-436.
30. Duffy R et al. Improved cognitive function in postmenopausal women after 12 weeks of consumption of a soya extract containing isoflavones. *Pharmacol Biochem Behav*, 2003. 75:721-729.
31. Slavin J. Nutritional benefits of soy protein and soy fiber. *J Am Diet Assoc*, 1991. 91:816-29.
32. Rucker R B et al. Handbook of vitamins (3<sup>a</sup> ed.). New York, M, 2001.
33. Herrera E, Barbas C: Vitamina E: acción, metabolismo y perspectivas. *J Physiol Biochem*, 2001. 57:43-56.
34. Castillo F, Cárdenas J: Vitaminas hidrosolubles y coenzimas, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. vol3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill. 1991, pp 167-225.
35. Arilla E: Metabolismo del calcio y del fósforo y su control hormonal. *Metabolism mineral*, in Herrera E (ed): *Bioquímica, Aspectos estructurales y vías metabólicas*. Vol 3. Nueva York, Interamericana. McGraw-Hill, 1991. pp 1227-125.