

SOJA Y SALUD

POSICION SOCIEDAD ARGENTINA DE NUTRICION (SAN)

Grupo de Trabajo "Alimentos" SAN

Mayo 2012

RESUMEN

La soja es uno de los principales cultivos de la Argentina aunque su consumo para uso humano es relativamente bajo por ser un alimento de poca historia de uso por la población local.

La menor incidencia de determinadas enfermedades en Oriente llevó a realizar estudios observacionales a partir de 1980 sobre la relación entre la salud y el consumo regular de soja.

Al mismo tiempo surgieron interrogantes sobre el efecto de su introducción en la alimentación cotidiana para una población no acostumbrada a esta semilla.

Con más de dos décadas de investigación la evidencia que ha surgido en ambos aspectos, un tanto contradictorios, comienza a clarificar el panorama.

El presente trabajo sintetiza una revisión de la evidencia disponible que es utilizada para elaborar una posición sobre este tema.

Es Posición de la Sociedad Argentina de Nutrición que según la evidencia reunida a la fecha el consumo de cantidades moderadas de soja como parte de una alimentación suficiente, balanceada, armónica y adecuada, puede brindar beneficios modestos pero significativos para la salud cardiovascular, y probablemente se asocie a menor incidencia de ciertos tipos de cáncer. Asimismo la soja ha probado ser un alimento seguro que no se asocia a ninguna enfermedad ni alteración hormonal, neoplásica ni de ningún otro tipo.

ANTECEDENTES

La soja es un alimento tradicional para la humanidad. Se estima su uso cotidiano en China desde hace más de 2.000 años y en Japón desde hace más de 1.000 años. En Japón y Corea prevalece el consumo de soja fermentada tal como el tofu y el miso mientras en China y su zona de influencia prevalece el consumo sin fermentar ya sea como poroto, bebibles y derivados.

La producción de soja superó en 2010 la barrera de las 250 millones de toneladas convirtiéndose en el cuarto cultivo mundial, detrás de las 3 grandes cereales (arroz, trigo y maíz). Argentina es el tercer productor mundial tomando cuenta del 20% de lo

cosechado, sólo superado por Estados Unidos y Brasil, pero es el primer exportador ya que el consumo interno es relativamente bajo. Esto crea un balance positivo que asegura una provisión doméstica estable.

Más del 70% de la producción moderna de soja es usada como alimento para aves y cerdos. Esto lleva a la paradoja que América produce el 80% de la soja mundial pero sus habitantes consumen muy poco, mientras que en Oriente se consume soja desde hace siglos aunque se produce principalmente para consumo humano debiendo importar lo destinado al ganado.

Este curioso entrecruzamiento de hábitos de producción y de consumo, permitió observar ciertas características epidemiológicas que podrían ser atribuibles a este alimento.

Hasta 1990 se publicaban menos de 400 estudios anuales sobre la soja, en su mayoría referidos a temas agronómicos. La hipótesis de posibles influencias sobre la salud generó gran interés y soporte financiero estatal que elevó el número de artículos, muchos de ellos médicos, y que actualmente superan los 2.000 ensayos clínicos anuales en publicaciones científicas con revisión.

Esta copiosa información comprende dos puntos básicos de interés: Beneficios y preocupaciones. Los eventuales beneficios para la salud originados en observaciones poblacionales son el tema de mayor interés para la salud pública. Las preocupaciones emergen de su condición de alimento nuevo para occidente.

La presente posición revisa la evidencia sobre posibles beneficios de la soja para la salud y potenciales riesgos de la soja para la población.

LA SOJA

El poroto de soja contiene 20% de grasas, 37% de proteínas y 30% de hidratos de carbono a diferencia de otras leguminosas que contienen más del 60% de carbohidratos esencialmente como almidón y muy poca grasa. Sin embargo en nuestro país la soja suele ser considerada una oleaginosa ya que el aceite es el principal destino de la cosecha.

El aceite de soja está formado por un 10% de ácidos grasos saturados, un 30% monoinsaturados y el 60% restante poliinsaturados de los cuales la mayor parte es linoleico y una décima parte es linolénico (6% del total). Este perfil está alineado con recientes publicaciones sobre el impacto cardiovascular del reemplazo de grasas saturadas por una combinación omega 6 + omega 3.

La proteína de la soja tiene una digestibilidad del 86% y contiene los 20 aminoácidos, siendo fuente de todos los esenciales por lo que puede considerarse una proteína completa no ligada a grasas saturadas.

Esta condición ha servido de base a numerosos estudios de observación de los efectos de la sustitución de proteína animal por proteína de soja, cuyas conclusiones están orientadas hacia la salud cardiovascular.

El otro componente que ha sido ampliamente estudiado tanto para establecer sus posibles beneficios como sus potenciales efectos adversos han sido las isoflavonas. Compuestos polifenólicos presentes en muchos vegetales pero especialmente en la soja y otras leguminosas, las isoflavonas (esencialmente daidzeína y genisteína) tienen papeles claros en las plantas, tales como la atracción de bacterias fijadoras de nitrógeno del género *Rhizobium* hacia las raíces.

Las isoflavonas tienen un parecido estructural con los esteroides, especialmente el estradiol, por lo que es comprensible que se hayan investigado los efectos de las isoflavonas en todos los aspectos donde intervienen los estrógenos.

Antes de pasar a la revisión de la evidencia existente, se debe considerar que la investigación de un alimento tiene rasgos propios diferentes de la investigación de un fármaco o de una molécula aislada. Los efectos conjuntos de toda la matriz alimentaria, la baja magnitud de la respuesta y los largos tiempos necesarios para extraer conclusiones duras son impensables para un ensayo con alimentos a gran escala. La base de nuestro conocimiento actual son los estudios epidemiológicos y los ensayos clínicos donde se haya conseguido aislar las variables de un modo razonable y por tiempos cortos.

Los principales beneficios postulados para el consumo regular de soja comprenden la salud cardiovascular, ciertas formas de cáncer, osteoporosis y síntomas de la menopausia.

SALUD CARDIOVASCULAR

La mayoría de las investigaciones y de la información disponible reúne datos referidos a uno de los principales marcadores biológicos de enfermedad vascular periférica y especialmente coronaria que es el perfil lipídico sanguíneo. Adicionalmente, hay varios estudios que han analizado otros marcadores tales como la presión arterial, la reactividad vascular y la función endotelial.

En la mayoría de los trabajos se analizó el efecto de alimentos que contienen proteína de soja junto con isoflavonas sobre lípidos sanguíneos. Algunos estudios han separado estos componentes para diferenciar sus respectivas influencias individuales aunque este último objetivo no ha sido cuantificado aún con precisión. Es totalmente válido asumir que la presencia de proteína de soja genera un aporte esencial para la salud cardiovascular, pero si se

consume junto a isoflavonas el beneficio puede ser mayor.

En la tabla 1 se incluyen 5 metaanálisis que incluyen casi 9.000 personas con resultados consistentes que sitúan un descenso del 5 al 6% en el nivel de LDL-Colesterol. Casi todos los estudios se refirieron a dietas de contenido energético normal, con composición de grasa representativa de la dieta occidental, y contaron con grupos control que consumieron dietas de igual composición pero con proteína de origen animal. Las dietas con soja se formularon en todos los casos con proteína de soja, excluyendo otras proteínas vegetales, en un rango amplio que llegó desde los 17 gramos diarios hasta los 124.

Autor	Estudios Nº	N	↓ LDL
Anderson	20	1946	5.5
Jenkins	22	757	4.3
Harland	10	2913	6.0
Reynolds	36	1387	4.0
Zhan	33	1749	5.0

Tabla 1

Resulta interesante discriminar los resultados de estos ensayos según el nivel previo de colesterol que ya tenían las personas, ya que el efecto fue mayor en quienes tenían valores previos más elevados. Si bien todos podrían beneficiarse con un descenso leve una parte de la población podría disminuir su riesgo cardiovascular aún más.

Efectivamente la mejora del perfil lipídico es mayor para personas con niveles altos de colesterol previo como se puede ver en la tabla 2. En personas con más de 335 mg/dl el descenso de su colesterol total puede alcanzar el 20%, lo que mejora en esos sujetos su relación LDL : HDL en proporciones parecidas.

	Cuartil 1	Cuartil 4
Rango Inicial	Hasta 200 mg/dl	+ 335 mg/dl
Descenso mg/dl	5 mg/dl	71 mg/dl
Descenso %	3%	20%

Tabla 2

Además del impacto sobre los lípidos en sangre, otros efectos han sido postulados y estudiados para explicar lo observado sobre la salud cardiovascular en general.

Los resultados combinados de 38 estudios publicados muestran un descenso medio de 2,5 mm Hg en la presión sistólica y 1,5 mm Hg en la presión diastólica. Esta modesta reducción puede tomar cuenta de una reducción global del 10% en el riesgo de ACV, y un 5% de Enfermedad Coronaria.

La salud arterial medida a través del engrosamiento de la íntima por ultrasonografía, ha sido investigada

con una sugerente reducción del progreso habitual cercano al 20% anual. Esto es coherente con las conclusiones del estudio Rotterdam que mostró que el consumo de proteínas de soja aumentó la compliance arterial, efecto deseable como opuesto a la rigidez arterial propia de la enfermedad aterosclerótica.

En el estudio de los mecanismos por los cuales podrían producirse los efectos sobre el sistema cardiovascular se incluyen las isoflavonas y efectos directos de algunos péptidos provenientes de la hidrolización parcial de la proteína de soja. Con bajo nivel de evidencia se han publicado estudios en animales y en células mostrando que partículas de LDL-C, por la función antioxidante de las isoflavonas incorporadas, son menos oxidadas y muestran actividad antiproliferativa. Otros mecanismos de acción posibles para explicar los efectos de las isoflavonas tanto cardiovasculares como sobre otros órganos incluyen: inhibición de la tirosina quinasa, regulación de la transcripción génica, modulación de factores de transcripción, y la capacidad de alterar la actividad de ciertas enzimas. Todo parece indicar que además de acciones específicas de las isoflavonas a nivel molecular en diferentes vías regulatorias, ciertos péptidos provenientes de la hidrolización parcial de la proteína de soja y que son absorbidos como tales, actúan en el mismo sentido aunque aún no está establecido si lo hace en iguales niveles que las isoflavonas o en otros caminos metabólicos.

Los distintos estudios investigaron los efectos del consumo de soja o de alguno de sus componentes en cantidades muy variables. A los efectos prácticos y para poder formular recomendaciones, es importante determinar los umbrales de consumo para lograr efectos deseables, tarea aún pendiente pero que comienza a partir de 10 a 15 gramos por día de proteína de soja.

En síntesis, hay un copioso cuerpo de información que muestra que en diferentes grupos poblacionales el consumo de cantidades relativamente bajas de proteína soja modifica favorablemente varios marcadores biológicos involucrados en la enfermedad vascular periférica tales como los lípidos plasmáticos, la reactividad arterial, el estado inflamatorio, la trombogenicidad y el estrés oxidativo.

Esto incluye a personas que pueden pertenecer a grupos de riesgo sin saberlo, tales como hipercolesterolémicos leves, lo que extiende el beneficio a una gran parte de la población que normalmente se considera a sí misma como "sana".

CANCER

1. Mama

Las isoflavonas activan en forma débil pero selectiva los receptores estrogénicos beta. Estos receptores prevalecen en algunos tejidos (hueso, vejiga, cerebro) y coexisten con receptores estrogénicos alfa en otros tales como útero, ovario y mama en la mujer.

La activación de los receptores beta en la mama inhibe los efectos que tendría la activación de sus receptores alfa, lo que puede considerarse una verdadera modulación estrogénica. Esta acción recientemente descrita puede explicar el efecto

neto de las isoflavonas en la mama resolviendo la aparente contradicción entre la posible prevención versus la posible promoción de cáncer de mama.

En realidad no es diferente de lo que sucede con inhibidores selectivos tales como los usados desde hace tiempo en el tratamiento del cáncer estrógeno dependiente.

Los datos epidemiológicos coinciden en ubicar la incidencia de cáncer de mama en Occidente cerca de 3 veces más alta que en países como Japón o China.

Los estudios en animales han mostrado una disminución cercana al 75% de producción de tumores de mama químicamente inducidos.

Estudios epidemiológicos tanto en Occidente como en Oriente han mostrado una reducción del riesgo de cáncer de mama superior al 30% en mujeres que habían recibido soja durante su infancia y pubertad.

Esto vuelve interesante la posible recomendación de incluir una porción de alimentos elaborados con soja tempranamente en niñas como una estrategia sencilla de prevención del cáncer.

2. Próstata

Los mismos estudios epidemiológicos encontraron menor incidencia y especialmente menor mortalidad por cáncer de próstata en poblaciones con mayor consumo de soja. Adicionalmente numerosos estudios se han realizado específicamente para este tipo de cáncer.

La mayor parte de estos estudios pertenecen a décadas anteriores y en la tabla 3 se resumen las características de los más importantes.

AUTOR	BASE	RESULTADOS
HERBERT, 1991	100.000 hombres en 42 países	Relación inversa entre consumo de soja y mortalidad por cáncer de próstata
MILLS, 1982	14.000 hombres en USA	Menor mortalidad por cáncer de próstata con consumo de soja y otras legumbres
SEVERSON, 1986	174 casos en Hawai	Menor mortalidad por cáncer de próstata con consumo de soja
JACOBSEN, 1982	12.395 hombres en USA	Menor incidencia de cáncer de próstata con consumo de alimento de soja bebible.
YAN, 2005	Meta-análisis 6 estudios	Consumo de soja asociado a menor incidencia de cáncer de próstata

Tabla 3

La inconsistencia de los resultados y la falta de explicación ha llevado a investigar otros caminos, tales como el rol de un metabolito de las isoflavonas (equol) cuya producción intestinal es variable.

Por el momento no es posible extraer conclusiones ni hacer recomendaciones de utilidad en salud pública sobre el valor del consumo de soja en la prevención o en la disminución de la mortalidad por cáncer de próstata.

3. Otros tipos de cáncer

La incidencia de cáncer colorrectal es menor en Asia, donde la soja es consumida regularmente.

Estudios in Vitro han mostrado que las isoflavonas tienen varias propiedades que pueden considerarse

anticarcinogénicas: inhibición de la fosforilación de tirosina, inducción de apoptosis, anti angiogénesis, inhibición de la topoisomerasa del ADN.

Esto vuelve interesante el rol potencial de la soja y las isoflavonas en la etiología del cáncer de colon.

Los estudios in Vitro y en animales han mostrado que las isoflavonas inhiben la formación de células aberrantes en las criptas intestinales, pero no han exhibido efectos inhibitorios en la producción de cáncer inducido químicamente.

Los estudios epidemiológicos mostraron una débil asociación entre consumo de algunos productos con soja y menor incidencia de cáncer colorrectal pero no son suficientes para establecer una recomendación.

OSTEOPOROSIS

La similitud estructural de las isoflavonas con los estrógenos fue sospechada por mucho tiempo como una explicación al efecto observado de menor incidencia de lesiones óseas atribuibles a la osteoporosis en mujeres post-menopáusicas en Oriente. Al menos 25 ensayos clínicos han evaluado el efecto de productos ricos en isoflavonas en mujeres postmenopáusicas, aunque la mayoría son cortos. Los metanálisis son de difícil interpretación ya que los diseños son heterogéneos.

Continúan actualmente estudios sobre este tema pero aún no se pueden establecer recomendaciones ciertas.

MENOPAUSIA

Las primeras observaciones sobre la menor incidencia de algunos síntomas propios de la menopausia, esencialmente sofocos, entre poblaciones que consumen regularmente soja es de principios de los '90. Esto se vio tanto en mujeres asiáticas como en otras de ese origen que vivían en occidente pero conservaban sus hábitos alimentarios.

Más de 50 estudios clínicos han sido publicados tratando de establecer la relación entre el consumo de isoflavonas y la frecuencia y gravedad de los síntomas, con resultados variables.

Al presente solo se puede afirmar que el consumo de cantidades suficientes de isoflavonas (mayor a 20 mg por día) puede asociarse en una reducción de la frecuencia y/o severidad de los sofocos en 30 al 50% de las mujeres sin que pueda ser predicho el resultado individual.

PREOCUPACIONES

Las mismas razones que han llevado a investigar los posibles beneficios para la salud, esencialmente la interacción entre isoflavonas y receptores estrogénicos u otros similares, han despertado preocupaciones sobre efectos indeseados del consumo de soja.

La inquietud más mencionada en la literatura se refiere al efecto feminizante de las isoflavonas en el hombre. Diversos ensayos (más de 50 estudios publicados) han mostrado consistentemente que ni las isoflavonas ni la proteína de la soja tienen efectos sobre los niveles circulantes de hormonas masculinas, y no se asocian a ningún efecto sobre órganos blanco tal como mama y testículos.

Otra preocupación ha sido el efecto sobre el tejido tiroideo. Más de 20 estudios han mostrado que en personas eutiroideas el consumo de soja no modifica la incidencia esperada para el hipotiroidismo. En cambio un estudio pequeños (n=61) ha encontrado que en personas con hipotiroidismo subclínico consumidoras habituales de soja la progresión a hipotiroidismo clínico puede ocurrir en menos tiempo. Las implicancias de este hallazgo son difíciles de estimar pero sin duda merece mayor estudio.

Finalmente se ha tradicionalmente cuestionado en algunos países el consumo de soja en la infancia. Considerando que la base epidemiológica de consumo es tan amplia, que hay más de 100 estudios publicados con informe de seguridad satisfactorio objeto de seguimiento en comisiones internacionales, y el amplio uso de alimentos de soja en infantes con alergia a las proteínas de la vaca, parece infundado pensar en establecer restricciones al uso de soja en edad infantil.

SEGURIDAD

Aunque la soja debe ser uno de los alimentos más consumidos en el mundo y ha sido la base de la alimentación de gran parte de la humanidad por siglos, es razonable contar con información confiable sobre sus posibles efectos nocivos para la salud en todo tipo de poblaciones.

La evidencia epidemiológica es abrumadora ya que no se han observado jamás enfermedades de mayor incidencia en las poblaciones tradicionalmente consumidoras de soja aún en formas de preparación muy distintas. Eso no ha sido obstáculo para que diferentes autores hayan investigado cada uno de los posibles efectos tóxicos en diversas circunstancias.

En 2003 se publicó una revisión completa sobre los muchos ensayos e investigaciones realizadas tanto en animales como en cultivos de células humanas a cargo de Munro por lo que parece adecuado revisar cada uno de los aspectos investigados.

El consumo real humano del principal componente de la soja investigado en seguridad alimentaria, las isoflavonas, es del orden de los 60mg diarios en Oriente, pero con gran variación individual que va desde los 20 hasta más de 100mg diarios

En ensayos sobre exposición a mayores ingestas en seres humanos se ha llegado a administrar hasta 500mg diarios (agliconas) aunque por períodos cortos.

La mayoría de los estudios sobre toxicidad tanto aguda o subaguda como crónica se han realizado en ratones o perros, con diferentes dosis de isoflavonas por períodos que fueron desde 2 semanas hasta 2 años, y no se encontraron signos de toxicidad en ningún caso.

Los estudios in Vitro no mostraron mutagenicidad a ninguna concentración. Esto permite interpretar que a concentraciones posibles de isoflavonas provenientes de la dieta, por altas que sean, no se alcanzan los niveles necesarios para producir citotoxicidad ni toxicidad genética y por lo tanto, no es posible establecer ni una IDA para isoflavonas, ni tampoco un UL (upper level.).

Como síntesis puede concluirse que tanto la evidencia epidemiológica, como la numerosa

información que corresponde a investigaciones clínicas y de laboratorio en seres humanos, animales y estudios in-vitro sobre la seguridad del consumo de soja muestran que los componentes alimenticios de la soja no son mutagénicos, no poseen citotoxicidad, ni toxicidad genética, no exhiben toxicidad tanto en dosis normales como en dosis elevadas, no afectan las funciones reproductivas ni de desarrollo, y no producen carcinogénesis incluyendo tumores hormono- sensibles, siendo por lo tanto seguros para su consumo en la alimentación cotidiana

TRANSGENESIS

Una buena parte de la soja que se consume en el mundo proviene de semillas modificadas genéticamente para introducir el gen de la tolerancia al glifosato, herbicida usado durante el cultivo de esta leguminosa.

Estos cultivos, introducidos hace más de 10 años, han sido los más estudiados en toda la historia de la agricultura moderna.

Hay consenso entre expertos en esta tecnología que se desempeñan en diferentes ámbitos, incluyendo representantes del área técnica, organismos oficiales y de la salud, que según la evidencia reunida a la fecha los alimentos derivados de los cultivos transgénicos han demostrado ser seguros tanto para la salud humana como animal.

CONCLUSIONES

La soja es una semilla usada en alimentación animal y humana con una composición particular, alta en proteínas adecuadas, grasas a predominio insaturadas, escaso almidón y abundante en fibra.

Tradicional en oriente, comenzó a cultivarse hace menos de un siglo en América donde ha crecido en forma ininterrumpida y ha comenzado a ser parte esencial de alimentación animal, de la economía y recientemente de la alimentación humana.

Generadora de pasiones, la soja ha despertado inquietudes a favor y en contra.

La conveniencia que el propio sector de la salud sea el que evalúa la evidencia sobre beneficios y perjuicios, ha llevado a la Sociedad Argentina de Nutrición a revisar extensamente el tema, ya iniciado en 2006 con una primer publicación y ahora actualizado y sintetizado en forma de posición.

El creciente número de estudios, especialmente ensayos clínicos, así como la calidad de los mismos, permite adoptar conceptos más claros sobre los efectos de este alimento clave en el siglo XXI.

De los mismos se desprende que el beneficio más sólido sigue siendo la mejora de factores de riesgo de enfermedad cardio vascular, tanto en forma directa como indirecta a través de la mejora del

perfil lipídico. Aunque más moderados que los inicialmente atribuidos, los efectos siguen siendo significativos.

El tema más controversial sigue siendo el impacto sobre el cáncer de mama. La comprensión del mecanismo de acción atribuible a las isoflavonas como estimulantes selectivos de los receptores estrogénicos beta ha permitido entender que el verdadero rol es como protectores del cáncer de mama.

No hay evidencia suficiente de otros beneficios significativos del consumo de soja para la salud, salvo modestos efectos en el tratamiento de los sofocos post menopáusicos en algunas mujeres, aunque es interesante recordar que más allá de algún beneficio específico, el consumo de legumbres es parte de una nutrición saludable.

Las principales preocupaciones que surgieron a lo largo del siglo pasado, incluyendo especialmente efectos feminizantes, antitiroideos o inconvenientes de cualquier forma para la infancia, carecen de fundamentación científica y no deben ser obstáculos para que quien lo desee incluya la soja entre sus alimentos habituales.

Por ello es Posición de la Sociedad Argentina de Nutrición que según la evidencia reunida a la fecha el consumo de cantidades moderadas de soja como parte de una alimentación suficiente, balanceada, armónica y adecuada, puede brindar beneficios modestos pero significativos para la salud cardiovascular, y probablemente se asocie a menor incidencia de ciertos tipos de cáncer. Asimismo la soja ha probado ser un alimento seguro que no se asocia a ninguna enfermedad ni alteración hormonal, neoplásica ni de ningún otro tipo.

Autores

Grupo de Trabajo de Alimentos – Dr. Edgardo Ridner, Dr. Raúl Sandro Murray, Dr. Ricardo Basile, Lic. Agustina Marsó, Lic. Gabriela Lozano, Lic. Gabriela Saad, Dra. Mariana Munner, Lic. Alicia Roviroso

Revisores

Subcomisión Científica - Coordinadora Dra. Berta Gorelik, Integrantes: Dr. Silvio Schraier, Dra. Mónica Katz, Dr. Fernando Brites, Dra. Mariana Tahhan, Dra. Susana Gutt, Dra. Graciela Fuente, Lic. Elisabet Navarro.

Comisión Directiva – Presidente Dr. Edgardo Ridner, Integrantes Dra. Berta Gorelik, Dra. Alicia Bernasconi, Dr. Hugo Montemerlo, Dra. Hilda Susana Aragona, Dra. Gisela Medrano, Dr. Raúl Sandro Murray, Dra. Mariana Munner, Dr. Aldo Cúneo, Dra. Adriana Roussos, Lic. Gabriela Saad, Lic. María Paz Amigo, Lic. Mariano Godnic

Fuentes y lecturas recomendadas

Alekel DL et al. Isoflavone rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 72: 844-52

Anderson J; Soy Protein Effects on Serum Lipoproteins: A Quality Assessment and Meta-Analysis of Randomized, Controlled Studies. *J Am College Nutr* 30: 79, 2011;

Anderson JW. Diet first, then medication for hypercholesterolemia. *JAMA* 2003; 290(4): 531-3

Badger TM, Ronis MJ, Simmen RC, Simmen FA. Soy protein protection against cancer. *L. Am. Coll Nutr.* 2005; 24(2): 146S-149S

Bryant M, Cassidy A, Hill C, Powell J, Talbot D, Dye L. Effect of consumption of soy isoflavones on behavioural, somatic and affective symptoms in women with premenstrual syndrome. *Br. J. Nutr.* 2005; 93 (5): 731-9

Chavarro JE et al. Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Hum. Reprod.* 2008; 23: 2584-2590

Clarkson T. Soy, soy phytoestrogens and cardiovascular disease. *J Nutr* 2002; 132: 566S-569S

Colacurci N, Zarcone R, Borrelli A, De Francis P, Fortunato N, Cirillo M, Fornaro F. Effects of soy isoflavones on menopausal symptoms. *Minerva Ginecol* 2004; 56(5): 407-12

Desiree L. Soy Foods May Reduce Fracture Risk in Postmenopausal Women. *Arch Intern Med.* 2005; 165: 1890-1895

Dillingham B.L., McVeigh B.L., Lampe J.W., Duncan A.M. Soy proteins isolates of varying isoflavone content exert minor effects on serum reproductive hormones in healthy young men. *J. Nutr.* 2005; 135(3): 584-91

Engelman HM, Alekel DL, Hanson LN, Kanthasamy AG, Reddy MB. Blood lipid and oxidative stress responses to soy protein with isoflavones and phytic acid in postmenopausal women. *Am J. Clin Nutr* 2005; 81(3): 590-6

Goldin B.R., Brauner E., Adlercreutz H., Ausman L.M., Lichtenstein A.H. Hormonal response to diets high in soy or animal protein without and with isoflavones in moderately hypercholesterolemic subjects. *Nutr. Cancer* 2005; 51 (1):1-6

Gonzalez de Mejia E., Bradford T., Hasler C. The anticarcinogenic potential of soybean lectin and lunasin. *Nutrition Reviews* 2003; 61(7): 239-246

Griffiths K. Estrogens and prostatic disease. *Prostate* 2000; 45: 87-100

Harkness LS, Fiedler K, Seghal AR, Oravec D, Lerner E. Decreased bone resorption with soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. *J. Womens Health* 2004; 13(9): 1000-7

Harland JI, Systematic review, meta-analysis and regression of randomised controlled trials reporting an association between an intake of circa 25 g soya protein per day and blood cholesterol. *Atherosclerosis* 200: 13, 2008

Hasler CM. The cardiovascular effects of soy products. *J Cardiovasc Nurs* 2002; 16(4):50-63

Haub MD, Wells AM, Campbell WW. Beef and soy food supplements differentially affects serum lipoprotein lipid profiles. *Metabolism* 2005; 54 (6): 769-74

He J, Gu D, Wu X, Chen J, Duan X, Whelton PK. Effect of soybean protein on blood pressure. *Ann Intern Med* 2005; 143: 74-5

Hedlund TE, Maroni PD, Ferucci PG, Dayton R, Barnes S, Jones K, Moore R, Ogden LG, Wahala K, Sackett HM, Gray KJ. Long term dietary habits affect soy isoflavone metabolism and accumulation in prostatic fluid in caucasian men. *J Nutr* 2005; 135(6):1400-6

Hermansen K et al. Effects of soy and other natural products on LDL:HDL ratio and other lipid parameters: a literature review. *Adv Ther* 2003 ; 20(1):50-78

Hirota T, Kusus T, Hirota K. Improvement in nutrition stimulates bone mineral gain in Japanese school children and adolescents. *Osteoporos Int* 2005; 16(9): 1057-64

Hoie LH, Graubaum HJ, Harde A, Gruenwald J, Wernecke KD. Lipid lowering effect of 2 dosages of a soy protein supplement in hypercholesterolemia. *Adv Ther* 2005; 22(2): 175-86

Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu LJ. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor alpha in postmenopausal women during consumption of soy containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Meta* 2005; 90 (7): 3956-62

- Huber G et al. Prospective Study of the Spontaneous Course of Subclinical Hypothyroidism: Prognostic Value of Thyrotropin, *J Clin Endo Metab* 87: 3221, 2002
- Jacobsen BK et al. Does high soy milk intake reduce prostate cancer incidence? The Adventist Health Cancer study. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 553-7
- Jenkins DJ et al. Effects of high and low isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J. Clin Nutr* 2002; 76(2): 365-72
- Jenkins DJA. Soy Protein Reduces Serum Cholesterol by Both Intrinsic and Food Displacement Mechanisms. *J Nutr* 140: 2302S, 2010
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Grobbee DE, de Haan EH, Aleman A, Lampe JW, van der Schouw Y. T. Effect of soy protein containing isoflavones on cognitive function, bone mineral density, and plasma lipids in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2004; 292(1): 65-74
- Kritz-Silverstein D., Von Muhlen D., Barrett-Connor E. The soy and postmenopausal health in aging (SOPHIA) study: overview and baseline cognitive function. *J. Nutr.* 2002; 132: 586S-587S
- Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *K Nutr* 2002; 132: 570S-573S.
- Lampe JW. Emerging research on equol and cancer. *J Nutr.* 2010 Jul;140(7):1369S-72S.
- Liao HF, Chen YJ, Yang YC. A novel polysaccharide of black soybean promotes myelopoiesis and reconstitutes bone marrow. *Life Sci* 2005; 77(4): 400-13
- Lydeking-Olsen E. et al. Isoflavone rich soymilk prevents bone loss in the lumbar spine of postmenopausal women. A 2 year study. *J. Nutr.* 2002; 132: 591S
- MacDonald RS, Guo J, Copeland J, Browning JD, Sleper D, Rottinghaus GE, Berhow MA. Environmental influences on isoflavones and saponins in soybeans and their role in colon cancer. *J. Nutr.* 2005; 135(5): 1239-42
- Mahn K et al. Dietary soy isoflavone induced increases in antioxidant and eNOS gene expression lead to improved endothelial function and reduced blood pressure in vivo. *Faseb J.* 2005; 19(12): 1755-7
- Maskarinec G. et al. Effects of a 2 year randomized soy intervention on sex hormone levels in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 13(11 Pt 1): 1736-44
- Messina M, Hughes C. Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J Med Food.* 2003; 6(1): 1-11.
- Messina M. Soybean isoflavone exposure does not have feminizing effects on men: a critical examination of the clinical evidence. *Fertility and Sterility* Vol. 93, No. 7, May 1, 2010
- Messina MJ. Emerging evidence of the role of soy in reducing prostate cancer risk. *Nutrition reviews* 2003; 61(4): 117-131
- Munro I.C. et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutrition Reviews* 2003; 61(1): 1-22
- Reynolds K, A meta-analysis of the effect of soy protein supplementation on serum lipids. *Am J Cardiol* 98: 633, 2006;
- Rossell MS, Appleby PN, Spencer EA, Key TJ. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross sectional study of 1033 pre and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80(5): 1391-6
- Sambia G., Mango D., Signorile PG. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105-11
- Simmen RC, Eason RR, Till SR, Chatman L, Velarde MC, Geng Y, Korouria S, Badger TM. Inhibition of NMU induced mammary tumorigenesis by dietary soy. *Cancer Lett* 2005; 224 (1): 45-52
- Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, McGrath BP, Malan E, Gan TE, Peverill RE. Dietary soy containing phytoestrogens does not activate the hemostatic system in postmenopausal women. *J. Clin. Endocrinol Metab* 2005 ; 90(4):1936-41
- Tonstad S, Knut S, Hoie L. A comparison of the effects of 2 doses of soy protein or casein on serum lipids, serum lipoproteins and plasma total homocysteine in hypercholesterolemic subjects. *Am. J. Clin Nutr* 2002; 76: 78-84
- Toyomura K, Kono S. Soybeans, Soy Foods, Isoflavones and Risk of Colorectal Cancer: a Review of Experimental and Epidemiological Data. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2002; 3(2):125-132
- Tsangalis D., Wilcox G., Shah N.P., Stojanovska L. Bioavailability of isoflavones phytoestrogens in postmenopausal women consuming soya milk. *Br. J. Nutr.* 2005; 93(6): 867-77
- Van Popele NM, Grobbee De Bots MI et al. Association between arterial stiffness and atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Stroke* 2001; 32: 454-60

Vega Lopez S, Lichtenstein AH. Dietary protein type and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol* 2005; 8(1):31-40

WHO technical report series 935 (composicion proteina)

Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian American. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1491-6

Zhan S, Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *AJCN* 81: 397, 2005