



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL USO DE
ISOFLAVONAS ADICIONADAS A ALIMENTOS
PROCESADOS**

**TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE**

QUÍMICA DE ALIMENTOS

**PRESENTA:
PAULINA VÁZQUEZ RAMÍREZ**



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

Presidente: Marcos Francisco Báez Fernández

Vocal: Hugo Rubén Carreño Ortiz

Secretario: Juan Diego Ortiz Palma Pérez

1er Suplente: Esmeralda Paz Lemus

2do Suplente: Tania Gómez Sierra

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA:

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Química

ASESOR DEL TEMA

M. en E Hugo Rubén Carreño Ortiz

SUSTENTANTE

Paulina Vázquez Ramírez

ÍNDICE

PÁGINA

1. RESUMEN	1
2. OBJETIVO GENERAL	1
3. INTRODUCCIÓN	2
4. GENERALIDADES	3
4.1. Alimentos funcionales	3
4.2. Regulación de alimentos funcionales	5
4.3. Grupos de alimentos funcionales	10
4.3.1. Fitoestrógenos	14
5. ISOFLAVONAS	16
5.1. Estructura química y forma activa	16
5.2. Metabolismo	20
5.3. Obtención	21
5.3.1. Natural	21
5.3.2. Sintética	24
5.3.2.1. Formilación de desoxibenzoínas	24
5.3.2.2. Reordenamiento oxidante de chalconas	26
5.3.2.3. Arilación de anillos de cromanona	28
5.4. Propiedades biológicas	29
6. EFECTOS BENÉFICOS DEL CONSUMO DE LAS ISOFLAVONAS	30
6.1. Beneficios nutricionales	30
6.2. Beneficios clínicos	31
6.2.1. Acción estrogénica	31
6.2.2. Acción anticancerígena	33
6.2.3. Acción antioxidante	35
6.2.4. Tratamiento en osteoporosis	37
6.2.5. Tratamiento en enfermedades cardiovasculares	39
6.2.6. Acción antiinflamatoria	40
6.3. Dosis	41
6.4. Riesgos toxicológicos	42
7. PRESENCIA DE ISOFLAVONAS EN ALIMENTOS	46
7.1. Distribución de isoflavonas en alimentos	46

7.2. Estabilidad durante el procesamiento de alimentos	50
7.3. Consumo	52
7.3.1. Mundial	53
7.3.2. Nacional	55
7.4. Regulación	57
8. MERCADO DE ISOFLAVONAS	58
8.1. Alimentos adicionados de isoflavonas	58
8.1.2. Legislación	65
8.2. Alimentos con isoflavonas	68
9. PERSPECTIVAS SOBRE EL USO DE ISOFLAVONAS EN ALIMENTOS	71
10. DISCUSIÓN	72
11. CONCLUSIONES	74
12. BIBLIOGRAFÍA	75

LISTA DE CUADROS

Cuadro 1. Declaraciones en etiquetado de alimentos permitidas por la FDA

Cuadro 2. Ejemplos de compuestos adicionados a un alimento procesado

Cuadro 3. Estructuras químicas de las clases mayoritarias de isoflavonas

Cuadro 4. Predominancia de receptores de estrógenos en tejidos humanos

Cuadro 5. Alimentos procesados derivados de soya

Cuadro 6. Contenido de isoflavonas en alimentos derivados de soya

Cuadro 7. Importación mexicana de concentrados de proteína de soya

Cuadro 8. Importación mexicana de concentrados de proteína de soya cuyo contenido de proteína sea inferior o igual al 50%

Cuadro 9. Empresas dedicadas a la industria de isoflavonas

Cuadro 10. Productos a base de soya

Cuadro 11. Principales marcas y sabores de bebidas de soya

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Declaraciones nutrimentales para alimentos funcionales

Esquema 2. Formación del intermediario desoxibenzoilo por la reacción de Houben-Hoesch y/o la acilación de Friedel-Crafts

Esquema 3. Acilación de Friedel-Crafts de resorcinol con ácido fenilacético

Esquema 4. Síntesis de gliciteína por el reordenamiento oxidante de chalconas

Esquema 5. Síntesis de parvisoflavona B mediante el reordenamiento oxidante de chalconas

Esquema 6. Síntesis de isoflavonas naturales por arilación directa de anillos de cromanona

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Estructura química de la astaxantina como ejemplo de carotenoides

Figura 2. Estructura química del ácido linoleico como ejemplo de AGPICL

Figura 3. Clasificación de fitoestrógenos

Figura 4. Estructura química de un fitoestrógeno y un estrógeno natural

Figura 5. Estructura básica de un flavonoide

Figura 6. Estructura química básica de una isoflavona

Figura 7. Ruta biosintética de fenilpropanoides y flavonoides

Figura 8. Estructura general de una chalcona

Figura 9. Estructura de la 4-cromanona

Figura 10. Similitud estructural entre el estradiol y la genisteína

Figura 11. Estructura de la ipriflavona

Figura 12. Leche Puleva

Figura 13. Cápsulas Holy-Health

Figura 14. Fórmula canina Vetri Bladder

Figura 15. Aislado proteico de soya NutraBio

Figura 16. Suplemento de isoflavonas de soya Zestlife

Figura 17. Cápsulas de Omega 3 Cleanmarine

Figura 18. Bebida de natto en polvo HAS

Figura 19. Bebida de cacao en polvo Nakae

Figura 20. Suplemento de isoflavonas DHC

Figura 21. Bebida de soya Savia Danone

Figura 22. Sustituto de leche Pronat

Figura 23. Té de soya negra SKK

Figura 24. Sello para la aprobación de alimentos FOSHU

1. RESUMEN

Las isoflavonas son compuestos químicos derivados del metabolismo secundario de plantas, principalmente de la subfamilia *Leguminosae*, entre las cuales, sobresalen la soya y el trébol rojo. Pertenecen al grupo flavonoide de los polifenoles y poseen una estructura básica de fenilcromenona que asemeja a la estructura de un estrógeno. Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C₇ y C_{4'}, tal como ocurre en la estructura molecular de la hormona estriol. Debido a su origen biosintético y a la similitud estructural, las isoflavonas son conocidas como fitoestrógenos y derivado de ello, éstas se han estudiado a lo largo de los años ya que pueden presentar una acción estrógenica y ejercer la misma función que un estrógeno natural, de forma más débil. Esta función puede presentarse de manera agonista o antagonista, dependiendo del tejido donde actúen, exponiendo, entre los más estudiados, efectos antioxidantes, antiinflamatorios, anticancerígenos e incluso su uso en tratamientos para la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares.

Las isoflavonas pueden añadirse como compuestos activos a la formulación de alimentos procesados para crear un alimento funcional. La ciencia en este tipo de alimentos es una rama de la química relevante en la actualidad que entra en el concepto de considerar que los alimentos no sólo son necesarios para vivir, si no que también son fuente de bienestar físico y mental, contribuyendo a la prevención y reducción de factores de riesgo para algunas enfermedades o mejorando ciertas funciones fisiológicas.

Debido a la relevancia expuesta, el presente tema de investigación se encuentra dirigido a estudios sobre la actividad biológica de las isoflavonas añadidas a alimentos procesados para poder evaluar los distintos efectos benéficos en la salud humana reportados en la última década, así como buscar legislaciones nacionales e internacionales que respalden un consumo inocuo.

2. OBJETIVO GENERAL

Revisar la información disponible de los últimos diez años sobre la incorporación de isoflavonas en alimentos procesados y sus efectos benéficos en la salud, así como los aspectos regulatorios a nivel nacional e internacional sobre este tipo de alimentos.

3. INTRODUCCIÓN

Durante los últimos años se ha observado una tendencia de los consumidores a nivel mundial por el consumo de alimentos que además de nutrirlos, les aporten beneficios fisiológicos en su organismo (Kaur, N. y Pal-Singh, D., 2017). Cada vez, más marcas son las que desarrollan nuevos productos para satisfacer estas demandas y son los autoservicios los que llenan sus estantes con nuevas propuestas para los clientes exigentes que desean cuidar su alimentación.

A su vez, la dieta alimentaria llega a tener una estrecha relación con gran variedad de las enfermedades crónicas tales como el cáncer, la obesidad y la hipertensión, así como trastornos cardiovasculares, que afligen en gran medida a la población mundial.

A partir de estas problemáticas, en la década de 1980 se comenzaron a desarrollar alimentos funcionales en Japón con el fin de aumentar la calidad de vida de las personas al lograr la incorporación de ingredientes activos que evitaran contraer enfermedades, así como tratarlas, mejorando la salud de los consumidores (Kaur, N. y Pal-Singh, D., 2017).

Entre los activos adicionados, sobresalen los que contienen minerales, vitaminas, ácidos grasos, fibra dietética (especialmente la soluble), probióticos y sustancias biológicamente activas como los fitoquímicos u otros antioxidantes como los polifenoles. Por último, existe otro grupo de activos llamados fitoestrógenos. El uso de este grupo de ingredientes en los alimentos se encuentra sustentado en estudios poblacionales en donde se observaba que las mujeres orientales, quienes consumían una dieta más rica en fitoestrógenos, tenían menos síntomas durante la menopausia que las mujeres con dieta occidental (Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010). Como consecuencia, los fitoestrógenos, especialmente las isoflavonas, se han incorporado a alimentos como alternativa natural al tratamiento hormonal.

Las isoflavonas son compuestos polifenólicos de origen vegetal que son transformados en estrógenos en el tracto gastrointestinal. Existen otras sustancias además de las isoflavonas dentro de este grupo tales como los cumestanos, lignanos y flavonoides. Sin embargo, las isoflavonas son los fitoestrógenos más activos, destacando la genisteína y la daidzeína, que se encuentran principalmente en la soya y el trébol rojo.

El interés en los alimentos funcionales incluyen rápidos avances en ciencia y tecnología, aumentos en los costos de atención a la salud y cambios en la legislación alimentaria que afectan directamente el etiquetado y las demandas del producto. Por ello, resulta necesaria la búsqueda de regulaciones nacionales e internacionales sobre la incorporación de estos ingredientes a los alimentos.

La tendencia al alza en la esperanza de vida observada en los últimos años representa un aumento proporcional en el número de mujeres en edad menopáusica y en general de personas mayores, por lo que el uso de isoflavonas se ha enfocado a tratamientos dirigidos a este sector poblacional y a aquellas enfermedades dependientes de hormonas; además de que se ha sugerido su potencial para prevenir o curar enfermedades crónicas como la aterosclerosis o el cáncer (Dutta, S. y Khanna, A., 2016).

4. GENERALIDADES

4.1. ALIMENTOS FUNCIONALES

Actualmente la intención de los alimentos ya no se ha enfocado únicamente en cubrir las necesidades primarias de nutrir a un organismo; ahora también se desea que sean los mismos alimentos los que provean efectos de bienestar físico y mental, previniendo así enfermedades relacionadas con la nutrición de los consumidores.

La introducción de la idea sobre alimentos funcionales surge en China en el año 1000 A.C. ya que en Asia era tradición atribuir propiedades terapéuticas y curativas a hierbas y alimentos. Sin embargo, estas creencias eran consideradas anécdotas y estaban basadas en el legado popular, sin evidencia científica. Más tarde se introdujo el término "alimento medicinal" en el año 100 A.C., el cual se encuentra citado muchas veces en la literatura de la Dinastía Oriental Han. Otro término similar fue "alimento especial" que se manejaba en la Dinastía Song en el año 1000 D.C. En cuanto a las tradiciones orientales, Hipócrates, médico griego, dejó una frase como legado: "Deja que tu alimento sea tu medicina y la medicina tu alimento". Actualmente esta filosofía resulta la base del desarrollo de los alimentos funcionales (Bibiloni, MM. y Tur, J., 2016).

El concepto de alimento funcional apareció por primera vez en Japón en 1984 en respuesta a las necesidades de los consumidores por obtener una mejor alimentación y mejorar su salud. Las autoridades japonesas comenzaron a darse cuenta del incremento en la longevidad de su población, creando un interés en brindar una mejor calidad de vida a sus ciudadanos. A partir de este momento, el desarrollo de los alimentos funcionales comenzó a incrementarse en el mundo entero y la industria en esta rama reporta tasas de crecimiento anual del 48% (Fuentes, L., Acevedo, D. y Gelvez, V., 2015). Para el 2020 se estima que el potencial del mercado mundial de alimentos y bebidas funcionales será de 192 mil millones de dólares (Kaur, N. y Pal-Singh, D., 2017). Además, en otros países como Canadá y Estados Unidos de América, el consumo de alimentos funcionales está muy extendido y alrededor de un 40% de la población ya los ha incorporado a su dieta diaria (Aranceta, J. y Sierra, L., 2016).

El alimento funcional puede definirse como el alimento procesado adicionado al menos con un componente biológicamente activo que ejerce efectos benéficos y nutricionales básicos en una o varias funciones del organismo, traducándose en una mejora de la salud o en una disminución del riesgo de sufrir enfermedades (Fuentes, L., Acevedo, D. y Gelvez, V., 2015). Mediante el conocimiento de las propiedades de estos alimentos, las personas pueden decidir qué productos consumir, permitiéndoles tomar un mejor control en su salud.

Los alimentos funcionales pueden ser de origen animal y/o vegetal. Estos últimos destacan por su alto contenido de compuestos activos, especialmente los productos del metabolismo secundario de vegetales, también denominados fitoquímicos (Camargo, A. y Manucha, W., 2016).

Es importante mencionar que los alimentos funcionales pueden estar destinados a toda la población o a determinados sectores de ella con base en algunos factores como la edad, tipo de dieta, ubicación geográfica, sexo, algún tipo de padecimiento e incluso su constitución genética. Recientemente, Kaur y Pal Singh mencionan que el comportamiento de un alimento funcional en un organismo puede estar influenciado por cuatro determinantes:

- **Factores personales:** Edad, género, educación, ingresos, estado mental, deseo de incorporar alimentos funcionales a su dieta y estilo de vida.
- **Factores psicológicos:** Percepción general y actitud, motivación y creencias.

- **Factores culturales y sociales:** Papel en familia y entre amigos, presencia de hijos en casa y origen étnico.
- **Factores relacionados al alimento funcional:** Ingredientes y la función del componente activo, la base del producto, precio, regulación, sabor y otras variables sensoriales.

Otra consideración relevante es el nivel de consumo de los alimentos que se requiere para lograr un efecto benéfico sobre la salud. Debería ser posible alcanzar el nivel requerido de la ingesta del ingrediente funcional dentro de los patrones dietéticos normales (British Nutrition Foundation, 2017).

Dentro de los ingredientes activos que se pueden incorporar a los alimentos se encuentran las vitaminas, prebióticos, péptidos bioactivos, carotenoides, compuestos fenólicos, fitoestrógenos, glucosinolatos, fitoesteroles, ácidos grasos, entre otros (Vieira da Silva, B., Barreira, J. et al., 2016); los cuales aportan efectos benéficos en la salud tales como la regulación de procesos metabólicos básicos, la defensa contra el estrés oxidativo, mejoras en la fisiología cardiovascular y gastrointestinal, ayuda en el rendimiento cognitivo y físico (Bibiloni, MM. y Tur, J., 2016).

4.2. REGULACIÓN DE ALIMENTOS FUNCIONALES

Actualmente, el único país que tiene establecido el concepto de alimento funcional y que por lo tanto lidera la situación legal es Japón. Este país creó en 1991 el concepto de alimento para uso específico de la salud (Foods for Specified Health Uses o FOSHU). En esta zona, los alimentos identificados como FOSHU deben ser aprobados por el Ministro de Salud y Bienestar Social después de que se presente evidencia científica completa para apoyar la alegación de los alimentos cuando se consumen como parte de una dieta (EUFIC, 2006). Algunas declaraciones de salud que se encuentran en las etiquetas de los productos japoneses son: "Ayuda al mantenimiento de la salud gastrointestinal", "Para las personas con presión alta", "Ayuda a mantener la salud dental" y "Para los que cuidan sus niveles de glucosa en sangre".

En cambio, la Unión Europea (UE) no cuenta con una legislación conjunta y armonizada entre todos sus integrantes sobre las declaraciones de propiedades saludables, lo que significa que se tratan individualmente a nivel nacional. Debido a esto, la legislación recae sobre el etiquetado, donde los países de la UE prohíben atribuir a cualquier producto alimenticio la propiedad de prevenir, tratar o curar una enfermedad humana o hacer referencia a tales propiedades. Sin embargo, la falta de una directiva sobre las declaraciones de propiedades saludables, ha ocasionado que los países apliquen diferentes interpretaciones de la legislación existente en materia de etiquetado. El único consenso que tienen es que las declaraciones de propiedades saludables deben estar debidamente justificadas para proteger al consumidor, promover el comercio justo y fomentar la investigación académica y la innovación en la industria alimentaria (EUFIC, 2006).

Actualmente en Estados Unidos de América, los términos alimentos funcionales y nutracéuticos se utilizan ampliamente en las comercializadoras de alimentos y se encuentran regulados por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA por sus siglas en inglés) aunque no estén definidos por la ley estadounidense. En este país, se permite la declaración "reducción de riesgo de enfermedades" para ciertos alimentos desde 1993. Además, las declaraciones de propiedades saludables están autorizadas también por la FDA y están basadas en "la totalidad de pruebas científicas disponibles públicamente y donde existe un acuerdo científico significativo entre expertos calificados de que las afirmaciones están respaldadas por la evidencia" (EUFIC, 2006). La intención de la FDA es que las declaraciones de salud beneficien a los consumidores proporcionando información sobre patrones de alimentación saludable que pueden ayudar a reducir el riesgo de algunas enfermedades como las cardíacas y el cáncer. De mismo modo, la FDA establece que las declaraciones pueden basarse en afirmaciones autorizadas de un organismo científico federal, como los Institutos Nacionales de Salud y Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, así como de la Academia Nacional de Ciencias.

El Cuadro 1 muestra los cinco tipos de declaraciones relacionadas con efectos benéficos para la salud en las etiquetas de suplementos alimenticios y dietéticos que la FDA permite.

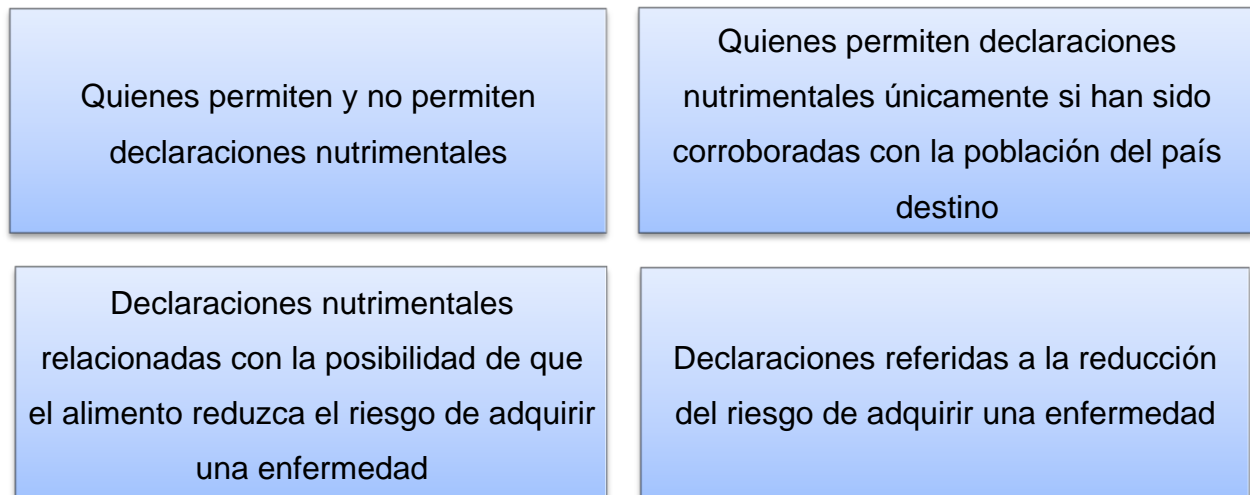
Cuadro 1. Declaraciones en etiquetado de alimentos permitidas por la FDA

Tipo de declaración en la etiqueta	¿Qué establece?
1. Contenido de nutrientes	Indica la presencia de un nutriente específico en un cierto nivel en el producto
2. Estructura y función	El efecto que el nutriente específico tiene en la función del cuerpo
3. Orientación dietética	Los beneficios para la salud en amplias categorías de alimentos o dietas y no se refieren a una enfermedad o una condición específica relacionada con la salud
4. Salud calificada	Expone una relación entre los componentes del alimento y la reducción de contraer una enfermedad, según lo revisado por la FDA y apoyado por la evidencia científica disponible
5. Salud	Confirma una relación entre los componentes de la dieta y un menor riesgo de enfermedad o condición de salud, según lo aprobado por la FDA y respaldado por un acuerdo científico significativo

Por otra parte, en México no existe una ley que regule los alimentos funcionales pero el término es ampliamente usado en la comunidad científica. Al igual que en la mayoría de los países a nivel mundial, los productos comercializados al interior del territorio se encuentran regulados por normas de etiquetado, como la Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010, Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados-Información comercial y sanitaria; emitida por el Diario Oficial de la Federación.

Los puntos de vista sobre la legislación de los alimentos funcionales varían entre países, sin embargo, existen coincidencias entre las declaraciones nutrimentales que se incluyen en el Esquema 1.

Esquema 1. Declaraciones nutrimentales para alimentos funcionales



Las diferencias a nivel mundial sobre los avances relacionados a la legislación se deben principalmente a cuestiones políticas internas de cada país y al tiempo que llevan regulando la situación.

La declaración nutrimental de un alimento funcional abarca los siguientes puntos:

- Puede ser una declaración escrita o una figura que implique una declaración, como un corazón.
- En caso de suplementos alimenticios, se marca un porcentaje de suplemento mínimo recomendado, que debe ser por arriba del 10% de la Ingesta Diaria Recomendada (Valdés, S. y Ruiz, M., 2009).

Respecto al trabajo que se hace actualmente por avanzar en temas de legislación, el Codex Alimentarius posee autoridad en el comercio mundial, ya que los países que desarrollan una nueva legislación, suelen usar las normas del Codex como base. Los debates en el Codex se encuentran en una etapa temprana y las áreas clave que requieren más trabajo antes de que se alcance un consenso, incluyen la reducción de las declaraciones por riesgo de enfermedad, la necesidad de justificación científica confiable y aspectos de etiquetado.

Sin embargo, debido al creciente interés en la inclusión del concepto de alimento funcional en el mercado y la dieta humana, la Unión Europea es la que ha generado programas para buscar acciones regulatorias. En 1999, en el Diario Inglés de Nutrición, se estableció una

Comisión de Acción Concertada Europea en Ciencia de Alimentos Funcionales (FUFOSE por sus siglas en inglés); coordinado por el Instituto Internacional de Ciencias de la Vida de Europa (ILSI por sus siglas en inglés). El objetivo de esta acción ha sido la creación de una red europea multidisciplinaria que incluye los siguientes aspectos:

- Evaluar críticamente la base científica para proporcionar evidencia de que los nutrientes específicos y los componentes del alimento afectan positivamente las funciones blanco en el cuerpo.
- Examinar la evidencia científica disponible desde una perspectiva dirigida a las funciones fisiológicas en lugar de una basada en el producto.
- Lograr un consenso sobre las modificaciones específicas de los componentes alimentarios así como las opciones para su aplicación (ILSI, 2017).

Gracias a este enfoque, la UE ha identificado a los principales asociados de la industria alimentaria y agrícola, a los organismos gubernamentales e intergubernamentales y a la comunidad científica involucrada. Este proyecto les brindó la oportunidad de intercambiar ideas y de interactuar en una plataforma neutral.

El programa FUFOSE apoya el desarrollo de los dos tipos de declaraciones primordiales de salud, indicadas a continuación:

- **Tipo A. Declaraciones funcionales de mejora:** Se refieren a funciones fisiológicas, psicológicas y actividades biológicas más allá de su papel establecido en el crecimiento, el desarrollo y otras funciones normales del cuerpo. Por ejemplo: La cafeína puede mejorar el rendimiento del conocimiento.
- **Tipo B. Declaraciones sobre reducción de riesgo de enfermedades:** Asociadas al consumo de un alimento o de sus componentes para ayudar a reducir el riesgo de padecer una enfermedad o afección, gracias a los nutrientes específicos que contenga o no dicho alimento. Por ejemplo: Una ingesta adecuada de calcio puede ayudar a reducir el riesgo posterior de osteoporosis.

Más tarde en 2001, para poder incorporar otros principios y actualizaciones al programa FUFOSE, nuevamente gracias al ILSI, se creó el Proceso para la Evaluación de la Ayuda Científica para Demandas en los Alimentos (PASSCLAIM por sus siglas en inglés); el cual

intenta resolver algunas de las ediciones en curso de la validación, la justificación científica de demandas y la comunicación al consumidor (EUFIC, 2006).

4.3. GRUPOS DE ALIMENTOS FUNCIONALES

Los alimentos funcionales pueden agruparse en dos categorías:

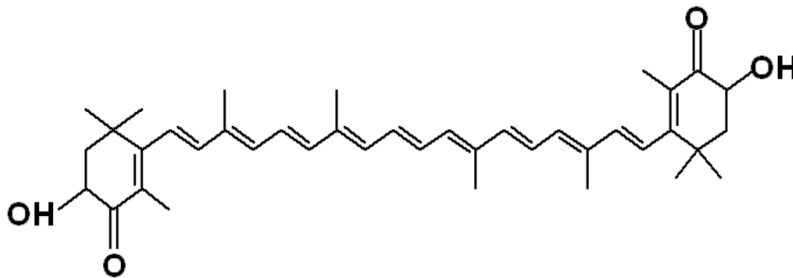
- I. Alimentos funcionales que naturalmente contienen el ingrediente activo.
- II. Alimentos funcionales procesados en los cuales se agrega el ingrediente activo (Ford, A. y Dahl, W., 2012).

A pesar de estas diferencias, los ingredientes activos son los mismos y los ejemplos más frecuentemente encontrados en los alimentos procesados son los siguientes:

Carotenoides

Son pigmentos liposolubles encontrados ampliamente en la naturaleza, principalmente en plantas (se han identificado más de 600 clases), frutos, flores, algas y bacterias fotosintéticas. Se reconocen frecuentemente por sus colores llamativos como amarillo, naranja y rojo. Su color deriva de la estructura de polieno conjugado que permite a los electrones en los enlaces dobles deslocalizarse fácilmente, reduciendo el estado fundamental de la molécula (Hammond, J. y Billy, R., 2013). Gran diversidad de carotenoides actúan como antioxidantes dentro del cuerpo y protegen contra el daño celular; además de tener efectos sobre el envejecimiento y algunas enfermedades crónicas. Algunos de los carotenoides encontrados con mayor frecuencia en alimentos son los α y β -carotenos, licopenos, luteína, cantaxantina y astaxantina.

Figura 1. Estructura química de la astaxantina como ejemplo de carotenoides



Fibra dietética

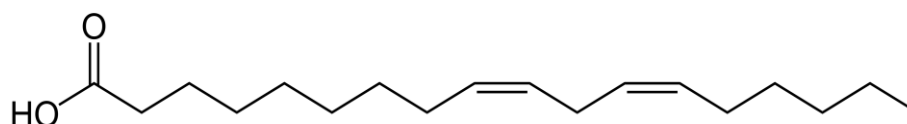
Según la NOM-043-SSA2-2012, sobre promoción y educación para la salud en materia alimentaria, la fibra dietética es la parte comestible de las plantas o hidratos de carbono análogos que son resistentes a la digestión y la absorción en el intestino humano y que sufren una fermentación total o parcial en el intestino grueso. Incluye polisacáridos, oligosacáridos, lignina y otras sustancias asociadas con las plantas. Puede dividirse en compuestos solubles e insolubles. Un consumo insuficiente se ha asociado con la aparición de enfermedades crónicas. Normalmente se encuentra en leguminosas, cereales integrales, verduras y frutas.

Ácidos grasos

Son componentes naturales de las matrices lipídicas. Un ácido graso está formado por una larga cadena hidrocarbonada lineal con un grupo carboxilo en el extremo, es decir, son ácidos orgánicos. Su estructura puede estar en forma libre o esterificada, unida a otras moléculas formando compuestos más complejos. Son especialmente los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPICL) los que participan en múltiples procesos fisiológicos, cumpliendo un papel estructural en los fosfolípidos de las membranas celulares, siendo sustratos para la síntesis de hormonas y variados procesos enzimáticos así como tienen efectos sobre el sistema inmunológico, entre otras funciones.

La mayor parte de los AGPICL pueden ser sintetizados por el organismo, con excepción de los que deben proceder necesariamente de la dieta, los cuales reciben el nombre de ácidos grasos esenciales y suelen provenir de plantas y pescados grasos. Algunos alimentos que contienen ácidos grasos insaturados son el aguacate, los frutos secos, los aceites vegetales (de maíz, soya y algas), así como el salmón y el arenque. Al igual que los probióticos, se han ganado un lugar alto en el mercado como suplementos dietéticos o nutracéuticos.

Figura 2. Estructura química del ácido linoleico como ejemplo de AGPICL



Prebióticos

Son hidratos de carbono de cadena corta y abarcan los grupos de fructooligosacáridos, povidexosa y algunos oligosacáridos de la soya y la avena. Pueden encontrarse en cebollas, ajos, espárragos y alcachofas, por ejemplo. Cuando son incorporados en la dieta, los prebióticos alteran la microbiota intestinal disminuyendo los recuentos de coliformes, bacterias, aumentando a su vez las bifidobacterias hasta en diez veces (Fuentes, L., Acevedo, D. y Gelvez, V., 2015).

Probióticos

Son microorganismos viables como lactobacilos y bifidobacterias que benefician al huésped mejorando el equilibrio bacteriano intestinal. Debido a su disponibilidad en distintas formulaciones, representan una parte significativa de los alimentos funcionales pues se ha estimado que abarcan entre el 60% y el 70% del mercado total. Los alimentos lácteos lideran este grupo. A consecuencia de sus beneficios, cada vez se van incorporando más productos a la gama de probióticos en el mercado como yogures, quesos, helados, leche en polvo y postres lácteos congelados (Vieira da Silva, B., Barreira, J. et al., 2016).

Fitoestrógenos

Son compuestos estrogénicos producidos naturalmente en las plantas (Marks, K., Hartman, T. et al., 2017). Hay una creciente evidencia de la aplicación de los fitoestrógenos en alimentos pues su consumo puede ser una herramienta eficiente para prevenir y tratar varias disfunciones y enfermedades relacionadas con el envejecimiento, procesos mentales, metabolismo, reproducción, cáncer de mama y próstata, síntomas menopáusicos, osteoporosis, aterosclerosis y neurodegeneración (Sirotkin, A. y Harrath, A., 2014).

Vitaminas y minerales

Con base en las directrices para complementos alimentarios del Codex Alimentarius, las vitaminas y minerales son fuentes concentradas de dichos nutrientes, solos o combinados, comercializados en formas de cápsulas, tabletas, polvo y soluciones. Además, está previsto que se tomen en pequeñas cantidades unitarias exactamente medidas y no como alimentos convencionales. Tienen como fin complementar la ingestión de estos nutrientes en la alimentación diaria. Sus fuentes pueden ser naturales o sintéticas y su selección debe

basarse en criterios de inocuidad y biodisponibilidad. Los criterios de pureza deberán tener en cuenta las normas de la FAO/OMS, o en su defecto, las farmacopeas, o criterios internacionales reconocidos. En ausencia de los criterios anteriores se usará la legislación nacional.

Algunos de los compuestos activos presentes tanto en la categoría I como II de los alimentos funcionales se enlistan en el Cuadro 2.

Cuadro 2. Ejemplos de compuestos adicionados a un alimento procesado

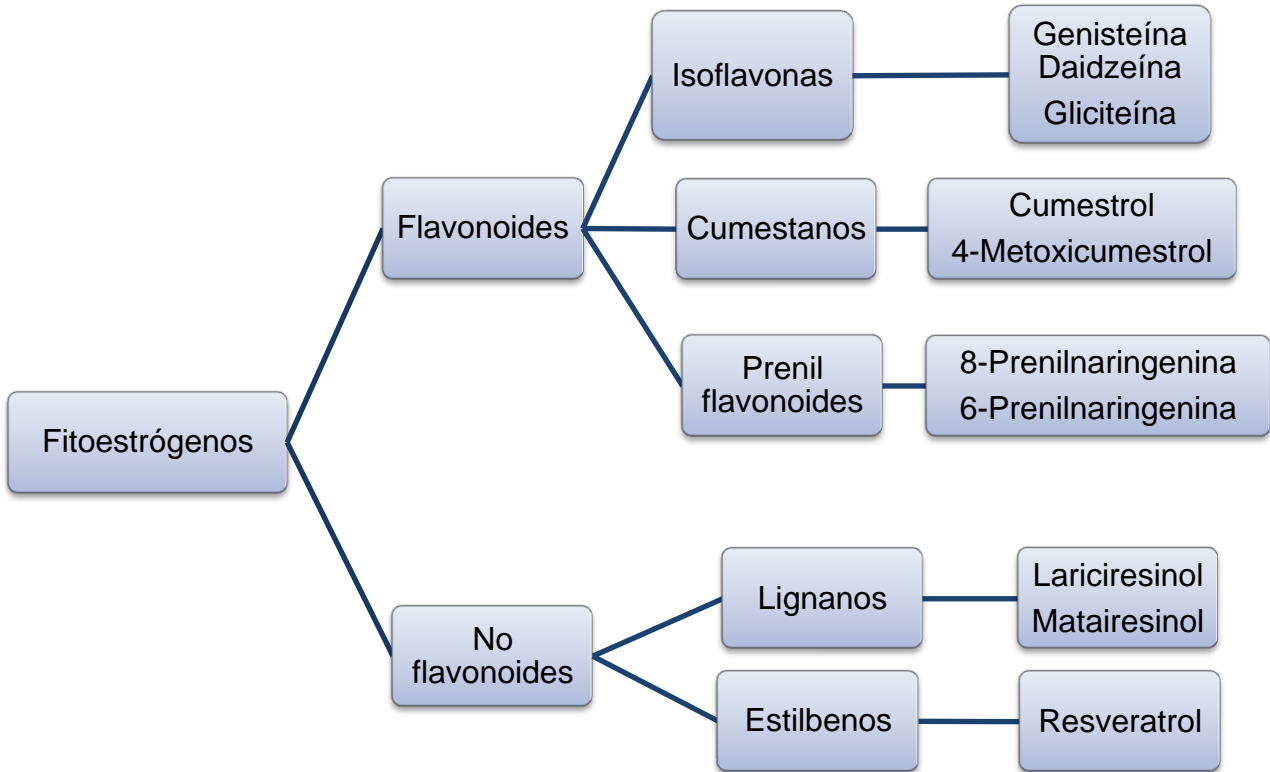
Ingrediente activo	Fuente	Beneficio	Alimento procesado
Carotenoides			
Lycopeno	Jitomate	<ul style="list-style-type: none"> - Antioxidante - Función protectora coronaria - Previene enfermedades degenerativas de la vista 	Suplementos alimenticios como Licopeno softgel marca Holy-Health
Fibra dietética			
Beta glucano	Avenas	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de colesterol LDL (lipoproteínas de baja densidad) - Reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares 	Cereales enriquecidos
Ácidos grasos			
Ácido linoleico	Cártamo	<ul style="list-style-type: none"> - Reduce el riesgo de enfermedades cardiovasculares - Beneficia el funcionamiento del sistema nervioso y ayuda a la vista 	Suplementos alimenticios como Reductase CLA marca Natufarma
Prebióticos			
Inulina	Trigo	<ul style="list-style-type: none"> - Favorece el crecimiento de microbiota benéfica intestinal inhibiendo el desarrollo de algunas bacterias patógenas - Estimula la función inmunológica 	Suplementos alimenticios como Inulina de agave marca Enature

Ingrediente activo	Fuente	Beneficio	Alimento procesado
Probióticos			
Lactobacilos	Yogur	<ul style="list-style-type: none"> - Mejoran la calidad de la microbiota intestinal - Mejoran funciones intestinales - Mejoran absorción de nutrientes como vitaminas 	Bebidas lácteas fermentadas
Fitoestrógenos			
Isoflavona	Soya	<ul style="list-style-type: none"> - Acción anticancerígena - Antioxidante - Ayuda en el tratamiento de enfermedades óseas - Ayuda en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares 	Sustitutos de leche con isoflavonas
Vitaminas			
Vitamina A	Leche	<ul style="list-style-type: none"> - Favorece la visión - Estimula la función inmunológica 	Margarina

4.3.1. FITOESTRÓGENOS

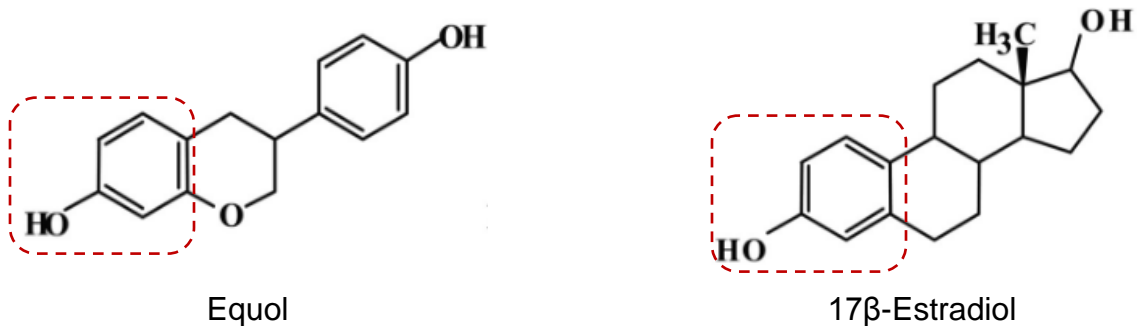
Algunos compuestos fitoquímicos sintetizados por las plantas como mecanismo de defensa son similares tanto a nivel estructural como funcional a los estrógenos presentes en mamíferos y a sus metabolitos activos. Dicha semejanza es tal que tienen un peso molecular y estructuras parecidas al estradiol (17β -estradiol), que es la hormona femenina más importante. Son compuestos no nutricionales y algunos presentan beneficios sobre la salud humana. Estos principios activos de origen vegetal se llaman fitoestrógenos y se clasifican de manera general en dos grupos: flavonoides y no flavonoides. Como se muestra en la Figura 3, a su vez, los flavonoides se dividen en isoflavonas, cumestanos y prenil flavonoides y los no flavonoides incluye el grupo de los lignanos y estilbenos.

Figura 3. Clasificación de fitoestrógenos



En la Figura 4 se ilustran las semejanzas entre las estructuras de los fitoestrógenos, el equol, un metabolito de la isoflavona daidzeína y de los estrógenos femeninos, entre los cuales, se toma al estradiol como referencia de comparación. En el recuadro punteado, se observa que ambas estructuras poseen un grupo fenol. El mismo patrón de similitud se observa para las cinco subclases de fitoestrógenos mencionados, teniendo cada uno anillos polifenólicos, difiriendo únicamente en la posición y número de grupos hidroxilo.

Figura 4. Estructura química de un fitoestrógeno y un estrógeno natural



Dentro de la clasificación de los fitoestrógenos, entre los no flavonoides, los lignanos conforman las paredes celulares de las plantas y se encuentran en alimentos ricos en fibra como bayas, frijoles, productos derivados de soya, guisantes, lentejas, granos enteros y semillas, en especial linaza, centeno y mijo (Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010). Entre los estilbenos, el isómero de mayor actividad biológica es el resveratrol y se encuentra en la cáscara de uvas (Lenis, Y., Gutiérrez, M. y Tarazona, A., 2010). Sin embargo, es el subgrupo de los flavonoides, especialmente el de las isoflavonas, el que tiene mayor contenido de fitoestrógenos en plantas y forrajes.

Los fitoestrógenos tienen menor poder activo que los estrógenos, por lo que se requieren mayores concentraciones de estos fitoquímicos para producir un efecto biológico equivalente al presentado por las hormonas naturales. Con base en estudios realizados conjuntamente tanto *in vitro* como *in vivo* (Yildiz, F., 2005) se ha estimado que la potencia de los fitoestrógenos resulta en la siguiente escala: estradiol > cumestrol > genisteína, equol > gliciteína > 8-Prenilnaringenina > daidzeína > formononetina, biocanina A, 6-Prenilnaringenina > xantohumol, isoxantohumol.

La incorporación de fitoestrógenos a la dieta humana presenta ventajas como el introducirse en ciertas rutas fisiológicas asociadas a tratar síntomas durante la menopausia pues estos fitoquímicos tienen la habilidad de mediar respuestas estrogénicas del organismo interactuando con los receptores de estrógeno (ER por sus siglas en inglés) (Soni, M., White, L.R., et al., 2016). Además, estudios realizados han demostrado que los fitoestrógenos tienen actividad anticancerígena, antiinflamatoria, anti-envejecimiento, inmunológica y efectos cardioprotectores (Dutta, S. y Khanna, A., 2016). También ayudan en el tratamiento de la osteoporosis y enfermedades tiroideas. En una mayor concentración, poseen un potente poder antioxidante, especialmente sobre las células cancerosas.

5. ISOFLAVONAS

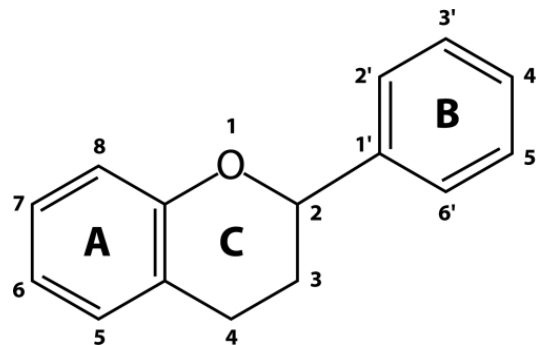
5.1. ESTRUCTURA QUÍMICA Y FORMA ACTIVA

Las plantas sintetizan algunos compuestos orgánicos como producto de su metabolismo secundario llamados polifenoles. Estos poseen al menos un anillo aromático con uno o más grupos hidroxilo unidos a él. Sin embargo, los hidroxilos pueden ser reemplazados por otros

grupos funcionales tales como ésteres, metil-ésteres, ácidos carboxílicos, metilos, entre otros. Existen varias clases de polifenoles como ácidos fenólicos, estilbenos, lignanos, alcoholes fenólicos y flavonoides; estos últimos son los más abundantes dentro del reino vegetal (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A., 2012).

Los flavonoides son compuestos de bajo peso molecular con 15 carbonos que comparten un esqueleto común difenilpirano (C6-C3-C6'), compuesto por dos anillos fenilo (A y B) ligados a través de un anillo C de pirano (Andrade, L., Bezzera, J. et al., 2017) como se muestra en la Figura 5. La forma en glicósidos es la encontrada mayoritariamente, pero también pueden aparecer en forma libre (agliconas).

Figura 5. Estructura básica de un flavonoide



Existen varios subgrupos de flavonoides. La clasificación de estos compuestos se hace en función del estado de oxidación del anillo heterocíclico (anillo C) y de la posición del anillo B. Se diferencian entre sí por el número y la posición de los grupos hidroxilos y otros grupos funcionales que puedan presentar. Los principales subgrupos de compuestos flavonoides son: flavonoles, flavonas, flavanonas (dihidroflavonas), isoflavonas, antocianidinas y flavanoles (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A., 2012).

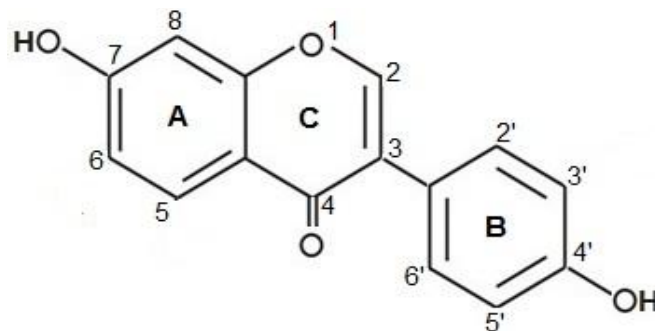
De este modo, las isoflavonas son polifenoles pertenecientes al grupo de los flavonoides. La estructura básica que caracteriza a una isoflavona, como se ilustra en la Figura 6, es su esqueleto 3-fenilcromen-4-ona. Tiene un núcleo flavona compuesto por 2 anillos benceno (A y B) ligados a un anillo C heterocíclico. Las isoflavonas poseen grupos hidroxilos en los carbonos C₇ y C_{4'}, tal como ocurre en la estructura molecular de la hormona estriol (uno de los tres estrógenos mayoritarios junto al estradiol y la estrona). La diferencia entre una

isoflavona y una flavona es la posición del anillo B, el cual se encuentra en la posición del C₂ para flavonas y en la posición C₃ para isoflavonas.

El nombre asignado por la IUPAC para la isoflavona es 3-fenilcromen-4-ona. Su fórmula molecular es C₁₅H₁₀O₄ y su peso molecular corresponde a 222.2 g/mol. Se le puede identificar también con su número CAS (Chemical Abstracts Service) 574-12-9 y su identificador en la Comunidad Europea es el número 611-522-9.

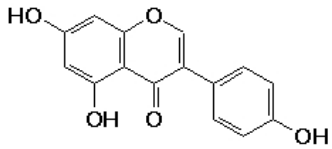
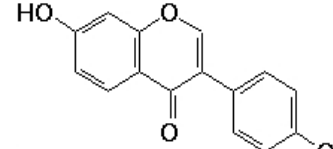
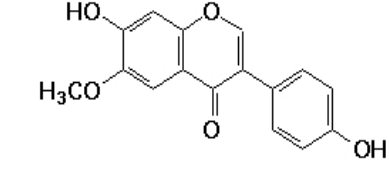
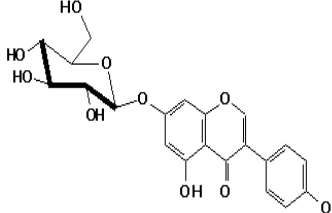
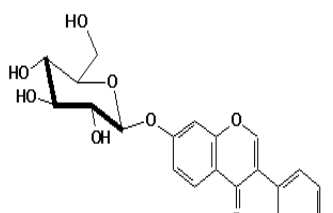
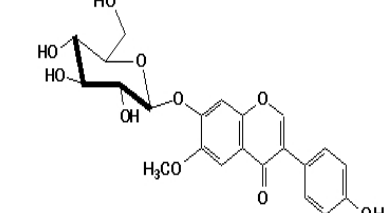
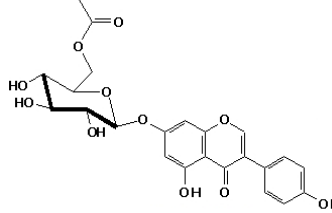
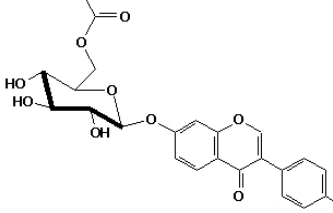
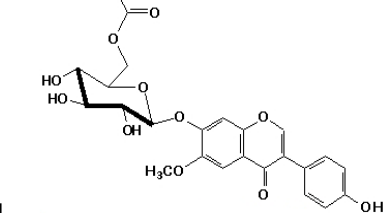
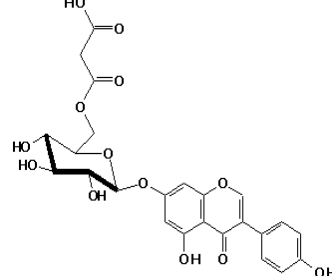
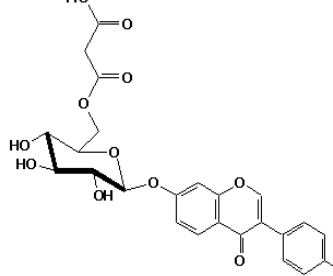
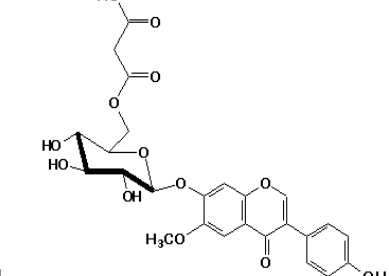
Las isoflavonas se pueden presentar en su forma libre, llamadas agliconas o también conjugadas con glucosa u otros azúcares (formas glicosiladas) pero éstas son termosensibles y pueden hidrolizarse durante su procesamiento industrial y durante su conservación (Quiñones, M., Miguel, M. y Aleixandre, A., 2012).

Figura 6. Estructura química básica de una isoflavona



Jeong y Yhung reportan 12 clases mayoritarias de isoflavonas con tres tipos principales de agliconas: Daidzeína, genisteína y gliciteína. También están las 3 formas glicosiladas básicas: Daidzina, genistina y glicitina; así como sus correspondientes 6 glucósidos esterificados con grupos acetilos y malonilos: acetildaidzina, acetilgenistina, acetilglicitina, malonildaidzina, malonilgenistina y malonilglicitina. Sus estructuras se muestran en el Cuadro 3.

Cuadro 3. Estructuras químicas de las clases mayoritarias de isoflavonas

<p>Agliconas</p>	 <p>Genisteína</p>	 <p>Daidzeína</p>	 <p>Gliciteína</p>
<p>Glicosiladas</p>	 <p>Genistina</p>	 <p>Daidzina</p>	 <p>Glicitina</p>
<p>Glicosiladas acetiladas</p>	 <p>6''-O-acetilgenistina</p>	 <p>6''-O-acetildaidzina</p>	 <p>6''-O-acetilglicitina</p>
<p>Glicosiladas maloniladas</p>	 <p>6''-O-malonilgenistina</p>	 <p>6''-O-malonildaidzina</p>	 <p>6''-O-malonilglicitina</p>

Las isoflavonas se encuentran mayoritariamente en su forma biológicamente inactiva que incluyen las formas glicosiladas y sus derivados mencionados. Son las agliconas las estructuras bioactivas. La proporción en la que las formas activas e inactivas se encuentran en la naturaleza varía entre alimentos, sin embargo, los alimentos fermentados a base de

soya como el miso o el tempeh, son los que contienen los mayores niveles de agliconas que otros alimentos derivados de esta leguminosa (Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010).

Se ha reportado que la genisteína es la isoflavona más potente en cuanto a actividad estrogénica (Soni, M., White, L.R., et al., 2016).

5.2. METABOLISMO

Entre las variadas formas de las isoflavonas, las agliconas, al ser las formas bioactivas, son las únicas biodisponibles para su absorción en el organismo humano. En cambio, debido al gran peso molecular y a su carácter hidrofílico, las formas glicosiladas son pobremente absorbidas por el intestino delgado. Sin embargo, algunas bacterias presentes en la pared intestinal del yeyuno son capaces de activar las formas glicosiladas a sus respectivas agliconas por la acción de la enzima β -glucosidasa. Una vez hidrolizadas, las agliconas son absorbidas en la parte superior del intestino delgado por difusión pasiva (Shemy, H., 2013). Después, las agliconas son biotransformadas por el hígado mediante reacciones de conjugación de fase II vía glucuronidación y sulfatación, con las enzimas UDP-glucuronosiltransferasa y sulfotransferasa, respectivamente (Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017). Las agliconas usualmente son transformadas en compuestos similares a hormonas con capacidad de unirse con baja afinidad a los receptores estrogénicos. La genisteína se convierte en p-etilfenol y dihidrogenisteína, mientras que la daidzeína se convierte en o-desmetilangolesina, equol y otros metabolitos (Ludueña, B., Mastandrea, C. et al., 2007).

Una vez que se biotransforman, por un lado, la glucuronidación genera glucurónidos, compuestos muy solubles en agua que se excretan en orina y bilis; los cuales pueden recircular en el circuito enterohepático y ser hidrolizados por β -glucuronidasas. Este proceso también puede ocurrir en la vejiga urinaria. Por otro lado, el producto de la sulfatación es un sulfato orgánico ionizado, muy soluble en agua que se excreta en la orina.

Los estudios farmacocinéticos han demostrado que el tiempo promedio para que las agliconas ingeridas alcancen el pico máximo de concentración plasmática es de aproximadamente 4 a 7 horas, que se retrasan de 8 a 11 horas en caso de consumir los β -glicósidos correspondientes. A pesar de su rápida absorción, las isoflavonas o sus

metabolitos también se excretan rápidamente (Shemy, H., 2013). Respecto a la excreción, se observa una eliminación más rápida de las isoflavonas provenientes de matrices líquidas a la de matrices sólidas (Setchell, K., 2000).

Se ha demostrado que los adultos pueden absorber rápida y eficientemente las isoflavonas mientras que en la vida temprana hay deficiencia de algunas enzimas para metabolizarlas. Sin embargo, existe una actividad β -glucosidasa adecuada para hacer biodisponibles las isoflavonas para bebés que consumen fórmulas de soya (Setchell, K., 2000).

5.3. OBTENCIÓN

Las isoflavonas pueden obtenerse de manera comercial de moléculas aisladas por vía sintética o por la extracción de materiales vegetales (Cardoso, M., Fretes, D. et al., 2016).

5.3.1. NATURAL

En cuanto a la extracción vegetal, pueden aislarse de una gran parte de los tejidos de las plantas, incluyendo hojas, tallos, raíces, flores, semillas y germen. Las isoflavonas se encuentran en especial abundancia en germen y brotes y parecen regular procesos fisiológicos importantes para el crecimiento de la planta (Ludueña, B., Mastandrea, C. et al., 2007).

Su distribución en el reino vegetal está prácticamente restringida a la subfamilia *Papilionoideae* de la familia *Leguminosae* (Crecente, J., 2009) aunque la variación estructural encontrada en los ejemplos naturales es muy grande y se han encontrado por lo menos 220 especies vegetales que contienen isoflavonas.

Existen dos rutas básicas implicadas en la biosíntesis de compuestos fenólicos: la ruta del ácido siquímico y la ruta del ácido malónico. Esta última es una fuente importante de fenoles en hongos y bacterias mientras que la ruta del ácido siquímico es responsable de la biosíntesis de la mayoría de los compuestos fenólicos de plantas superiores. A partir de la eritrosa-4-fosfato y del ácido fosfoenolpirúvico se inicia una secuencia de reacciones que conduce a la síntesis de ácido siquímico el cual deriva en aminoácidos aromáticos como fenilalanina, triptófano y tirosina (Ávalos, A. y Pérez, E., 2009). A partir de la eliminación de

una molécula de amonio de la fenilalanina por la enzima fenilalanina-amonio liasa (PAL), se cataliza la formación de ácido cinámico, el cual es un fenilpropanoide por tener en su estructura un anillo benceno y una cadena lateral de tres carbonos. De esta manera, los precursores de los flavonoides proceden de la ruta común fenilpropanoide.

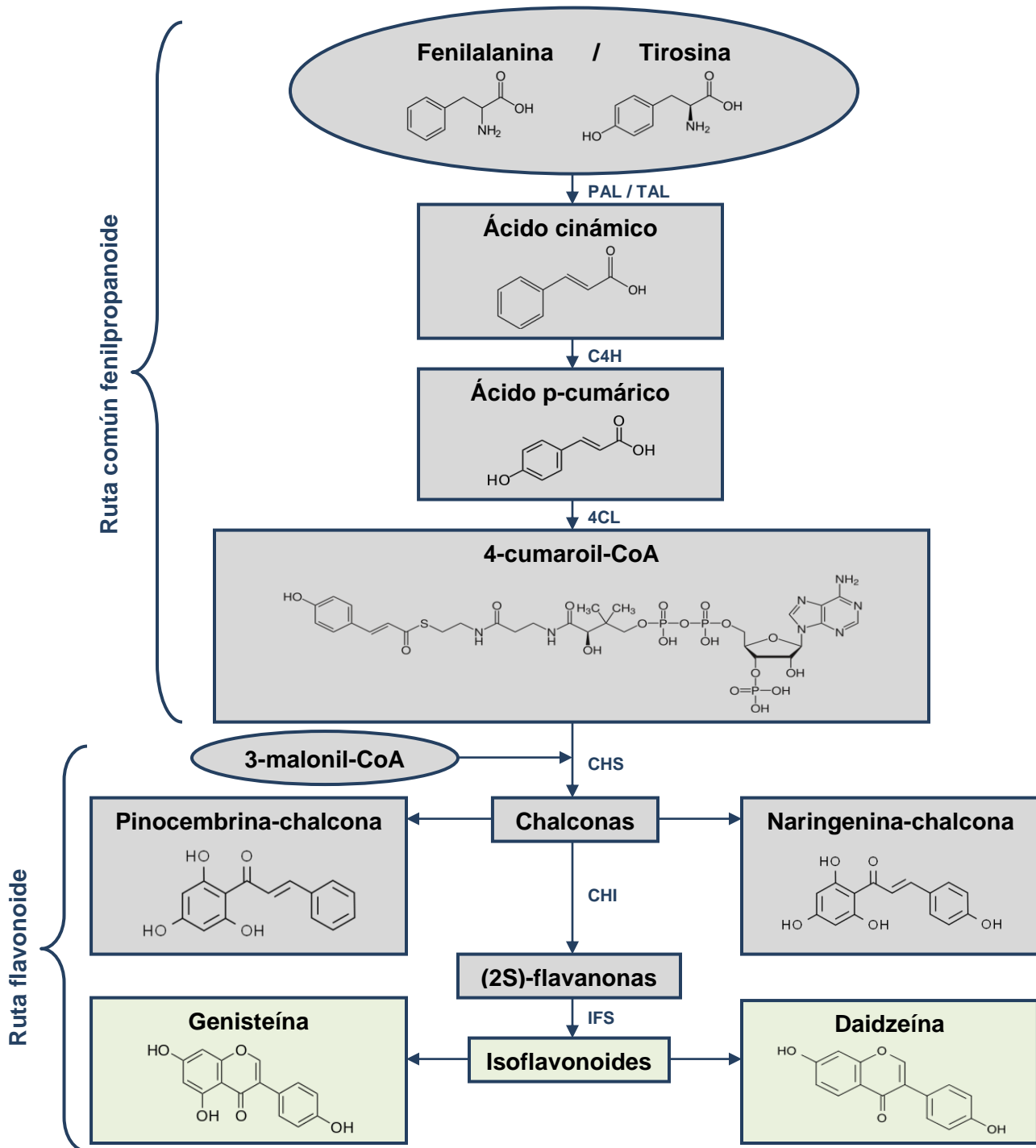
A continuación, el ácido cinámico es convertido en ácido *p*-cumárico por la cinamato-4 hidroxilasa (C4H). En algunas plantas, la PAL exhibe también actividad de TAL (tirosina-amonio liasa) sobre la tirosina para generar directamente ácido *p*-cumárico. Después, el ácido 4-cumárico es transformado en 4-cumaroil-CoA por la 4-cumarato CoA ligasa (4CL). La 4-cumaroil-CoA es un producto central de la ruta fenil propanoide que es condensada con 3 moléculas de malonil CoA para formar naringenina-chalcona o pinocembrina-chalcona (de tirosina o fenilalanina respectivamente) por la enzima chalcona sintetasa (CHS).

Después de esta reacción, la chalcona isomerasa (CHI) cicla la naringenina o pinocembrina chalcona mediante la isomerización estereoespecífica para formar las (2S) flavanonas naringenina o pinocembrina. Las flavanonas son posteriormente modificadas por enzimas de la ruta flavonoide para generar una amplia variedad de derivados (Drago, M., 2007).

Un intermediario en la ruta, flavanona-naringenina, es secuencialmente convertido en la genisteína por la enzima isoflavona sintetasa (IFS), que consiste en dos componentes: una 2-hidroxi-isoflavanona sintetasa (HIS) y una 2-hidroxi isoflavanona deshidratasa (2-HID). Al actuar sobre la naringenina, la IFS da lugar a la migración del anillo B del C₂ al C₃ del anillo C de dicha flavanona seguida de la hidroxilación en el C₂ de este mismo anillo. El intermediario resultante, la 2-hidroxi-genisteína, es inestable y rápidamente se deshidrata para generar el producto estable correspondiente a la genisteína (Drago, M., 2007).

De manera similar, otro intermediario llamado naringenina-chalcona es convertido en la daidzeína por la acción secuencial de otras tres enzimas específicas, chalcona reductasa, chalcona isomerasa tipo II e isoflavona sintetasa (Preedy, V., 2013). En la Figura 7 se muestra la secuencia de pasos con las enzimas correspondientes que sigue la biosíntesis de fenilpropanoides y flavonoides.

Figura 7. Ruta biosintética de fenilpropanoides y flavonoides



Los compuestos biosintetizados por el metabolismo secundario de las plantas, como lo son las isoflavonas y sus derivados tienen la función de fitoalexinas en plantas, compuestos que les ayudan a defenderse de enfermedades causadas por hongos y otros microorganismos patógenos (Crecente, J., 2009).

5.3.2. SINTÉTICA

Las isoflavonas solían ser llamadas estrógenos débiles con frecuencia y fueron sintetizadas químicamente entre los años 1920 y 1930; antes de que se conociera la estructura de los esteroides de mamíferos, la cual fue dilucidada en 1928 por dos químicos alemanes, Wieland y Windaus, quienes recibieron el premio Nobel a pesar de que fue una estructura errónea. Fue hasta 1940 que los estudios sobre isoflavonas volvieron a tener relevancia como principios estrogénicos en el trébol rojo, el cual provocó infertilidad en ovejas en el oeste de Australia (Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010).

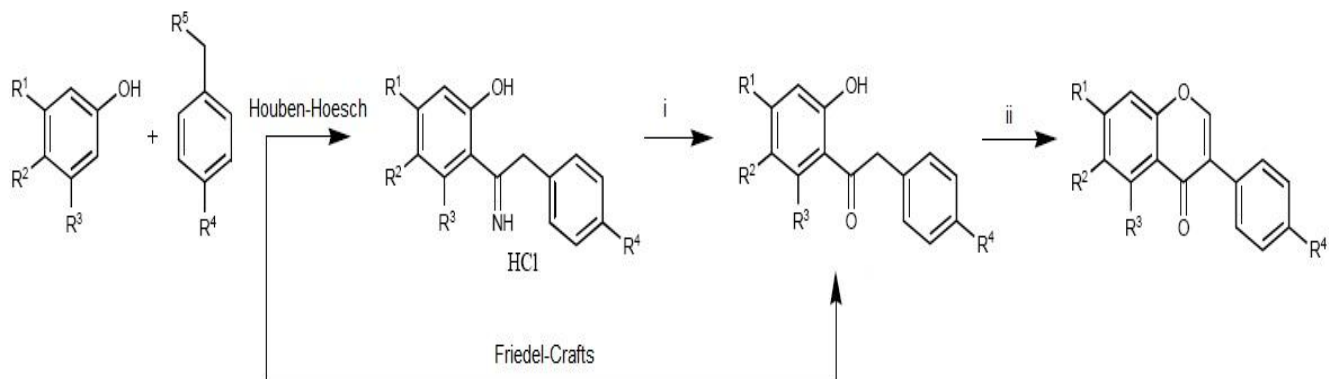
Debido a la importancia biológica de las isoflavonas, los científicos en la rama han priorizado sus investigaciones a la síntesis de las estructura activas, las agliconas. La primera síntesis de agliconas de isoflavonas fue publicada por Baker et al. en 1925 (Baker, W. y Robinson, R., 1925). El equipo sintetizó algunas isoflavonas 2-sustituidas provenientes de 2-hidroxidesoxibenzoínas; suceso que resultó ser el principio del estudio de la síntesis en todo el campo de las isoflavonas.

Las dos rutas sintéticas más frecuentemente usadas consisten en la formilación de desoxibenzoínas y el reordenamiento oxidante de chalconas. Sin embargo, existen otras rutas no usadas tan comúnmente como la conversión de flavanonas (Prakash, O., Palaja, S. et al., 1990; Kinoshita, T., Ichinose, K. et al., 1990; Singh, O., Garg, C. et al., 1990), la epoxidación de chalconas (Jain, A., Lal, P. et al., 1969; Marais, J., Ferreira, D. et al., 2005), la condensación de un enamina con salicilaldehídos (Paguette, L. y Stucki, H., 1966) y la reacción de Suzuki de acoplamiento cruzado (Hishino, Y., Miyaura, N. et al., 1988).

5.3.2.1. FORMILACIÓN DE DESOXIBENZOÍNAS

Según lo reportado Soidinsalo , en primera instancia se forma el intermediario desoxibenzoilo por una sustitución electrofílica del fenol con el cianuro de bencilo (reacción de Houben-Hoesch) (Spoerri, P. y DuBois, A., 1949) o con el ácido fenilacético (acilación de Friedel-Crafts) (Panasencko, A., Polyanska, N. et al., 1994); seguido de una ciclación, como se ilustra en el Esquema 2.

Esquema 2. Formación del intermediario desoxibenzoilo por la reacción de Houben-Hoesch y/o la acilación de Friedel-Crafts



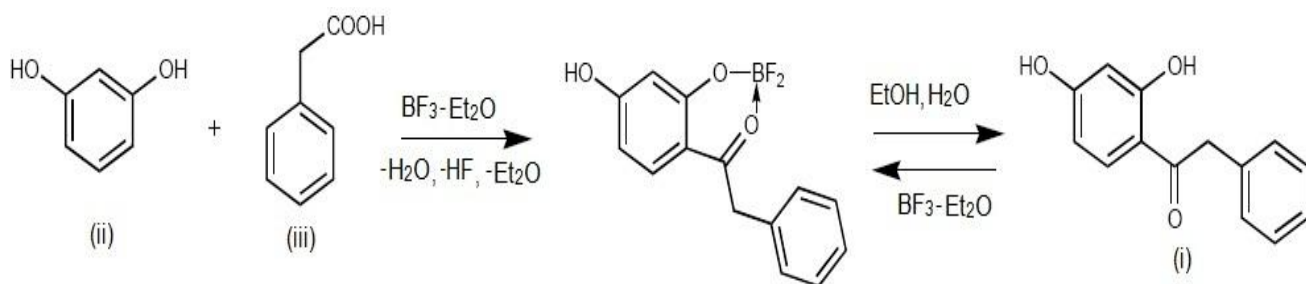
Reactivos y condiciones:

- Houben-Hoesch: $R^5=CN$, HCl, $ZnCl_2$, Et_2O , RT, $i=H^+/H_2O$
- Friedel-Crafts: $R^5=COOH$, BF_3Et_2O , $ii=BF_3Et_2O$, $MeSO_2Cl$, DMF

En cuanto a la reacción de Houben-Hoesch, el acercamiento sintético emplea cloruro de zinc ($ZnCl_2$) como ácido de Lewis, el cual puede sustituirse por el complejo eterato de dietilo de trifluoruro de boro (BF_3Et_2O). Este complejo actúa como disolvente y catalizador "todo en uno"; hecho que puede ser considerado como una ventaja sobre el uso tradicional del cloruro de zinc, donde se necesita un disolvente anhidro como éter.

En la reacción de Friedel-Crafts, el Esquema 3 muestra la acilación de la 2,4-dihydroxidesoxibenzoína (i) partiendo de resorcinol (ii) y ácido fenilacético (iii). Es importante aclarar que la reacción implica la liberación de agua y fluoruro de hidrógeno; lo cual puede conducir a la ruptura de grupos ácidos sensibles.

Esquema 3. Acilación de Friedel-Crafts de resorcinol con ácido fenilacético



El último paso en la ruta consiste en la ciclación, la cual puede ocurrir de diversas formas. El método consiste en la adición de un átomo de carbono por la α -formilación de las 2-hidroxidesoxibenzoínas. Entre los agentes formilantes para esta reacción se encuentra el cloroformiato de etilo, el dimetil acetal de N,N-dimetilformamida, el ortoformiato de etilo y el cloruro de metanosulfonilo (Crecente, J., 2009). Una opción útil de reactivo es el cloruro de etoxalilo (ClCOCO_2Et), el cual produce la isoflavona después de un paso de descarboxilación.

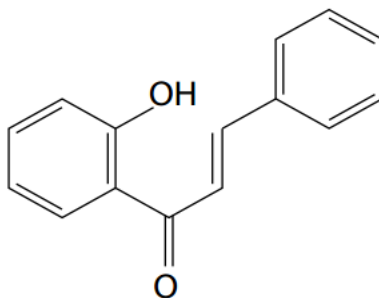
La ventaja de esta ruta es la sencillez de la mayoría de los pasos ya que no hay necesidad de proteger los grupos hidroxilo fenólicos, además de que se han observado rendimientos altos. Sin embargo, una desventaja es sobre los reactivos, los cuales a menudo no se encuentran disponibles de manera comercial; además de que algunas publicaciones arrojan que la reacción de Houben-Hoesch es muy laboriosa (Soidinsalo, O., 2007).

Entre algunos ejemplos de isoflavonas sintetizadas por este método se encuentra la 7,8,3',4'-tetrametoxiisoflavona en benceno anhidro con el dimetil acetal de N,N-dimetilformamida como agente formilante.

5.3.2.2. REORDENAMIENTO OXIDANTE DE CHALCONAS

Las chalconas son cetonas aromáticas α,β -insaturadas de origen natural o sintético denominadas también como bencilidenacetofenonas o 1,3-difenil-2-propen-1-onas según la IUPAC. Su estructura se muestra en la Figura 8 y se obtienen fácilmente a partir de la condensación de acetofenonas y aldehídos aromáticos (reacción de Claisen-Schmidt), siendo de mayor facilidad de obtención que las desoxibenzoínas utilizadas en la ruta del apartado anterior.

Figura 8. Estructura general de una chalcona

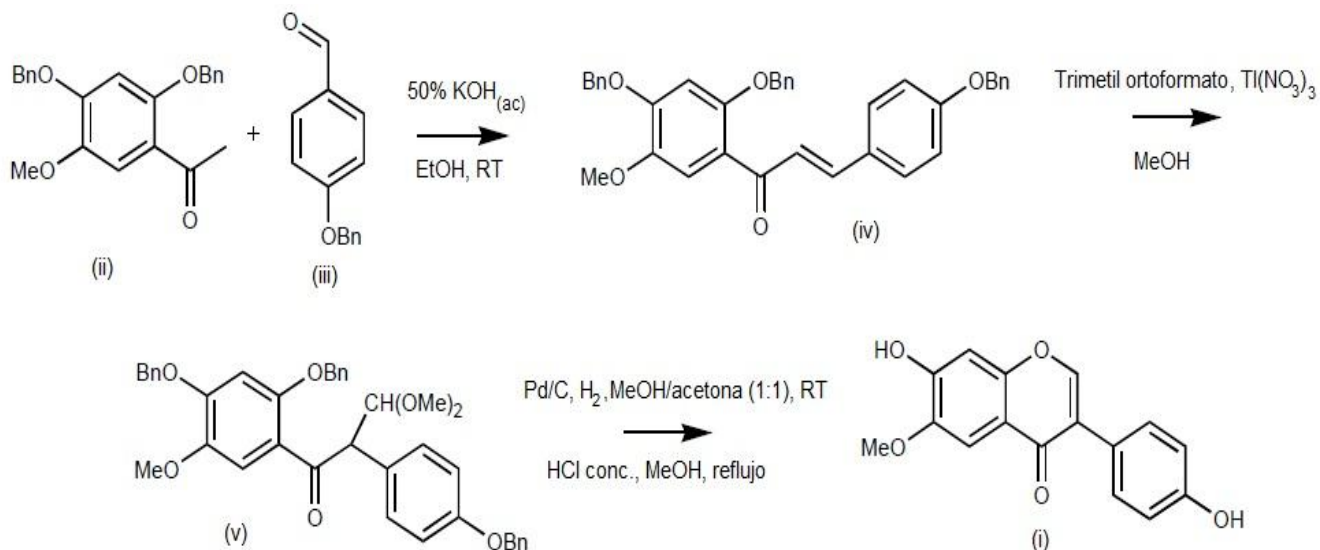


Esta vía es conveniente cuando se requiere un patrón de sustitución complejo pues permite introducir una gran variedad de sustituyentes en los anillos de las chalconas.

El intermediario en la ruta de las chalconas se genera a partir de la condensación de acetofenonas protegidas y benzaldehídos bajo condiciones básicas. La chalcona resultante sufre un reordenamiento oxidante usualmente con sales de talio (III).

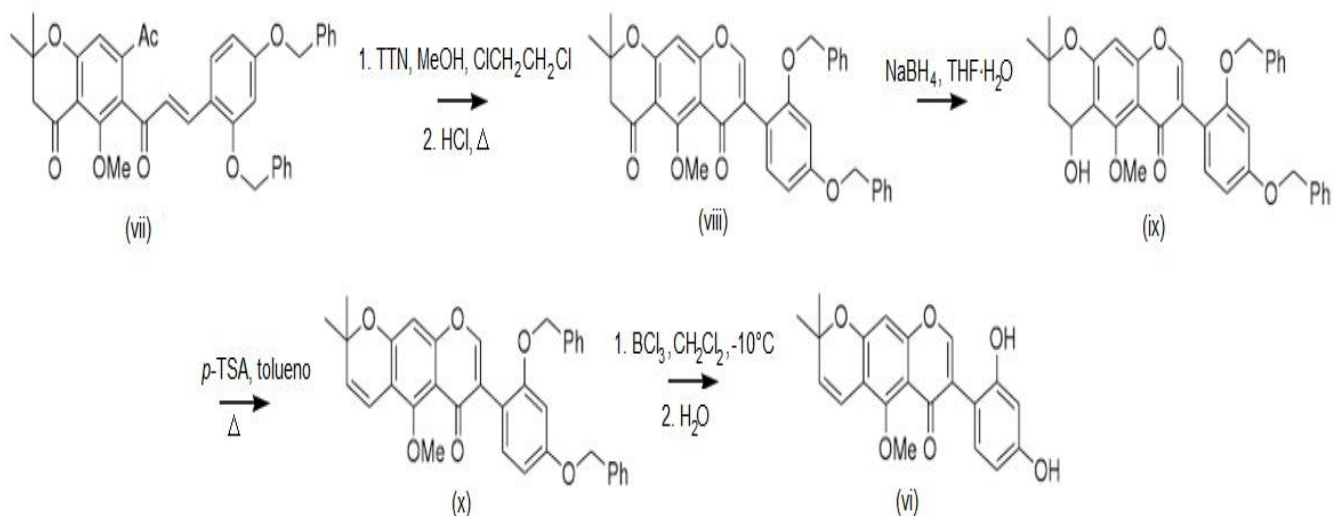
Por ejemplo, según Soidinsalo, en la síntesis de la forma glicosilada gliciteína (i) que se ilustra en el Esquema 4, la condensación de acetofenona (ii) con benzaldehído (iii) produce la chalcona (iv). A continuación, la adición de sales de talio (III) produce en la chalcona un reordenamiento oxidante que resulta en el acetal (v), el cual sufre una ciclación en condiciones ácidas, produciendo la gliciteína (i).

Esquema 4. Síntesis de gliciteína por el reordenamiento oxidante de chalconas



Otro ejemplo de síntesis de isoflavonas por este método lo expone Crecente y se ilustra en el Esquema 5, donde obtiene la parvisoflavona B (vi) a partir del reordenamiento oxidante de la chalcona (vii) empleando nitrato de talio (III) en metanol. La reducción del producto (viii) con borohidruro sódico en THF-agua resulta en un alcohol (ix), el cual se deshidrata con ácido *p*-toluensulfónico para obtener la isoflavona (x). Finalmente, la desprotección de esta última con tricloruro de boro conduce a la parvisoflavona B, una isoflavona encontrada en la naturaleza.

Esquema 5. Síntesis de parvisoflavona B mediante el reordenamiento oxidante de chalconas

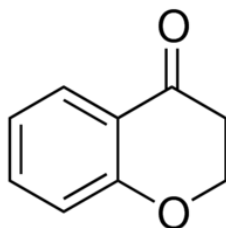


En cuanto al reordenamiento oxidante de las chalconas, el nitrato de talio (III) es el agente más efectivo para altos rendimientos y es el más comúnmente usado para la síntesis de isoflavonas naturales. Sin embargo, se ha reportado el uso de otros compuestos derivados de talio como el *p*-tolisulfonato de talio (III) o el perclorato de talio (III). La desventaja de este método de síntesis es la utilización estricta de sales de talio (III) tóxicas en cantidades estequiométricas (Crecente, J., 2009).

5.3.2.3. ARILACIÓN DE ANILLOS DE CROMANONA

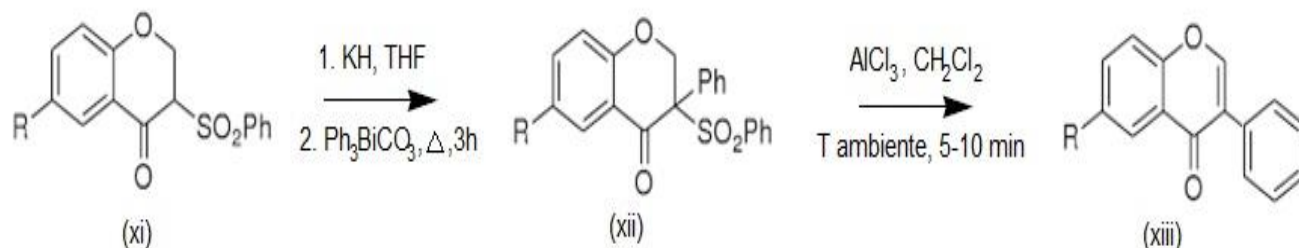
Una alternativa a los métodos anteriormente descritos, a pesar de ser los que reportan mayores rendimientos y mayor frecuencia de uso, la arilación de anillos de cromanona proporciona una ruta muy útil para sintetizar isoflavonas naturales. En esta síntesis, la arilación recae directamente sobre los anillos que presenta un esqueleto cromanona, ilustrado en la Figura 9.

Figura 9. Estructura de la 4-cromanona



Como ejemplo de la obtención de isoflavonas mediante esta ruta, Crecente expone la fenilación de 3-(fenilsulfonil)croman-4-onas (xi) con carbonato de trifenilbismuto, ilustrado en el Esquema 6. A continuación, se lleva a cabo la eliminación oxidante del grupo fenilsulfonilo del intermediario 3-fenil-3-(fenilsulfonil)croman-4-ona (xii) que produce la isoflavona (xiii).

Esquema 6. Síntesis de isoflavonas naturales por arilación directa de anillos de cromanona



Los rendimientos obtenidos por esta ruta suelen ser buenos pero la técnica se ve limitada por la dificultad de preparar los reactivos de arilbismuto (V) con la sustitución adecuada. Como respuesta a esta problemática, se ha reportado el uso de reactivos de arilplomo (IV), los cuales pueden prepararse fácilmente y su utilización se sigue estudiando (Crecente, J., 2009).

5.4. PROPIEDADES BIOLÓGICAS

En los últimos años, las áreas de formulaciones nutricionales y farmacéuticas han sido fuertemente explotadas en el uso de la actividad biológica de las isoflavonas, especialmente de la daidzeína y genisteína, así como de algunas de sus formas glicosiladas (Nemitz, M., Argenta, D. et al., 2016).

Esto se debe a que las isoflavonas han demostrado tener propiedades estrogénicas, antioxidantes, antialérgicas y de antienviejimiento; última propiedad que es utilizada en la industria cosmética al estimular la biosíntesis de colágeno en fibroblastos y acelerar la regeneración de células de la piel, retrasando así los signos de la edad (Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017).

Las isoflavonas ofrecen efectos protectores al intestino, hígado, vejiga, próstata, piel e incluso contra algunos cánceres como el de estómago y de seno. Además de ayudar a mantener un corazón sano, huesos fuertes y apoyar el sistema inmunológico (Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017).

6. EFECTOS BENÉFICOS DEL CONSUMO DE ISOFLAVONAS

6.1. BENEFICIOS NUTRICIONALES

La mayoría de desequilibrios y desajustes alimentarios suelen tener una estrecha relación con la aparición de un gran número de enfermedades, especialmente las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT). Factores como la falta de tiempo para cocinar, el ritmo de vida actual, los altos precios de alimentos de calidad y la enorme oferta de alimentos de bajo valor nutricional, conduce a que muchas personas no sigan una alimentación equilibrada, y por lo tanto, no ingieran todos los nutrientes que necesitan o en cantidades adecuadas (Ariel, M., 2005). Para ello, en los últimos años la incorporación de isoflavonas en alimentos procesados ha resultado atractiva; reportando gran cantidad de efectos benéficos en quien las consume.

Debido a que las isoflavonas se encuentran principalmente en la soya, puede estudiarse la composición nutrimental del grano integral, el cual representa alrededor del 40% de la materia seca (De Luna, A., 2006). Cuando se le aplica un procesamiento térmico adecuado, la proteína adquiere mayor digestibilidad, volviéndose de excelente calidad (se eliminan factores antinutricionales como inhibidores de tripsina y fitatos) y resulta tan nutritiva como las proteínas de la clara del huevo y la caseína, las fuentes más ricas para consumo humano.

El grano de soya tiene un excelente perfil nutricional; contiene entre un 38% y 40% de proteína, alrededor de un 18% de grasas, en su mayoría poliinsaturadas y por su origen vegetal, no contiene colesterol; 15% de carbohidratos, 15% de fibra y 14% de humedad (Asociación Mexicana de Alimentos de Soya, 2017).

La proteína de soya contiene todos los aminoácidos esenciales requeridos en la nutrición humana: isoleucina, leucina, lisina, metionina, cisteína, fenilalanina, tirosina, treonina,

triptófano, valina e histidina. Sin embargo, debido a que el contenido de metionina y triptófano es bajo, se debe complementar con otros cereales generando una proteína tan completa como la de origen animal (De Luna, A., 2006).

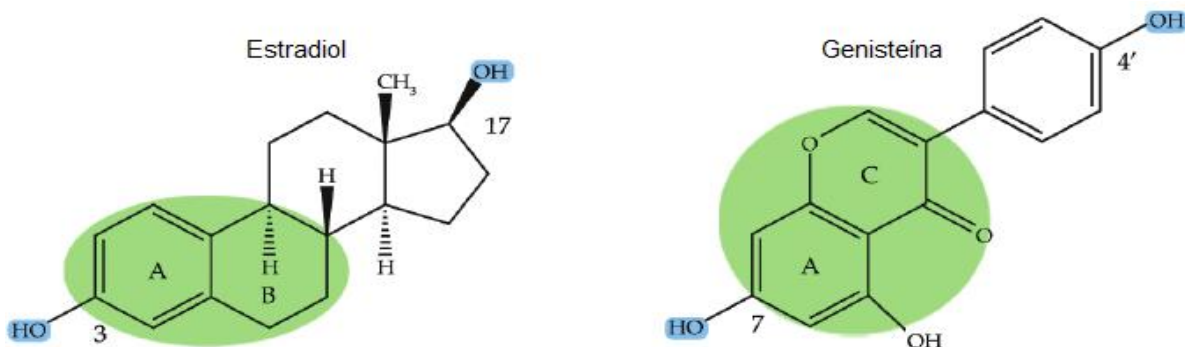
6.2. BENEFICIOS CLÍNICOS

Diversos estudios han coincidido en que en general, los fitoestrógenos son biológicamente activos en seres humanos y animales. Knight, D. y Eden, J. sugieren que las isoflavonas están entre los factores dietéticos que proporcionan protección contra el cáncer y las enfermedades del corazón en humanos. Con la evidencia epidemiológica y de líneas celulares, se han ido desarrollando cada vez más estudios para evaluar los efectos clínicos de los fitoestrógenos por sus beneficios potenciales para la salud, asociados al consumo de alimentos que contienen estos compuestos.

6.2.1. ACCIÓN ESTROGÉNICA

Los estrógenos se producen tanto en machos como en hembras con el fin de regular el crecimiento, la diferenciación y la fisiología de la reproducción (Van Daele, C., 2012). Debido a la similitud estructural de las isoflavonas con los estrógenos, principalmente la hormona sexual estradiol, estos fitoestrógenos tienen actividad estrogénica (Islam, M., Bekele, R. et al., 2015). Aunque las isoflavonas no son esteroides, como se observa en la Figura 10, tienen grupos hidroxilo en las posiciones 7 y 4' en la misma configuración que las encontradas en el estradiol (Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017). Como consecuencia de la similitud estructural a los estrógenos endógenos de mamíferos, las isoflavonas pueden actuar como agonistas o antagonistas de estrógenos.

Figura 10. Similitud estructural entre el estradiol y la genisteína



En los tejidos sensibles a los estrógenos, las respuestas son mediadas por receptores de estrógenos (ER's) de los cuales existen las formas alfa y beta. Estos receptores se han identificado en el núcleo, las mitocondrias y unidos a la membrana celular (Van Daele, C., 2012). La acción agonista de los fitoestrógenos ocurre cuando estos compuestos, al igual que los estrógenos endógenos, se unen a ER's (ayudando a la deficiencia de éstos durante la menopausia) mientras que presentan un papel antagonista cuando los fitoestrógenos en humanos bloquean la unión a los ER's. El tipo de acción dependerá de los niveles de estrógenos endógenos y ER's (Yu, J., Bi, X. et al., 2016). La incidencia relativa de ER-alfa y ER-beta es dependiente del tejido. Basado en Islam, M., Bekele, R. et al. la predominancia de receptores se señala en el Cuadro 4.

Cuadro 4. Predominancia de receptores de estrógenos en tejidos humanos

Receptor	Tejidos
ER-alfa	Glándula mamaria, epidídimo, testículo, útero, riñón y glándula pituitaria
ER-beta	Próstata, vejiga y pulmón

Se ha demostrado que la activación de los ER-alfa estimula la proliferación celular en el tejido mamario, mientras que los ER-beta participan en la inhibición de la proliferación y estimulación de la apoptosis (Islam, M., Bekele, R. et al., 2015).

La importancia de la acción estrogénica agonista de las isoflavonas consiste principalmente en aliviar los síntomas de la menopausia e indirectamente la prevención de la osteoporosis. Esto es relevante porque hay varios aspectos durante la menopausia que son universales tales como bochornos, transpiración excesiva y atrofia vaginal, causada por deficiencia de estrógenos (Chaves, V., Sarmiento, V. et al., 2011). Como evidencia de estos beneficios, se ha reportado que entre un 70% y 85% de mujeres europeas y americanas en el periodo menopáusico, lugares donde casi no se consumen isoflavonas, se han quejado sobre bochornos, mientras que las quejas de asiáticas, donde el consumo de isoflavonas es mayor, es del 20% (Kocjan, R., Strzemski, M. et al., 2011).

Dentro de los fitoestrógenos, la isoflavona genisteína ha demostrado que activa ambos tipos de ER's, pero con mayor fuerza a los ER-beta que a los ER-alfa en comparación con el estradiol (Islam, M., Bekele, R. et al., 2015). Sin embargo, comparado con el estradiol, los efectos estrogénicos de las isoflavonas son débiles. En un estudio de crecimiento uterino en ratones, la genisteína y la daidzeína reportaron cien mil veces menos eficacia que el estradiol (Qiang, M., Kuhn, G. et al., 2001).

Es la acción estrogénica tanto agonista como antagonista de las isoflavonas la que promueve los demás beneficios contra enfermedades y padecimientos expuestos a lo largo de este capítulo.

6.2.2. ACCIÓN ANTICANCERÍGENA

El cáncer es el resultado de la proliferación de una población de células de un tejido. Al desarrollo del cáncer, se le conoce como carcinogénesis y su progreso abarca un crecimiento sustancial en el desarrollo de un tumor y una metástasis relacionada con el crecimiento. La acumulación de lesiones genéticas en las células es esencial para el desarrollo del cáncer (Rakoff, S., 2007).

Una gran mayoría de estudios epidemiológicos tanto *in vitro* e *in vivo*, sustentan el papel protector de los componentes de la soya contra el cáncer, especialmente de mama, de próstata y testicular. (Ariel, M., 2005). Curiosamente, la incidencia de cáncer de mama y próstata es menor entre los asiáticos en comparación con los habitantes occidentales. Esto podría estar relacionado con el consumo significativamente diferente de isoflavonas en las dietas asiáticas como se ha mencionado; con 15 y 47 mg por día, en comparación con dietas occidentales con 0.15 y 1.7 mg por día (Yu, J., Bi, X. et al., 2016).

Se ha reportado que los fitoestrógenos son ampliamente utilizados por las mujeres como medicina alternativa complementaria durante el tratamiento del cáncer de mama. Aproximadamente el 75% de los casos de cáncer de mama se encuentran en mujeres post menopáusicas y el 70% de ellos son dependientes de hormonas como los estrógenos (Harlan, L., Abrams, J. et al., 2002).

La Importancia de los estrógenos esteroideos así como de sus receptores ER's en la carcinogénesis mamaria y la evolución posterior del tumor se ha estudiado mucho y está bien establecida. Estos estrógenos se insertan dentro de la unión de la hormona de cada subtipo de receptor para regular la transcripción de genes y las cascadas de transducción de señales necesarias para el crecimiento y diferenciación celular (Leclercq, G. y Jacquot, Y., 2014). Se ha demostrado que las isoflavonas bloquean la unión de los estrógenos más potentes, potenciando el papel en la prevención del cáncer dependiente de hormonas (Yu, J., Bi, X. et al., 2016). Los estrógenos endógenos estimulan el crecimiento de tumores de mama dependientes de estrógenos ya que la actividad ER-alfa aumenta mientras que la de los ER-beta disminuye, por lo tanto, los ER-alfa contribuyen al crecimiento tumoral. Como consecuencia, es importante disminuir el nivel de estrógenos endógenos o prohibir la señalización estrogénica en los tumores de mama (Van Daele, C., 2012).

Además de terapias de quimioterapia, cirugía y radiación, el tratamiento contemporáneo utiliza otros tipos de medicamentos que inhiben el efecto de los estrógenos en el crecimiento tumoral. Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos (SERM's) son uno de ellos y compiten con el ER; por lo tanto, pueden usarse para inhibir la activación de los ER's (Wood, A., Riggs, B. y Hartmann, L., 2003). Sin embargo, la disminución de los niveles endógenos de estrógenos y la habilitación de los efectos de los ER's puede provocar efectos secundarios denominados síntomas post menopáusicos. Estos síntomas son vasomotores como bochornos y sudores nocturnos, aumento de la pérdida ósea y riesgos cardiovasculares. Como consecuencia, hay gran cantidad de mujeres que toman fitoestrógenos para aliviar algunos de estos síntomas.

Van Daele, C. reporta que hay dos vías principales para contribuir a la carcinogenicidad de los estrógenos:

- I. Estrógenos como la estrona y el estradiol que estimulan la proliferación celular.
- II. Metabolitos que pueden producir efectos genotóxicos.

El metabolismo de la primera vía ocurre en varios tejidos por enzimas del citocromo P-450. A partir de ella, se generan metabolitos que son capaces de iniciar, promover o progresar el cáncer de mama a través de ADN perjudicial y/o la unión covalente al mismo. Los efectos

directos de la estrona y el estradiol en los tumores de mama están mediados por los receptores de estrógenos ER-alfa y ER-beta. La unión de la estrona y el estradiol a los ER's resulta en un aumento de la proliferación celular y una disminución de la apoptosis, influenciando positivamente el cáncer de mama.

Debido a que los estrógenos endógenos pueden aumentar la proliferación a través de los ER's, estos receptores son un buen objetivo terapéutico para disminuir el efecto de los estrógenos en los tumores de mama. De esta forma, los SERM's se usan como adyuvantes en la terapia del cáncer. Los SERM's son moduladores de ER's competitivos e inhiben la acción de los estrógenos. Son agonistas de ER's en algunos tejidos y antagonistas en otros; en el tejido mamario ejercen un efecto antagonista (Van Daele, C., 2012).

La daidzeína exhibe efectos anticancerígenos con la inhibición del crecimiento de células HL-60 implantadas en ratas. La genisteína también ha sido blanco de numerosos estudios y muchos de ellos demuestran que inhibe el crecimiento de una amplia gama de células de cáncer dependientes y no dependientes de hormonas, incluyendo células cancerígenas de mama, próstata, colon y piel. Además, en estudios *in vitro*, se ha reportado que la genisteína inhibe la actividad metastásica de células de cáncer de mama y de próstata (Ariel, M., 2005).

6.2.3. ACCIÓN ANTIOXIDANTE

Aunque el oxígeno es esencial para la vida humana, las proporciones variables de éste se convierten diariamente en especies de oxígeno reactivo (ROS) en las mitocondrias. Las principales ROS incluyen radicales libres de superóxidos (O_2^-) e hidroxilos (OH^-) así como moléculas no radicales como el peróxido de hidrógeno (H_2O_2); derivan de procesos metabólicos esenciales normales en el cuerpo humano y de fuentes externas como la exposición a rayos X, ozono, fumar cigarrillos, contaminantes del aire y productos químicos industriales. Por el contrario, un antioxidante es cualquier sustancia que retrasa, previene o elimina daño oxidativo a una molécula blanco, neutralizando las ROS (Akhtar, M., Ahamed, M. et al., 2017).

Aunque la vida media biológica del radical libre es de microsegundos, tiene la capacidad de reaccionar con todo lo que esté a su alrededor provocando un gran daño a moléculas,

membranas celulares y tejidos (Avello, M. y Suwalsky, M., 2006); alteran las estructuras corporales a través de un daño oxidativo al generar proteínas oxidantes, lípidos peroxidantes y ácidos nucleicos modificados (alteración en ADN). Como tales, pueden situarse en el origen de enfermedades cardiovasculares (ECV), síndrome metabólico, anemia, diversos cánceres, cataratas, disminución del sistema inmunológico y enfermedades degenerativas del sistema nervioso, así como el envejecimiento.

Para defenderse contra las ROS, el cuerpo humano no sólo se ayuda por medio de antioxidantes endógenos (enzimáticos) como la superóxido dismutasa y la catalasa, si no también mediante antioxidantes exógenos (no enzimáticos), como las vitaminas C y E, los carotenoides y los polifenoles, dentro de los cuales se encuentran los flavonoides. Estos compuestos se comportan como antioxidantes principalmente por su naturaleza polifenólica y se ha informado que cuanto mayor es el número de grupos hidroxilo presentes en la estructura flavonoide, mayor es la capacidad antioxidante (Dowling, S., Regan, F. y Hughes, H., 2010).

Los antioxidantes pueden ejercer su efecto sobre los sistemas biológicos mediante diferentes mecanismos que incluyen la donación de electrones, la quelación de iones metálicos, los co-antioxidantes o mediante la regulación de la expresión génica (Lobo, B., Phatak, A. y Chandra, N., 2010). En general, uno de los mecanismos que explica el efecto protector de los flavonoides en el ADN es la participación de los iones metálicos quelantes, como el cobre o el hierro. Como consecuencia, los flavonoides complejados con el cobre o el hierro previenen la generación de ROS (Nimse, S. y Pal, D., 2015). Además, se ha reportado que los flavonoides tienen la capacidad de interactuar directamente con las ROS. De esta forma, su protección antioxidante está basado en la unión a los radicales libres y su transferencia de sitios donde pueden provocar graves daños como en membranas a compartimentos celulares donde sus efectos sean menos drásticos como al citoplasma (González, M., Betancourt, M. y Ortiz, R., 2000). También se ha probado que las isoflavonas son conocidas por recoger directamente especies reactivas generadas por neutrófilos humanos (Yu, J., Bi, X. et al., 2016).

Como consecuencia, al tener estructura polifenólica, los alimentos ricos en isoflavonas se pueden consumir para mejorar las defensas antioxidantes del cuerpo y prevenir o minimizar varias enfermedades. Sin embargo, un aumento en las concentraciones de antioxidantes en la dieta no siempre conduce a una disminución de la enfermedad y a veces incluso favorece a los efectos pro oxidativos y al cáncer (Bibiloni, MM. y Tur, J., 2016).

6.2.4. TRATAMIENTO EN OSTEOPOROSIS

Kocjan, R., Strzemski, M. et al. exponen que la osteoporosis es una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja densidad mineral de los huesos que causa el deterioro del tejido óseo. La consecuencia de las anomalías en estas estructuras incrementa la susceptibilidad a la fractura de huesos que ocurren después de traumatismos menores como la caída desde alturas bajas o por estornudar y toser; situaciones que no causan fracturas en personas saludables. La importancia de los fitoestrógenos en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis se asocia a los disturbios hormonales relacionados a la mujer durante la menopausia y después de ella. El periodo de la menopausia es acompañado por un detrimento en los niveles de estrógenos que conduce al desarrollo de la osteoporosis y de enfermedades cardiovasculares. Incluso se ha reportado que las isoflavonas protegen contra la osteoporosis asociada con deficiencia endógena de estrógenos y afectan el metabolismo óseo en mujeres post menopáusicas (Szymczak, G., Wójciak, M. et al., 2017).

Los fitoestrógenos tienen la afinidad de unirse a receptores de estrógenos (principalmente ER-beta) y pueden reducir el nivel de lípidos en sangre, incrementando la flexibilidad de los vasos sanguíneos y previniendo la trombosis. Antes se solía usar terapia con reemplazo hormonal para el tratamiento de la menopausia; éste tenía un impacto positivo en la reducción del riesgo de la osteoporosis pero tenía numerosos efectos secundarios como el desarrollo de cáncer de útero y mama. Esta situación ha conseguido centrar la atención hacia los fitoestrógenos como sustancias naturales que son mucho más seguras que los fármacos sintéticos (Kocjan, R., Strzemski, M. et al., 2011).

Los receptores ER-alfa están involucrados en la maduración de huesos en hombres y mujeres mientras que los receptores ER-beta tienen un papel importante en mantener la

masa ósea en mujeres durante la menopausia. La afinidad de los fitoestrógenos por los receptores ER-beta, así como la modulación de los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPAR's), podrían ser las causas del efecto protector de isoflavonas en el mantenimiento de la densidad ósea en mujeres post menopáusicas. Los fitoestrógenos tienen la habilidad de activar las células osteoprogenitoras y osteoblastos (células del hueso) en dosis bajas, mientras que altas dosis las inactivan (Kocjan, R., Strzemeski, M. et al., 2011).

La fuerza de unión de los fitoestrógenos a los receptores de estrógenos depende de la naturaleza y tipo de receptor. La genisteína, con tres grupos hidroxilos, se une fuertemente al receptor ER-beta. La capacidad de unión de fitoestrógenos hacia receptores es la presentada a continuación (Kocjan, R., Strzemeski, M. et al., 2011):

- **ER-alfa:** 17β -estradiol > cumestrol > genisteína > daidzeína > biocanina A > formononetina.
- **ER-beta:** 17β -estradiol >> genisteína = cumestrol > daidzeína > biocanina A > formononetina.

El papel que ocupan los receptores ER-beta en el mantenimiento de la densidad de masa ósea y la mayor afinidad de los fitoestrógenos por este tipo de receptor a comparación del ER-alfa explica cómo es que los fitoestrógenos previenen progresivamente la osteoporosis.

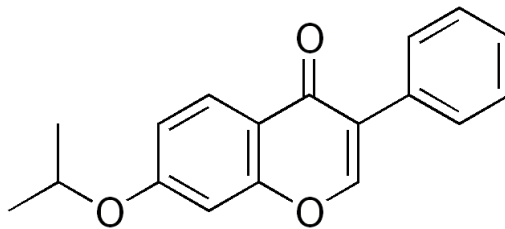
Kocjan, R., Strzemeski, M. et al. mencionan que ha sido probado que las mujeres asiáticas, cuya dieta es rica en fitoestrógenos, tienen significativamente menores rupturas de cadera que las mujeres europeas y americanas. Aunado a esto, se ha descubierto que los fitoestrógenos pueden afectar el metabolismo óseo al estimular la síntesis de la vitamina D en las células fuera de los riñones.

Los fitoestrógenos tienen también un impacto en la economía del calcio pues se ha probado que el consumo de grandes cantidades de proteína animal conduce a un incremento en la excreción urinaria de éste, mientras que el reemplazo por consumo de proteína de soya reduce la excreción del mineral un 50%. Otras investigaciones reportan que los fitoestrógenos, como agonistas de estrógenos, provocan un incremento en la absorción de calcio. También se ha probado que las isoflavonas incrementan la secreción del factor de

insulina de crecimiento, IGF-I en mujeres, estimulando la síntesis de colágeno por los osteoblastos *in vitro* y pudiendo afectar la actividad de la hormona paratiroidea (PTH), que promueve la absorción del calcio en el hueso (Essig, F., 2016).

Los estudios de los beneficios potenciales de las isoflavonas en el tratamiento de la osteoporosis se han ido incrementado por la similitud en la estructura química entre las isoflavonas de la soya y la isoflavona sintética 7-isopropoxiisoflavona o ipriflavona, mostrada en la Figura 11, la cual ha demostrado incrementar la masa del hueso en mujeres post menopáusicas (Ariel, M., 2005).

Figura 11. Estructura de la ipriflavona



De esta forma, compuestos naturales encontrados en plantas, como las isoflavonas, ofrecen una alternativa de consumo a fármacos sintéticos en el tratamiento de la osteoporosis con efectos positivos comprobados.

6.2.5. TRATAMIENTO EN ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares constituyen un importante problema de salud a nivel mundial. Ejemplo de ello es la mayor incidencia de eventos como infartos al miocardio, embolias y aterosclerosis. En este campo, los alimentos ricos en antioxidantes como los flavonoides encontrados en plantas, reportan tener una potencial protección cardiovascular ya que pueden inhibir la oxidación del colesterol LDL, modificar la actividad de células inmunocompetentes e inhibir la formación de factores de adhesión célula-célula (Bibiloni, MM. y Tur, J., 2016).

Desde 1999, la FDA reconoció oficialmente los efectos de la reducción de colesterol de la proteína de soya gracias a su contenido de isoflavonas con una declaración de salud que

indica que 25 gramos de proteína de soya por día pueden reducir el riesgo de enfermedades cardiovasculares (United Soybean Board, 2017).

Recientemente, estudios promueven el concepto de que las concentraciones altas de isoflavonas modulan la señalización celular, que inciden en las enfermedades vasculares. Reportan que la genisteína es tan eficiente como el estradiol en la unión de los receptores ER-beta que puede explicar los efectos de esta isoflavona en estimular la vasodilatación dependiente de óxido nítrico (Chacko, B., Chandler, R. et al., 2006). Esto resulta importante pues la falta de óxido nítrico como producto de la enzima óxido nítrico sintetasa (NOS) endotelial conduce a un proceso de vasoconstricción e hipertensión, sugiriéndose la importancia de la vasodilatación dependiente de óxido nítrico en la regulación de la presión arterial y el flujo sanguíneo (Sociedad Española de Hipertensión, 2000)

6.2.6. ACCIÓN ANTIINFLAMATORIA

La inflamación es una respuesta biológica estimulada por patógenos, células dañadas o irritantes. Es un proceso armónico de protección para resolver la infección, limpiar la necrosis y desencadenar la reparación de tejidos. Aunque actualmente se usan fármacos antiinflamatorios esteroideos o no esteroideos para tratar la inflamación, éstos suelen acompañarse de efectos secundarios inesperados, como se menciona en el apartado 5.2.4. Algunas investigaciones recientes han demostrado que los polifenoles de fuentes vegetales, en particular flavonoides, exhiben actividad antiinflamatoria tanto *in vitro* e *in vivo* (Yu, J., Bi, X. et al., 2016).

A pesar de que los mecanismos que explican los efectos antiinflamatorios de las isoflavonas no han sido completamente dilucidados, Yu, J. y Bi, X. et al. han propuesto algunas posibilidades. Una de ellas es la inhibición de la producción de citocinas pro inflamatorias y quimiocinas como IL-1 β , IL-6, IL-12 y TNF- α . Los macrófagos son las principales células liberadoras de citocinas pro inflamatorias y se ha demostrado que el tratamiento con isoflavonas regula la transcripción de genes de citocinas y marcadores inflamatorios.

Otro mecanismo es mediado por actividad enzimática, en el cual, las enzimas relacionadas con el ácido araquidónico (AA) tales como ciclooxigenasa (COX), lipoxigenasa (LOX),

fosfolipasa A2 (PLA2) y óxido nítrico sintetasa (NOS) son típicas pro inflamatorias que catalizan la producción de mediadores inflamatorios vitales incluyendo prostaglandinas (PG), leucotrienos, AA y óxido nítrico (NO). Entonces, cuando se induce una respuesta inflamatoria general, la acción de la PLA2 citosólica desencadena la liberación de AA de la membrana de fosfolípidos. Luego, el AA se metaboliza a PG y tromboxanos por COX, y/o leucotrienos por LOX. Las isoflavonas pueden modular el metabolismo de AA inhibiendo las actividades enzimáticas relacionadas con éste, proporcionando un posible mecanismo para explicar el efecto antiinflamatorio. La genisteína inhibe la actividad secretora de PLA2 tanto de exudados inflamatorios como de venenos de serpientes de forma dependiente de la concentración (Yu, J., Bi, X. et al., 2016).

Otro posible mecanismo se encuentra mediado por la actividad antioxidante de las isoflavonas, ya que normalmente, las ROS inducen la liberación de diversos mediadores inflamatorios, algunos de los cuales atraen neutrófilos y otros inflamatorios para promover inflamación y el daño tisular (Yu, J., Bi, X. et al., 2016). Es así como las isoflavonas, al ser antioxidantes, recogen directamente las especies reactivas generadas y reducen la inflamación.

6.3. DOSIS

Las sociedades científicas nacionales e internacionales de ginecología y menopausia recomiendan una ingesta diaria entre 40 y 80 mg de isoflavonas para observar algún efecto benéfico. Sin embargo, recalcan que hay que tener en cuenta que el efecto positivo de los fitoestrógenos se observa hasta las 8 ó 10 semanas; por eso es muy importante que su ingesta se haga de forma continua. Además, sugieren que es preferible tomarlos durante las comidas y teniendo en cuenta que una dieta rica en fibra puede disminuir su absorción (Flavia, 2017).

En concordancia con lo anterior, Nemitz, M. et al. señalan que la dosis recomendada varía mucho de acuerdo con el proceso de fabricación pero generalmente está entre 20 y 80 mg de isoflavonas por día.

En tratamientos de osteoporosis, se suele medicar la ipriflavona. Para su máxima eficacia, es necesario que sea metabolizada a la daidzeína. La dosis usual de ipriflavona está entre 600 y 1200 mg por día. La daidzeína contribuye un 10% de los productos metabólicos de la ipriflavona. A pesar de que no está claro hasta qué punto la daidzeína es realmente responsable de los efectos de la ipriflavona, parece ser uno de los diversos metabolitos con habilidad para inhibir la actividad osteoclástica *in vitro*. (Ariel, M., 2005). Otros estudios clínicos han mostrado que el consumo de 40 gramos de aislado proteico de soya al día durante 6 meses por mujeres menopáusicas, conduce a un aumento en la densidad mineral ósea (Kocjan, R., Strzemski, M. et al., 2011).

Para síntomas menopáusicos, la dosis de isoflavonas debe ser de al menos 50 mg por día y la terapia debe administrarse durante al menos 12 semanas. Si una mujer responde a la suplementación con isoflavonas, el tratamiento puede continuar con la monitorización de los efectos secundarios; si la paciente no responde después de 12 semanas, se deben discutir otras opciones de tratamiento (Clarkson, T., Utian, W. et al., 2011).

Respecto a la función antiinflamatoria, ensayos en seres humanos con un consumo de ocho semanas de una dieta de nueces de soya (340 mg de isoflavonas/100 g de soya) demostró que reducía los marcadores de inflamación como IL-18 y proteína C-reactiva. Además, en mujeres post menopáusicas con hipertensión, las nueces de soya (25 g de proteína de soya y 101 mg de isoflavonas como agliconas) mejoraron la función endotelial y el proceso inflamatorio subyacente (Yu, J., Bi, X. et al., 2016).

La mayoría de los efectos anticancerígenos de la genisteína se observan en el intervalo de 10 a 20 mg por kg de peso corporal al día. Epidemiológicamente, esta dosis también se asocia con la reducción de niveles de lipoproteínas (Examine, 2017).

6.4. RIESGOS TOXICOLÓGICOS

Los ensayos clínicos y parámetros de seguridad evaluados científicamente no confirman riesgo hormonal de isoflavonas, si no todo lo contrario ya que importantes estudios reportados por Marini, H. et al. y Wu, A. et al. señalan efectos protectores significativos contra la formación de cáncer dependiente de hormonas.

El único estudio que ha sido interpretado con alguna evidencia de efecto adverso fue publicado en 2004 por Unfer, V. et al. sobre hiperplasia endometrial, una entidad en la que existe una proliferación de glándulas endometriales de tamaño y forma irregular a consecuencia de una excesiva exposición a los estrógenos (García, A., Cárdenas, L. et al., 2010); ésta provoca un engrosamiento del revestimiento del útero que puede conducir al cáncer. Sin embargo, este estudio fue criticado por varias razones y debilidades expuestas por Foth y Nawroth en 2004 publicadas en 2005 en una carta a la editorial que luego fue reconocida por un panel de expertos convocado a petición de los institutos americanos estatales de salud (Messina, M., 2008).

Uno de los defectos principales que señalaron Foth y Nawroth fue la observación de algunos casos de hiperplasia endometrial en el grupo que consumía isoflavonas en tabletas (dosis de 150 mg de isoflavonas por día), pero ninguno en el grupo placebo. Con las tasas espontáneas conocidas de hiperplasia endometrial, la ausencia total de tales eventos en mujeres menopáusicas después de 5 años de tratamiento con placebo debería considerarse una anomalía médica. Además, la carta habla de investigaciones epidemiológicas que indican un riesgo relativamente bajo de cáncer endometrial en poblaciones que consumen grandes cantidades de soya. En estudios a largo plazo, 129 mg de isoflavonas por día no estimulan la proliferación uterina en la postmenopausia en el mejor modelo estudiado con monos (*Macaca fascicularis*). Incluso en ensayos clínicos aleatorios controlados con placebo anteriores y de menor duración, no se observó aumento del espesor endometrial y no se encontraron cambios histológicos del endometrio con la suplementación de isoflavonas. Incluso los datos publicados en al menos 24 estudios con la aplicación de dosis diarias entre 35 y 132 mg de isoflavonas durante un período de hasta 3 años apuntan a los efectos protectores de las isoflavonas respecto al cáncer de endometrio (Messina, M., 2008).

Excepto para las personas alérgicas a la soya, ésta es segura cuando se consume en cantidades dietéticas normales. Algunos de los efectos secundarios más comunes de la soya son trastornos digestivos como dolor de estómago y diarrea. La evidencia actual indica que es seguro consumir alimentos procesados de soya para las mujeres que han tenido cáncer de mama o que están en riesgo de contraerlo. Sin embargo, aún es incierto si los

suplementos de isoflavonas de soya son también seguros para estas mujeres (National Center for Complementary and Integrative Health, 2016).

Debido a las controversias, se han celebrado varios simposios sobre seguridad y beneficios de la soya con declaraciones y discusiones científicas reales. El simposio más importante hasta el momento ocurrió en Milán en mayo de 2009, fue organizado por el Consejo para la Nutrición Responsable (CRN) y contó con representantes de la EFSA. En este simposio, los beneficios y riesgos potenciales fueron discutidos en el contexto de la investigación experimental y clínica. Se concluyó que basándose en los datos disponibles, las isoflavonas en cantidades correspondientes a la ingesta diaria habitual en los países asiáticos deben considerarse seguras y beneficiosas para la salud humana (HerbResearch, 2009).

Además, a petición del Instituto Federal Alemán de Evaluación de Riesgos (BfR), en los últimos años se pidió a la EFSA y al panel sobre aditivos alimentarios y fuentes de nutrientes añadidos a los alimentos (ANS por sus siglas en inglés) que emitiera un dictamen científico sobre la posible asociación entre la ingesta de isoflavonas de los suplementos alimenticios y los efectos nocivos sobre tres órganos diana como la glándula mamaria, el útero y la tiroides en mujeres peri y post menopáusicas; con el conocimiento de que los suplementos alimenticios dirigidos a estas mujeres proporcionan típicamente una dosis diaria de isoflavonas en el rango de 35 a 150 mg por día (EFSA, 2015).

Los resultados obtenidos no apoyan la hipótesis de un aumento del riesgo de cáncer de mama ni de un efecto sobre la densidad mamográfica, ni tampoco sobre la expresión del marcador de proliferación Ki-67. No se encontró efecto en el grosor endometrial ni cambios histopatológicos en el útero hasta con 30 meses de suplementación con 150 mg/día de isoflavonas de soya. Después de 60 meses se reportaron algunos cambios histopatológicos no malignos. Los niveles de hormonas tiroideas tampoco cambiaron después de la ingesta de isoflavonas (EFSA, 2015). Como consecuencia, el 21 de octubre de 2015, la EFSA publicó la conclusión de esta evaluación de riesgos, estableciendo que no se podrían relacionar efectos nocivos con el consumo de isoflavonas aisladas en los suplementos alimenticios para las mujeres peri y post menopáusicas (ENSA, 2015).

La cantidad de isoflavonas naturalmente presentes en los alimentos de soya es menor en comparación con la cantidad dosificada en los suplementos alimenticios. Dado que la EFSA no ha observado efectos en los niveles más altos de consumo de isoflavonas aisladas en los suplementos, también significa que el consumo de alimentos de soya, que contienen naturalmente isoflavonas, puede considerarse seguro. Los alimentos de soya se han consumido en Europa durante más de 40 años y durante siglos en Asia, sin ningún efecto adverso sobre la salud humana (ENSA, 2015).

A pesar del anuncio de la EFSA, en el 2016 se presentó la controversia más reciente sobre la inocuidad de las isoflavonas por parte de los autores Fernandez-Lopez y Lamothe et al. en la revista Food Chemistry. Ellos se centran en la remoción de las isoflavonas de los alimentos procesados y concluyen que las isoflavonas de soya son los xenoestrógenos más potentes y prevalentes en el ambiente de los consumidores modernos y pueden agravar el estado tiroideo de los pacientes hipotiroideos. Igualmente, señalan que la soya debe ser considerada como una fuente moderna de disruptores endócrinos y debe ser estudiada como tal. Sin embargo, en el 2017 fue publicada una carta a la editorial de la revista por parte de Messina y Badger, donde refutan las afirmaciones de Fernandez-Lopez y Lamothe et al. y señalan inexactitudes en la presentación y la interpretación de la literatura consultada por los autores. Respecto a la afirmación más severa sobre la perturbación al estado tiroideo de los consumidores de isoflavonas, refutan con el anuncio de la EFSA, donde se concluye que las isoflavonas no afectan negativamente la función tiroidea en las mujeres, contando con toda la evidencia clínica que la EFSA dispone. Fernandez-Lopez y Lamothe et al. se basan en hallazgos de un estudio de Sathyapalan et al. del 2011 que sugiere que cantidades modestas de isoflavonas pueden favorecer la progresión del hipotiroidismo subclínico a hipotiroidismo manifiesto. Sin embargo, Messina y Badger indican que es prematuro hacer conclusiones definitivas sobre la base de un pequeño estudio y que claramente, más investigación del hipotiroidismo subclínico está justificada, no sólo por los posibles efectos sobre la función tiroidea, si no porque en el estudio en cuestión, las isoflavonas causaron marcadas disminuciones en la inflamación, la presión arterial y la resistencia a la insulina.

La controversia continuó en junio del 2017 con otra carta a la editorial de la revista que fue publicada por Bennetau-Pelissero como respuesta a la refutación de Messina y Badger. En

ella, la autora concluye que aunque algunas isoflavonas son potentes estrógenos y pueden ser útiles en varios problemas de salud humana, los estrógenos ambientales también se consideran disruptores endócrinos, y las isoflavonas deben reservarse estrictamente para aplicaciones específicas y eliminarse lo más posible de la dieta de la población general. Señala que los efectos deletéreos de las isoflavonas del trébol rojo se demostraron primero en las ovejas y que recientemente, se han reportado efectos estrogénicos de las isoflavonas de soya, positivos o negativos, en vacas, cerdos, aves y peces.

7. PRESENCIA DE ISOFLAVONAS EN ALIMENTOS

7.1. DISTRIBUCIÓN DE ISOFLAVONAS EN ALIMENTOS

Los alimentos que generalmente contienen cantidades elevadas de isoflavonas en su composición son la soya, cacahuates, guisantes de pollo, alfalfa, habas de fava, y kudzu. (Cardoso, M., Fretes, D. et al., 2016). Se presentan casi exclusivamente en leguminosas, mayoritariamente en una subfamilia de las *Leguminosae* (conocida también como *Fabaceae*) llamada *Papilionoideae*. Se han encontrado también en otras pocas familias como *Compositae*, *Iridaceae*, *Myristaceae* y *Rosaceae*. Es la soya (*Glycine max (L.) Merrill*, perteneciente a las *Fabaceae* y sus derivados la principal fuente (Ludueña, B., Mastandrea, C., et al., 2007).

La limitación de isoflavonas a sólo algunas familias botánicas, se debe a la restringida distribución de la enzima isoflavona sintetasa (IFS), responsable de la síntesis de estos flavonoides, como se explicó en el apartado 4.3.1. Sin embargo, también existen otros alimentos con menor concentración de isoflavonas como algunas frutas, cereales, nueces y hortalizas.

En los granos de soya, las isoflavonas se encuentran tanto en formas de agliconas como glicósidos. Son estas últimas las que se han encontrado que predominan en los granos. El contenido y distribución de isoflavonas en los alimentos procesados depende del tipo de semilla, el lugar donde crezca y se coseche, así como del tipo de procesamiento al que se someta (Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017).

Generalmente, el contenido de isoflavonas en alimentos procesados derivados de soya, como la harina de grano entero, es menor al grano como tal debido a los cambios físicos y químicos que experimenta, incluyendo el tratamiento térmico al que se le someta (Andrade, J., Mandarino, J. et al., 2016). Además, análisis en gran variedad de alimentos procesados derivados de soya, han demostrado que las isoflavonas se encuentran más concentradas en aquellos provenientes de germen derivados del hipocotiledón que los provenientes de la cáscara del grano.

A continuación se enlistan las principales fuentes de isoflavonas en alimentos (Ariel, M., 2005):

- **Frutas:** Frescas o procesadas como zumos, néctares y mermeladas. Contienen pequeñas cantidades de isoflavonas, entre 0 y 2 µg/g. Las isoflavonas que se han reportado en las frutas son la daidzeína y la genisteína. Algunos ejemplos donde se han encontrado son las peras, fresas, melón, mango, uvas y pasas.
- **Hortalizas:** Es un grupo con baja concentración de isoflavonas. Se incluyen como ejemplo chicorias, papas, espárragos, tomate y brócoli. Se ha reportado la presencia de daidzeína y la genisteína con concentraciones entre 0 y 1.5 µg/g.
- **Leguminosas:** Es la fuente con las concentraciones más elevadas de isoflavonas. Este grupo incluye al trébol rojo (*Trifolium pratense*), leguminosa con alto niveles de isoflavonas que aunque no se emplea en la alimentación humana, se usa para la preparación de extractos purificados de isoflavonas comercializados en el mercado. Sin embargo, la fuente más rica en isoflavonas en este grupo es la soya. La concentración de isoflavonas en ella se encuentra entre 500 y 4000 µg/g de grano. Las principales isoflavonas reportadas son genisteína, daidzeína y gliciteína, así como sus respectivos malonil y acetil glicósidos; éstas se encuentran en una proporción de 6:3:1, respectivamente. Dentro de los principales alimentos procesados derivados de soya se encuentra el aislado proteico de soya, el concentrado proteico de soya, la proteína texturizada de soya, la leche de soya y el tofu.

Los alimentos procesados a base de soya distribuidos más comúnmente se agrupan en el Cuadro 5.

Cuadro 5. Alimentos procesados derivados de soya

Alimento procesado	Definición
<p>Concentrado proteico de soya</p>	<p>- Preparado a partir soya sana de alta calidad, sin cáscara, mediante la eliminación de la mayoría de los constituyentes solubles en aceite y agua y compuestos no proteicos (almidón y otros carbohidratos); no debe contener proteínas de menos de 70% sobre una base libre de humedad (FEDNA, 2017)</p> <p>- Cuando el contenido proteínico sea del 65% o más, y menor del 90% (FAO, 1989)</p>
<p>Aislado proteico de soya</p>	<p>- Se concentra más la proteína que en los concentrados (>90%). Se obtienen por tratamiento alcalino y precipitación ácida de las proteínas, ajustando el pH del extracto al punto isoeléctrico de las mismas. Es un proceso caro pero elimina completamente los glúcidos no solubles y factores antinutritivos de la soya (FEDNA, 2017)</p> <p>- Cuando el contenido proteínico sea del 90% o más (FAO, 1989)</p>
<p>Proteína texturizada de soya</p>	<p>Es cualquier producto proteínico de soya (PPS) como harina, concentrado o aislado, que es sometido a un proceso de texturización (FAO, 1989), el cual busca obtener un producto con textura de carne, sin disminuir su valor nutricional</p>
<p>Leche de soya</p>	<p>Es un líquido de alta proteína a base de granos cocidos de soya que suele ser fortificado con calcio y vitaminas</p>
<p>Tofu</p>	<p>Es un producto sólido con mayor contenido de agua que se obtiene al añadir un coagulante a la bebida de soya semielaborada (CODEX ALIMENTARIUS, 2016)</p>
<p>Tempeh</p>	<p>Es un producto fermentado tipo pastel a base de soya mediante una fermentación controlada por adición de un cultivo iniciador de un hongo</p>
<p>Natto</p>	<p>Es un producto hecho por el remojo de los granos enteros de soya, cociéndolos con vapor o hirviéndolos, y después añadiendo la bacteria <i>Bacillus subtilis</i> a la mezcla para fermentarlos.</p>

Alimento procesado	Definición
Salsa de soya	Es un condimento líquido que se obtiene por la fermentación (adición de los hongos <i>Aspergillus oryzae</i> y/o <i>Aspergillus sojae</i>) de los granos de soya y/o granos de cereal, o al que se le agregan proteínas vegetales hidrolizadas después de la fermentación de los granos de soya (CODEX ALIMENTARIUS, 2004)

Además de los productos derivados de soya bastante reconocidos como los expuestos en el Cuadro 5, la soya se encuentra en más del 60% de los alimentos procesados. Por ejemplo, la proteína de soya texturizada, con un contenido de proteína entre el 50% y 70%, es un sustituto de la carne que se encuentra en hot dogs, hamburguesas, salchichas y otros productos cárnicos, mientras que el aislado de proteína de soya es utilizado para enriquecer barras energéticas, bebidas deportivas, barras de granola, helados, queso e incluso donas. (Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010). Esta proteína texturizada de soya se utiliza para fortalecer numerosos productos en los programas de desayuno y almuerzo escolar, así como otros programas de asistencia federal estadounidenses. De esta manera, la soya es un ingrediente alimentario popular porque es una proteína vegetal libre de colesterol, rica en carbohidratos complejos, grasas insaturadas y fibra, además de ser libre de lactosa.

Para conocer el contenido de isoflavonas en algunas muestras representativas de productos alimenticios, se consultó la base de datos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA). Los valores presentados en el Cuadro 6 reportan las principales isoflavonas encontradas en el análisis químico proximal y el total de ellas que incluyen sus metabolitos; los niveles absolutos de isoflavonas pueden diferir considerablemente por marca, número de lote y temporada, por lo que todos los valores deben usarse como una guía general para cada tipo de producto.

Cuadro 6. Contenido de isoflavonas en alimentos derivados de soya

Producto alimenticio	Daidzeína (mg/100g)	Genisteína (mg/100g)	Gliciteína (mg/100g)	Total de isoflavonas (mg/100g)
Salsa de soya hecha de soya y trigo (shoyu)	0.39	0.78	0.14	1.18
Concentrado proteico de soya por extracción alcohólica	5.78	5.26	1.57	11.49
Mayonesa hecha con tofu	5.50	11.30	-	16.80
Yogurt hecho con tofu	5.70	9.40	1.20	16.30
Harina de soya cruda	72.92	98.77	16.12	178.10
Miso	16.43	23.24	3.00	41.45
Tempeh	22.66	36.15	3.82	60.61
Natto	33.22	37.66	10.55	82.29
Hamburguesas de soya	-	-	0.55	0.55
Aislado proteico de soya	30.81	57.28	8.54	91.05
Granos de soya crudos	20.34	22.57	7.57	48.95

Además, la soya está disponible en suplementos dietéticos en formas de tabletas, cápsulas y polvos. Estos suplementos pueden contener proteínas de soya, directamente isoflavonas u otros componentes de la soya.

7.2. ESTABILIDAD DURANTE EL PROCESAMIENTO DE ALIMENTOS

La composición de isoflavonas en productos alimenticios varía dependiendo del origen de las isoflavonas y de los métodos de procesamiento, últimos que pueden alterar el contenido total de isoflavonas, así como la relación entre glicósidos y agliconas. De esta manera, el tipo de proceso utilizado en alimentos tradicionales derivados de soya afecta las concentraciones y perfiles de las distintas formas de isoflavonas. En general, cualquier procesamiento aumenta la hidrólisis y por lo tanto, el contenido de agliconas.

Ludueña y Mastandrea et al. indican que en la segunda generación de alimentos elaborados mediante la incorporación de ingredientes de soya a una extensa variedad de alimentos

manufacturados, el contenido neto de isoflavonas disminuye. Ejemplo de ello es la salsa de soya, que como se aprecia en el Cuadro 5 contiene muy pocas isoflavonas totales.

En la soya cruda, los niveles de agliconas y formas acetiladas de isoflavonas son muy bajos pues la mayoría de las isoflavonas están en formas de malonil o glicosídicas. Por otro lado, en la soya tostada, la concentración total de isoflavonas suele ser el mismo que en los granos recién cosechados. Sin embargo, en el tostado, la mayoría de las formas malonil se convierten en acetil derivados y también hay un ligero aumento de agliconas.

Debido a que las agliconas son estables al calor, lo que se afecta principalmente por procesos de calentamiento es el patrón de conjugación de la molécula y no el contenido total de isoflavonas. Ejemplo de ello es la harina de soya tostada, la cual mantiene la cantidad final de isoflavonas, pero el calor transforma las malonil isoflavonas en acetil derivados (Wang, C., 2004.). Otra situación ocurre con la cocción, donde se ha observado que el calor degrada las isoflavonas y rompe los enlaces de los grupos malonil y acetil glicósidos (Ariel, M., 2005).

Respecto a los tratamientos térmicos, se han realizado estudios que han demostrado que el perfil de isoflavonas depende de la temperatura empleada durante el procesamiento de los alimentos. Algunos métodos de procesamiento utilizados como hervir, moler, y coagular proteínas como en la producción de tofu no destruyen la daidzeína y genisteína significativamente, mientras que otros métodos que manejan temperaturas más altas reducen entre un 15% y 21% el contenido de éstas, respectivamente (Jackson, C., Dini, J. et al., 2002). Incluso la remoción de espuma durante el proceso de calentamiento de bebidas de soya puede eliminar isoflavonas.

Recientes investigaciones han encontrado que las isoflavonas se degradan más rápidamente a una temperatura más alta. El tratamiento térmico puede romper el enlace glicosídico, y por ejemplo, si se tiene genistina en una matriz primaria, con altas temperaturas se puede liberar genisteína. Las agliconas genisteína y daidzeína son térmicamente muy estables, aunque la daidzeína es ligeramente más estable (Wang, C., 2004). Además, como se ha mencionado, las formas malonil suelen ser las menos estables térmicamente, siendo convertidas a las

formas acetil. Es por ello que aunque el calor cause cambios en los perfiles de isoflavonas, no produce una disminución significativa en isoflavonas totales en un alimento procesado.

En el tofu se ha estudiado que la concentración total de isoflavonas es menor que en la materia prima debido a la pérdida de éstas durante las etapas acuosas del tratamiento. Por lo tanto, el proceso también aumenta la proporción de agliconas por la hidrólisis de los glicósidos (Wang, C., 2004).

En alimentos fermentados como el tempeh y el miso, las formas encontradas principalmente de isoflavonas son agliconas derivadas de las distintas actividades enzimáticas de los microorganismos utilizados en los procesos. Además, en los procesos de fermentación se elimina el resto de la glucosa y aumenta aún más el nivel de agliconas (Moller, 2015). En el miso, las formas malonil de isoflavonas son muy bajas debido al calor del tratamiento utilizado.

7.3. CONSUMO

La soya es la principal fuente con contenido relevante de isoflavonas y el grano procesado es la fuente más grande del mundo de alimento en proteína animal y la segunda fuente más grande de aceite vegetal. Estados Unidos de América es el primer país productor mundial de soya y ésta representa aproximadamente el 90% de la producción de semillas en este país, mientras que otras semillas oleaginosas como cacahuates, girasol, canola y lino constituyen el resto (Statista, 2017).

El uso de la soya generalmente se destina a la industria de alimentos para animales, al consumo humano y a productos no alimentarios. De esta forma y debido a la fuente proteica, se reporta que el mayor porcentaje de soya es dirigido a la industria de piensos (Statista, 2017). Dentro del catálogo de alimentos procesados que se consumen popularmente se encuentran la leche de soya, harina de soya y tofu. Sin embargo, el contenido total de isoflavonas en los extractos de proteína de soya que se comercializan muestran una gran variabilidad entre 200 y 800 µg/g de alimento (Statista, 2017).

7.3.1. MUNDIAL

En los últimos años, se ha observado que los alimentos y bebidas de soya han aumentado en popularidad. Debido a esto, su producción ha ido en aumento. En el año agrícola terminado en septiembre de 2016, Estados Unidos de América produjo más de 107 millones de toneladas de soya, mientras que el segundo productor más grande, Brasil, contó con un volumen de producción de 96.5 millones de toneladas. Por otro lado, China es el mayor importador de soya (61% de las importaciones totales, o 55 millones de toneladas) y se espera que el país aumente anualmente sus importaciones de soya en un 5% y compre un 50% más en 2020-21, alcanzando 110 millones de toneladas de importaciones de soya (Statista, 2017).

Productos derivados de la soya también son importados para su consumo a países de la Unión Europea y en 2007 importaron 24.8 millones de toneladas de harina de soya, 15.5 millones de toneladas de grano y casi un millón de toneladas de aceite de soya. La USDA ha predicho que las importaciones de soya a Asia crecerán aproximadamente de 75 millones de toneladas en 2009 a 130 millones de toneladas en 2019.

El mayor consumo de alimentos derivados de soya a nivel mundial se presenta en la parte oriental. En Asia el consumo de estos productos es entre 20 y 80 gramos por día, en contraste con la parte occidental, donde el consumo es entre 1 y 5 gramos por día y la ingesta diaria bruta de isoflavonas es casi nula, menor a 1 mg/día debido a que en estos países, los alimentos procesados que se consumen con mayor frecuencia son los aceites y la lecitina de soya, desprovistos de estos fitoquímicos (Ludueña, B., Mastandrea, C., et al., 2007). Otros estudios epidemiológicos han resultado comparables con la cifra anterior y han comprobado que la dieta occidental normal contiene sólo 5 mg/día de isoflavonas, mientras que la de los países asiáticos es entre 40 y 50 mg/día. Especialmente, la dieta de Japón alcanza los 200 mg/día (Haya, J. et al., 2002).

Es importante aclarar que el consumo en la dieta oriental incluye principalmente alimentos derivados de soya no fermentados como el tofu, granos crudos de soya y leche de soya; y alimentos de soya fermentados como miso, natto y otros productos de soya fritos, secos y prensados, los cuales proveen una buena fuente de isoflavonas. En cambio, en la dieta

occidental se consumen fuentes pobres de isoflavonas que provienen de algunas legumbres, brotes y verduras así como harina y proteína de soya que son comúnmente añadidos como aditivos al ser agentes de relleno en diferentes panaderías y enlatados (Wu, A., Yu, M. et al., 2008).

En humanos los niveles detectados de isoflavonas en sangre son directamente dependientes del consumo; ya sean fuentes de alimentos ricos en soya o de la ingesta de isoflavonas en algún suplemento alimenticio. El nivel promedio de isoflavonas que se detecta en suero sanguíneo en la población de Japón es de alrededor de 270 $\mu\text{g/L}$, mientras que en los países occidentales, la concentración es aproximadamente de 16 $\mu\text{g/L}$ (Valladares, L. et al., 2012).

En Estados Unidos de América, la proporción de consumidores que informaron consumir productos de soya en 2016 fue casi un 13%. Una encuesta del 2016 mostró que la cena era el momento más popular para consumir productos de soya, seguido por el desayuno. Uno de los productos que consumen con mayor popularidad es la leche de soya, con la cual, las ventas ascendieron a 366 millones de dólares en el 2015; especialmente de la marca WhiteWave Silk, reportando ventas de 242 millones de dólares (Statista, 2017).

Debido a que la soya es elogiada como una gran fuente vegetal de proteína por consumidores veganos y vegetarianos, sus productos se encuentran ampliamente consumidos y una encuesta en 2016 reveló que alrededor del 14% de los consumidores estadounidenses de entre 18 y 80 años están tratando de consumir más soya como fuente de proteína. Es por ello que el valor del mercado de alimentos de soya en los Estados Unidos ha ido en aumento y en 2014 alcanzó ventas que ascendieron a 4.6 millones de dólares. El incremento del consumo de productos de soya se refleja en otra encuesta realizada por la United Soybean Board a 1000 consumidores americanos de entre 18 años o más. En ella, 24% de los encuestados aceptaron consumir alimentos y bebidas de soya una vez o más a la semana en el 2010, mientras que para el 2014 resultó en un 31%. Otro producto popularmente consumido es la salsa de soya y de acuerdo a datos del censo de los Estados Unidos y la Simmons National Consumer Survey (NHCS), 2.1 millones de estadounidenses usaron 4 o más botellas, latas y/o frascos en el 2016.

7.3.2. NACIONAL

En México, la producción anual de soya en 2016 fue de aproximadamente 200 mil toneladas (USSEC, 2016) y aunque la demanda fue de tres millones de toneladas, la diferencia principalmente se importó de Estados Unidos. Según el INEGI con datos del 2014, la soya es principalmente cultivada en los estados de Campeche y Chiapas, con una menor proporción en algunos lugares de Oaxaca, Querétaro, San Luis Potosí, Sinaloa, Tamaulipas y Veracruz.

De esta manera, México es el principal consumidor de soya en América Latina, con un crecimiento anual del 5% (NTR, 2016). Debido a sus propiedades alimenticias, cada vez se va haciendo mayor difusión sobre la composición de los productos derivados de soya y sus efectos benéficos por el área de nutrición mexicana e instituciones como el Colegio Superior de Gastronomía. Debido al contenido proteico que usan como alternativa al consumo de carne, uno de los principales sectores de los consumidores de alimentos procesados de soya son los veganos y vegetarianos.

Otro sector importante es el de los deportistas en México, constituyendo, dentro del ámbito, el 54% de consumidores que utiliza la soya como fuente de proteína. El espectro de consumo de productos fortificados para este segmento incluye: bebidas energéticas con amplificadores de energía o bien, bebidas deportivas, suplementos, licuados nutricionales listos para tomar y productos para la quema de grasa (DuPont, 2013).

Sin embargo, en México, los sectores de la industria pecuaria y aceitera son los principales consumidores de productos de soya. La industria pecuaria la transforma en harina de soya, el cual es uno de los ingredientes principales de la alimentación de aves, cerdos y ganado, por su alto contenido proteínico y bajo nivel de toxicidad. Por otro lado, la industria aceitera utiliza la soya para la extracción y transformación de su aceite para uso comestible. En proporciones despreciables se le transforma en texturizado y leche de soya para consumo humano (Coordinadora Nacional de Fundaciones Produce, 2003).

México es considerado el cuarto importador de soya a nivel mundial, después de China, la Unión Europea y Japón. Las importaciones de México equivalen a 4.5% de la soya que se comercializa a nivel mundial y en el 2009, se estima que México importó 3.5 millones de

toneladas, destinando 98% al sector pecuario. En el 2013, última actualización de la FAO, la importación de soya tuvo un ligero aumento de cien mil toneladas (3 612 685 ton). En el 2008, en México se produjeron 153 mil toneladas de soya, equivalentes a 4.7% del consumo total nacional para ese año. El 87% de la producción se concentró en los estados de Tamaulipas (58%), Chiapas (16%) y San Luis Potosí (13%) (Comité Nacional Sistema-Producto, 2016).

Dentro de las importaciones mexicanas, la proteína de soya ocupa un lugar importante. De acuerdo al sistema de información arancelaria vía internet (SIAMI), en México, las importaciones de concentrados de proteína de soya en los últimos cinco años se muestran en el Cuadro 7. Estos datos muestran que el país ha mantenido una tendencia constante en la compra del producto durante los últimos años. Las importaciones fueron realizadas en su mayoría de Estados Unidos de América, China, Serbia, Brasil y Francia.

Cuadro 7. Importación mexicana de concentrados de proteína de soya

Año	Volumen en kilogramos	Valor en dólares
2017 (Enero-Junio)	7 873 569	16 722 289
2016	17 266 895	37 423 434
2015	17 859 257	41 251 457
2014	18 590 709	42 313 123
2013	17 856 943	42 167 170
2012	18 487 867	40 912 212

Para complementar los datos de importación, existe otra fracción en el mercado que incluye los concentrados de proteína de soya cuyo contenido proteico sea inferior o igual al 50%, enlistados en el Cuadro 8. Estas importaciones se realizaron principalmente de Estados Unidos de América, Canadá, China, Japón, y Argentina.

Cuadro 8. Importación mexicana de concentrados de proteína de soya cuyo contenido de proteína sea inferior o igual al 50%

Año	Volumen en kilogramos	Valor en dólares
2017 (Enero-Junio)	60 812	150 897
2016	141 586	245 756
2015	102 690	237 902
2014	137 796	371 423
2013	176 649	449 577
2012	177 189	631 744

7.4. REGULACIÓN

En los últimos años, la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) ha discutido los beneficios y aspectos de seguridad de los productos de soya que contienen isoflavonas. Desde el 2007, la evaluación de la eficacia de los suplementos alimenticios derivados de plantas en Europa ha estado bajo la legislación de la Unión Europea sobre Nutrición y Salud. De esta manera, son dos divisiones de la EFSA las que se encuentran trabajando en ello. Primero, una división examina la redacción de las declaraciones de salud permitidas y segundo, un grupo de trabajo estudia los riesgos potenciales relacionados con la ingesta de isoflavonas.

Como se han comprobado efectos de las isoflavonas en la prevención de enfermedades del corazón, la FDA proclamó desde 1999 que los productos que contengan como mínimo 6.25 g de proteína de soya por ración, indiquen en su etiqueta su efecto en la reducción de la concentración de colesterol sanguíneo (De Luna, A., 2006).

Sin embargo, al igual que en los alimentos funcionales, la regulación actual de alimentos procesados que tengan isoflavonas en su composición recae en el etiquetado de los productos, especialmente en los derivados de soya. La regulación también incluye normas y procedimientos de inspección del grano de soya. Ejemplo de ello es el Servicio Federal de Inspección de Granos (FGIS) en Estados Unidos que supervisa estas metodologías utilizadas cada día por vendedores y compradores para comunicar el tipo y la calidad del grano comprado y vendido. Este servicio pertenece a una división de la Inspección de

Granos del Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA). En México, la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación (SAGARPA) es la encargada de indicar los parámetros para clasificar la semilla de soya.

Por otro lado, el Servicio de Seguridad e Inspección de Alimentos (FSIS) de la USDA ha establecido directrices para la aplicación de proteínas de soya en productos cárnicos y avícolas. De éstas, la FDA desprende un reglamento tentativo sobre el nombre común o usual para la clase de alimentos proteicos preparados predominantemente a base de cereales y productos vegetales que son usados como sustituto para carne, aves, mariscos, huevos y queso.

Para los tipos de alimentos funcionales a los cuales se les agrega al menos un ingrediente activo, en México existe la Norma Oficial Mexicana NOM-086-SSA1-1994 sobre alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición con especificaciones nutrimentales. A su vez, para alimentos derivados de soya, existe la Norma Mexicana NMX-FF-089-SCFI-2008 sobre productos no industrializados para uso humano, oleaginosas, soya, *Glycine max*, con especificaciones y métodos de prueba. En ella se establecen las características de calidad del grano de soya en estado fresco para poder ser objeto de comercialización destinada al consumo humano y a procesos industriales que generan subproductos alimenticios.

8. MERCADO DE ISOFLAVONAS

8.1. ALIMENTOS ADICIONADOS DE ISOFLAVONAS

El tamaño global del mercado de isoflavonas fue valorado en el 2015 en 12.41 mil millones de dólares. Esto se debe a que la demanda de productos naturales en alimentos y bebidas, nutracéuticos, suplementos alimenticios y piensos ha ido aumentando sustancialmente y se espera que tenga un crecimiento notable para el 2025. El extracto de isoflavonas se usa comúnmente en nutracéuticos, suplementos dietéticos y en industrias farmacéuticas. Los diversos beneficios de salud convierten a las isoflavonas en una materia prima popular entre estas industrias. En el 2015, el sector nutracéutico tuvo la aplicación más dominante y representó 5.14 mil millones de dólares (Grand View Research, 2016).

Las estadísticas de Grand View Research también prevén que las industrias de alimentos, bebidas y cosméticos tendrán un crecimiento notable durante el 2025. En alimentos y bebidas, las isoflavonas se utilizan comúnmente como aditivos. Se espera que este sector de aplicaciones supere el 23% del mercado total para el mismo año. Dentro de las mismas estadísticas, se indica que Estados Unidos fue el principal productor y consumidor de isoflavonas en 2015. En el mismo año, la región representó el 37% de la demanda mundial y desarrolló un gran número de fabricantes de extractos de isoflavonas. Europa, principalmente Francia, Inglaterra y Alemania, también está emergiendo como un mercado potencial y se anticipa que estas dos regiones muestren el crecimiento más rápido en el mercado durante los próximos nueve años.

El mercado de isoflavonas de soya es frecuentemente segmentado con base en el tipo de materia prima (si el grano es genéticamente modificado o no), tipo de producto, aplicación y región (Grand View Research, 2016).

Sobre la base de la aplicación, el mercado se puede dividir en bebidas de soya, alimentos funcionales, suplementos y productos para la salud. La categoría donde se aplican más las isoflavonas son los suplementos y ocupa la parte del mercado dominante. Estos se subdividen en suplementos dietéticos, menopáusicos, de salud ósea y otros. Los suplementos menopáusicos son el sub segmento principal y como tales, ocupan la posición dominante en el mercado. La demanda de la industria alimentaria se concentra principalmente en los alimentos funcionales, especialmente en bebidas, debido a las propiedades beneficiosas asociadas a la adición de isoflavonas (Future Market Insights, 2017).

Según Grand View Research, algunas de las empresas clave en la industria de las isoflavonas se agrupan en el Cuadro 9.

Cuadro 9. Empresas dedicadas a la industria de isoflavonas

Empresa	Identificación
<p>Archer Daniels Midland Estados Unidos</p>	
<p>SK Bioland Corea</p>	
<p>Medisys Biotech Pvt Ltd India</p>	
<p>Fujicco Co Ltd Japón</p>	
<p>Aushadhi Herbal India</p>	
<p>Tradichem S.L España</p>	
<p>Frutarom Israel</p>	
<p>Nutra Green Biotechnology Co China</p>	
<p>HerboNutra India</p>	

La mayor demanda hacia los productos adicionados de isoflavonas recae principalmente en mujeres en etapa climática. Como consecuencia, en la literatura se encuentran numerosos estudios y patentes relativos a productos enriquecidos con isoflavonas de la soya y el trébol rojo. La mayoría de estos productos se comercializan como suplementos alimenticios y son publicitados como "Alimentos dietéticos para fines médicos especiales". Además, el mercado

de las isoflavonas se puede extender a otras áreas ya que existen formulaciones cosméticas que contienen isoflavonas con el atractivo de ser productos anti envejecimiento. Se ha demostrado clínicamente que estas formulaciones tienen el efecto de reducir las arrugas y la sequedad; promoviendo la elasticidad de la piel. Todas estas preparaciones adicionadas de isoflavonas son frecuentemente vendidas al mercado sin recetas médicas y por lo general están disponibles en farmacias, supermercados y por internet (Nemitz, M., Argenta, D. et al., 2016).

Entre los alimentos adicionados de isoflavonas que son comercializados en el mercado se encuentran los siguientes:

- Leche con isoflavonas de soya marca Puleva del grupo español LACTALIS. Se ilustra en la Figura 12 y es publicitada para mitigar síntomas de la menopausia. El grupo declara que es “Indicada para satisfacer las necesidades de las mujeres de más de 45 años que precisan un mayor aporte de calcio en su dieta, y quieren mantener un estilo de vida saludable y un reducido aporte de calorías” (Puleva, 2017).
- Cápsulas blandas de isoflavonas (extracto de 500 mg) de la marca estadounidense Holy-Health. Se ilustra en la Figura 13 y son comercializadas bajo el concepto de tener múltiples funciones tales como: Prevenir el síndrome climatérico de la mujer, prevenir y mejorar la osteoporosis, prevenir el cáncer como el de mama y próstata, prevenir enfermedades cardiovasculares, ayudar a las mujeres en el cuidado de la salud y del cabello, prevenir la enfermedad del Alzheimer, cuidar la piel y retrasar el envejecimiento, reducir el colesterol, regular la grasa en sangre y promover el desarrollo de los senos (Noncenbao, 2017).
- Fórmula canina con trébol rojo e isoflavonas de la marca estadounidense Vetri Bladder. Es un suplemento exclusivamente para animales que combina los fitoestrógenos del trébol rojo con las isoflavonas del extracto proteico de soya. Según la marca, estos trabajan juntos para apoyar la función de la vejiga y se recomienda para las hembras esterilizadas y las mascotas mayores para ayudar a mantener el control de la vejiga. La fórmula en polvo se considera una de las fuentes más ricas de isoflavonas disponibles (VetriScience, 2017). Se ilustra en la Figura 14.
- Aislado proteico de soya de la marca estadounidense NutraBio. En su etiqueta indica que es un producto rico en isoflavonas (genisteína y daidzeína) y se promociona para

promover la masa corporal magra, mantener la salud cardiovascular y promover huesos fuertes (NutraBio, 2017). Se ilustra en la Figura 15.

- Suplemento alimenticio de isoflavonas de soya perteneciente a la marca inglesa Zestlife, ilustrado en la Figura 16. Este producto es elaborado bajo BPM (Buenas prácticas de manufactura) y es promocionado por ser multifuncional al tener potentes propiedades antioxidantes, aliviar los síntomas de la menopausia, ayudar a regular los niveles hormonales en mujeres premenopáusicas y ayudar a proteger contra la osteoporosis (Zestlife, 2017).
- Cápsulas de Omega 3 adicionadas de isoflavonas y vitaminas B1, B2, B6 y D3, pertenecientes a la marca inglesa Cleanmarine. El sitio web indica que la incorporación de isoflavonas a la formulación proporciona un apoyo nutricional adicional para las mujeres que menstrúan, además de promover la actividad hormonal óptima (Cleanmarine, 2017). El producto se ilustra en la Figura 17.
- Bebida de natto en polvo con bacterias de natto, isoflavonas de soya y nattocinasa de la marca japonesa HAS. En la información nutrimental se declara estar adicionado con 310 mg de isoflavonas de soya por una porción de 100 gramos. Está sustentado por el Centro de Análisis de Alimentos de Japón (Rakuten, 2017). Ilustrado en la Figura 18.
- Bebida de cacao en polvo con isoflavonas de soya negra de la marca japonesa Nakae que se ilustra en la Figura 19. La marca indica que la bebida combina las semillas del cacao y la soya negra para crear este alimento en polvo y aprovechar la función saludable de sus ingredientes adicionados como isoflavonas, polifenoles y vitamina D (Nakae, 2017).
- Suplemento de isoflavonas de soya de la marca japonesa DHC. Se ilustra en la Figura 20 y se comercializa como un control hormonal por 20 días para mujeres. La marca indica que actúa como hormonas naturales para ayudar a prolongar el proceso de envejecimiento y mantener la piel elástica y lucir joven. Por otro lado, también ayuda a equilibrar la secreción de las hormonas femeninas, especialmente en el período menstrual y durante el proceso de envejecimiento (Alpha Beauty, 2017).
- Bebida de soya Savia con proteínas vegetales de alta calidad, isoflavonas, calcio y vitamina B12, del grupo francés Danone. Se ilustra en la Figura 21. La marca reporta que el alimento es elaborado con proteína de soya procedente de la agricultura

tradicional y no modificada genéticamente. Danone expone que ayuda al consumidor a equilibrar su alimentación (Danone, 2017).

- Sustituto de leche a base de soya, isoflavonas y calcio de la marca mexicana Pronat ilustrado en la Figura 22. La marca promociona el producto como el perfecto sustituto a la leche convencional de vaca. Pronat menciona que promueve la pérdida de peso por tener bajos niveles de grasa y que es ideal para los intolerantes a la lactosa, además, gracias a las isoflavonas, aporta beneficios al cuerpo al mejorar la circulación sanguínea y prevenir el cáncer de próstata (Linio, 2017).
- Té de soya negra Tamba de la marca japonesa SKK que se ilustra en la Figura 23. En sus ingredientes reportan la adición de isoflavonas y la marca únicamente menciona que dichos ingredientes son similares a las hormonas femeninas (SKK, 2017).

Figura 12. Leche Puleva



Figura 13. Cápsulas Holy-Health



Figura 14. Fórmula canina Vetri Bladder



Figura 15. Aislado proteico de soya NutraBio

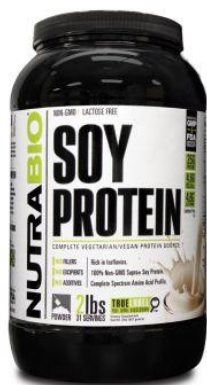


Figura 16. Suplemento de isoflavonas de soya Zestlife



Figura 17. Cápsulas de Omega 3 Cleanmarine



Figura 18. Bebida de natto en polvo HAS



Figura 19. Bebida de cacao en polvo Nakae



Figura 20. Suplemento de isoflavonas DHC



Figura 21. Bebida de soya Savia Danone



Figura 22. Sustituto de leche Pronat



Figura 23. Té de soya negra SKK



El mercado de alimentos con isoflavonas se ve afectado por el precio de la soya y es un obstáculo importante en muchas regiones como Asia y el Pacífico, que son particularmente afectadas. La falta de conciencia entre los consumidores acerca de las propiedades beneficiosas de los componentes de la soya es también un gran inconveniente para el mercado (Future Market Insights, 2017).

Future Market Insights señala también que la demanda y la producción de alimentos adicionados de isoflavonas de soya son particularmente altas en Asia y el Pacífico, siendo China quien ocupa una parte del mercado dominante. En América del Norte, Estados Unidos alberga a varios de los principales fabricantes de isoflavonas. Los países emergentes de América Latina como Brasil, también representan los principales mercados para las

isoflavonas de soya. Finamente, Europa occidental es también una región importante en el mercado debido a la demanda creciente por los ingredientes naturales de los alimentos.

8.1.2. LEGISLACIÓN

En Japón, para vender un alimento como FOSHU, se requiere la evaluación para la seguridad del alimento y la efectividad de las funciones para la salud, así como aprobar la declaración del producto. Esto debe ser aprobado por el Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar (MHLW). El Ministerio enlista los productos FOSHU aprobados y las isoflavonas se encuentran clasificadas como ingredientes que presentan funciones de salud en alimentos relacionados con la osteogénesis. Los alimentos adicionados con isoflavonas, además, son clasificados como FOSHU estandarizados. Para que estos alimentos puedan comercializarse en el mercado como FOSHU, deben forzosamente cumplir con los siguientes requisitos (MHLW, 2017):

- La efectividad en el cuerpo humano está claramente demostrada.
- Ausencia de problemas de seguridad (pruebas de toxicidad en animales, confirmación de los efectos en casos de consumo excesivo).
- Uso de ingredientes nutricionalmente apropiados (por ejemplo, no uso excesivo de sal).
- Garantía de compatibilidad con las especificaciones del producto en el momento del consumo.
- Métodos de control de calidad establecidos, tales como especificaciones de productos e ingredientes, procesos y métodos de análisis.

Una vez que el MHLW confirma que el alimento cumple los requisitos, el producto, en este caso, adicionado de isoflavonas, se aprueba y puede venderse bajo el sello FOSHU, indicado en la Figura 24.

Figura 24. Sello para la aprobación de alimentos FOSHU



Por otro lado, la FAO, a través del Codex Alimentarius, aún no cuenta con el reconocimiento del término alimento funcional ni incluye isoflavonas como aditivos alimentarios; sin embargo cuenta con diversos recursos como un Comité sobre Nutrición y Alimentos para Regímenes Especiales (CCNFSDU) y gran cantidad de normas para legislar aspectos dentro del tema.

Dentro de la norma general para los aditivos alimentarios, CODEX STAN 192-1995, existe un apartado de productos alimenticios para usos nutricionales especiales. La composición de estos alimentos deberá ser fundamentalmente diferente de los alimentos ordinarios con los que se comparan, en caso de que dichos alimentos existan. Incluye suplementos dietéticos. Esta norma también regula productos a base de soya que comprende productos de frijoles de soya desecados, cocidos, fritos o fermentados y productos de cuajada de soya.

Las directrices para el uso de declaraciones nutricionales y saludables, CAC/GL 23-1997, indica que las declaraciones de propiedades saludables deben basarse en un sustento científico apropiado y el nivel de la prueba debe ser suficiente para establecer el tipo de efecto que se alega y su relación con la salud. El beneficio alegado deberá proceder del consumo de una cantidad razonable del constituyente alimentario en el contexto de una dieta saludable.

Los principios generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos, CAC/GL 9-1987, clasificaría a los alimentos adicionados de isoflavonas como productos de adición voluntaria de nutrientes, pues los fabricantes de alimentos deciden añadir unos nutrientes esenciales específicos a determinados alimentos para mantener o mejorar la salud. Además, señala que la cantidad añadida, en este caso de isoflavonas, no deberá dar lugar a una ingesta excesiva o una ingesta insignificante del nutriente añadido, considerando las ingestas totales diarias de todas las otras fuentes relevantes.

Las directrices sobre etiquetado nutricional, CAC/GL 2-1985, indican que cuando se haga una declaración específica de propiedades saludables o nutricionales, sería obligatorio la declaración de la cantidad de cualquier otro nutriente que se considere importante para mantener un buen estado nutricional, de conformidad con la legislación nacional o las directrices dietéticas nacionales.

Por último, debido a que frecuentemente se adicionan las isoflavonas a partir del aislado proteico de soya, el Codex Alimentarius cuenta con directrices generales para la utilización de productos proteínicos vegetales (PPV) en los alimentos, CAC/GL 4-1989. En ellas se establece que deberá indicarse claramente en la etiqueta la presencia de PPV en los alimentos. En la declaración de los ingredientes deberá indicarse la procedencia y cuando sea el caso, el tipo de producto y la forma de elaboración (por ejemplo texturizado) de cada ingrediente de proteína vegetal en el producto alimenticio. Cuando los PPV se empleen en niveles relativamente bajos para fines funcionales o como ingredientes facultativos, su uso no deberá sustituir a la proteína principal ni a los nutrientes asociados en el alimento.

México podría seguir como recomendación las normas emitidas por el Codex Alimentarius, sin embargo, en la actualidad, el país no cuenta con una legislación específica para los alimentos adicionados de isoflavonas dentro del área de los productos nutracéuticos. El país se basa en la regulación sanitaria vigente para la declaración de propiedades nutrimentales y saludables que se encuentra delimitada por la Ley General de Salud, el Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios, el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Publicidad y las Normas Oficiales Mexicanas como la NOM-086-SSA1-1994 (última modificación en 2010) de bienes y servicios sobre alimentos y bebidas no alcohólicas con modificaciones en su composición y especificaciones nutrimentales y la NOM-051-SCFI/SSA1-2010 de especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados, información comercial y sanitaria; donde se establece que en la información nutrimental, toda descripción destinada a informar al consumidor sobre las propiedades nutrimentales de un alimento o bebida no alcohólica preenvasado comprende dos aspectos:

- La declaración nutrimental obligatoria
- La declaración nutrimental complementaria

La Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) es la dependencia Federal encargada del control sanitario de los alimentos, particularmente en las actividades de vigilancia, dictamen y autorización. De aquí la necesidad de establecer una propuesta integral que determine los criterios que permitan tanto a la industria como a la autoridad sustentar que la información que se proporcione al consumidor se presente en

forma clara y sin engaño sobre las características que se pretenden resaltar de los productos (COFEPRIS, 2017).

8.2. ALIMENTOS CON ISOFLAVONAS

La soya es la principal fuente de extracción de isoflavonas a nivel mundial y los extractos a base de esta semilla dominaron la industria de las isoflavonas en 2015; representando más del 80% del total (Grand View Research, 2016).

El mercado de isoflavonas de soya se basa en las propiedades funcionales específicas de las isoflavonas, como su naturaleza que imita los estrógenos, y la creciente demanda de ingredientes orgánicos y naturales, como se ha mencionado. Sin embargo, el mercado de isoflavonas de soya es de naturaleza fluctuante y la demanda ha aumentado en los últimos años por el resurgimiento del interés por los productos de soya (Future Market Insights, 2017).

Los productos más comercializados que contienen isoflavonas per se, debido al origen de su materia prima, son los suplementos dietéticos obtenidos a partir de soya y trébol rojo. Estos suplementos se promocionan en todo el mundo para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y el bienestar después de ella, así como el mantenimiento de la salud y se pueden encontrar en muchas presentaciones tales como tabletas, cápsulas, geles blandos, cápsulas de gel, líquidos o polvos (Nemitz, M., Argenta, D. et al., 2016).

A continuación, en el Cuadro 10, se muestran algunos productos a base de soya que naturalmente tienen isoflavonas y que son comercializados popularmente, así como los lugares donde pueden encontrarse y sus precios actualizados a julio del 2017.

Cuadro 10. Productos a base de soya

Producto y Marca	Identificación
<p>Soy Isoflavones, Nature's Way Disponible en Estados Unidos, distribución en distintos países como España y México por internet. \$261.07 Mx</p>	
<p>Non-GMO Soy Isoflavones, Bluebonnet Disponible en Estados Unidos, distribución en distintos países como España y México por internet. \$344.19 Mx</p>	
<p>Tofu, Morinaga Disponible en México \$39.90 Mx</p>	
<p>Alimento líquido de Soya, Silk Disponible en México \$44.50 Mx</p>	
<p>Soya, Soyali Disponible en México \$40.50 Mx</p>	
<p>Natto, Fujicco Co. Ltd Disponible en Japón \$50.81 USD</p>	
<p>Miso, Hanamaruki Disponible en Italia \$8.50 €</p>	

En México, el mercado ha evolucionado drásticamente en los últimos 10 años, incluyendo el aumento de la demanda de alimentos más saludables. Algunos ejemplos incluyen la industria orgánica, la industria de botanas saludables y particularmente la industria de productos

alimenticios a base de soya; la cual ha crecido rápidamente en los últimos 3 años (USDA, 2009).

El mercado mexicano de bebidas de soya es uno de los que ha crecido fuertemente y el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) divide al mercado en tres categorías principales:

- Bebidas de soya: incluye leches y jugos de soya con una amplia gama de sabores naturales de frutas. La mayoría de estos productos son pasteurizados con procesamientos de ultra alta temperatura (UHT) y son estables durante 6 a 10 meses.
- Leche de soya en polvo.
- Alimentos funcionales (nutracéuticos): Son bebidas a base de soya para atletas y productos dietéticos especiales.

Con la excepción de los productos nutracéuticos que son en su mayoría importados, la mayoría de los productos son fabricados localmente utilizando proteína de soya y aislados casi exclusivamente importados de los Estados Unidos.

Las bebidas y jugos de soya representan más del 90% de este segmento y los principales fabricantes de jugo en México han agregado una bebida de soya a su línea. Las bebidas de jugo de soya representan más del 85% de las ventas. Unilever, con su marca ADES, controla más del 80% del mercado de la leche de soya y el 16% del mercado del jugo de soya. Debido a la ausencia de colesterol, lactosa y en muchos casos de azúcar, estos productos se comercializan totalmente como saludables. Esta estrategia ha funcionado bien para los consumidores que están interesados en estilos de vida más saludables, así como para aquellos con alergias o problemas de salud (USDA, 2009).

En el Cuadro 11 se exponen los principales fabricantes con sus marcas y productos de soya más populares en el mercado mexicano.

Cuadro 11. Principales marcas y sabores de bebidas de soya

Fabricante	Marca	Sabores
Leches y jugos de soya		
Unilever de México	ADES Natural, frutal y mix	Natural, chocolate, fresa y plátano. Todos en versiones regulares y ligeras
Sigma Alimentos	Solé (leches y jugos)	Natural y chocolate en versiones regulares. Combinaciones de durazno-manzana, manzana-piña, arándano-manzana, entre otros
Jugos del Valle	Del Valle Soya	Manzana, durazno, fresa, guayaba, piña-coco y mango
Jumex	Soia	Manzana, durazno, naranja y mango
Leches de soya en polvo		
Alimentos Colpac	Soyapak	Natural
Nutrisa	Soylet	
High Protein	Daysoya	
Alinte	Soyactive	
Soyamigo	Synken	
Nutracéuticos		
Omnilife	Supermix	Fresa, vainilla y chocolate
Herbalife	Protein Drink Mix	Chocolate y vainilla

9. PERSPECTIVAS SOBRE EL USO DE ISOFLAVONAS EN ALIMENTOS

Existe la necesidad de seguir investigando más sobre la incorporación de isoflavonas a alimentos procesados debido a la tendencia mundial de buscar productos que además de nutrir al consumidor, aporten otros beneficios a su salud. De lo anterior, se espera que aumente el desarrollo de nuevos productos por diversos fabricantes y por lo tanto es necesario establecer definitivamente parámetros para su comercialización y publicidad pues la legislación es incipiente y varía de país a país.

Por otro lado, la industria alimentaria representa un nicho de mercado muy importante para los alimentos adicionados de isoflavonas pues las tendencias actuales de consumo del

mercado indican la preferencia por productos que contengan nutrientes que no dañen el organismo, y que por lo contrario, ayuden a prevenir y tratar enfermedades. En este punto se incluyen mercados gourmets que buscan alimentos más saludables. Gracias a sus virtudes, las isoflavonas, principalmente de soya, se pueden convertir en una fuente barata de nutrición, incursionando en las nuevas dietas humanas que pueden ayudar a salvar la hambruna en países en desarrollo y subdesarrollados (USDA, 2009).

En México, y en todos los lugares donde se ha iniciado el consumo de productos que poseen isoflavonas en su composición, especialmente derivados de soya, el interés en su uso seguirá creciendo a causa de los siguientes aspectos:

- Gran potencial en el mercado.
- Interés creciente entre la población por productos para la salud.
- Desarrollo de nuevos productos en la industria de alimentos.
- Opción para evitar el aumento de enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT).
- Científicos interesados en identificación de propiedades funcionales de ingredientes locales.

No obstante, el uso de isoflavonas en alimentos para volverlos funcionales dentro de una dieta saludable, puede ayudar a optimizar la nutrición del organismo. Sin embargo, la total confirmación de esto requeriría una cantidad considerable de investigación utilizando metodología estrictamente controlada.

10. DISCUSIÓN

Sería conveniente que un marco armónico regulador protegiera a los consumidores de las atribuciones de propiedades falsas o confusas sobre las isoflavonas, y que también pudiera responder a las necesidades de la industria en cuanto a la innovación en el desarrollo de productos, su comercialización y su promoción. Además, para que los alimentos funcionales con isoflavonas puedan aportar todos los beneficios posibles expuestos para la salud pública, sería muy importante que los consumidores se informen y comprendan bien los criterios científicos utilizados para documentar sus efectos y atribuciones beneficiosas y no sólo comenzar a consumirlos por moda.

Aún cuando muchos países no cuentan con legislación para alimentos funcionales, se han logrado avances importantes. Esto es porque actualmente la introducción de productos adicionados con componentes funcionales continúa y su presencia en el mercado es cada día mayor. Sería necesario legislar tanto los ingredientes activos que se adicionan como sus concentraciones, lo cual va aunado a contar con técnicas analíticas que permitan cuantificar los componentes funcionales en matrices tan complejas y diversas como son los alimentos. También sería importante conocer el comportamiento de los activos en el alimento y su vida de anaquel, primordialmente. Debido a esto se deben contar con los elementos que permitan garantizar al consumidor que efectivamente está consumiendo un producto que cumplirá con las expectativas que anuncia.

Mientras hay países como Japón, que cuenta con una legislación para los alimentos funcionales basados en la ciencia para proteger al consumidor, que aprueban los productos y declaraciones de estos alimentos, hay otros países que aún no cuentan con legislación pero sería urgente que trabajaran arduamente, con el fin de contar con una legislación para la aprobación de alimentos y declaraciones con grupos de expertos.

Para declaraciones legales sobre atribuciones benéficas a la salud en los alimentos procesados adicionados de isoflavonas o cualquier activo funcional, es necesario tener en cuenta factores como la importancia dietética global, la cantidad y frecuencia de consumo, las posibles interacciones con otros constituyentes dietéticos, el impacto en las vías metabólicas y los posibles efectos adversos como la alergia y la intolerancia.

Debido a las controversias sobre el uso seguro de las isoflavonas, se necesitan más estudios epidemiológicos *in vitro* e *in vivo* con organismos dentro de una población con características diferentes. Mientras no se tengan resultados de análisis clínicos que lo confirmen completamente, se recomendaría consumir las isoflavonas a partir de fuentes naturales en alimentos procesados mas que a partir de suplementos alimenticios.

También sería útil probar distintas fuentes de isoflavonas en matrices alimentarias variadas para corroborar la biodisponibilidad de isoflavonas en los alimentos. Para ello, es de gran interés estudiar la composición de las isoflavonas en la soya y/o productos derivados y

enriquecidos, durante el proceso de producción y en el producto terminado para garantizar su concentración final así como la estabilidad de las mismas para ser biodisponibles y producir efectos benéficos en la salud del consumidor.

11. CONCLUSIONES

- Se revisó información química, biológica, toxicológica, nutricional, de mercado, estadística y legal sobre las isoflavonas adicionadas y presentes en alimentos procesados.
- El principal uso que se le da a los alimentos adicionados de isoflavonas es la mejora de funciones en el organismo de mujeres en etapa climatérica.
- Los principales efectos biológicos que las isoflavonas ejercen sobre la salud humana son la acción anticancerígena, antioxidante, antiinflamatoria y su incorporación en el tratamiento de la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares.
- La adición de isoflavonas a alimentos procesados se encuentra únicamente legislada en Japón mientras que en el resto del mundo la regulación se basa en normas de etiquetado.
- El consumo de isoflavonas en dosis recomendadas por sociedades médicas y de seguridad es inocuo y no representa un riesgo para la salud humana.
- Existe un interés creciente en los alimentos funcionales, los cuales pueden estar destinados a toda la población o a grupos determinados. Esta área posee el potencial de enriquecer alimentos para compensar los desequilibrios alimentarios y garantizar la ingesta de nutrientes recomendada por los especialistas en nutrición. Sin embargo, es fundamental aclarar que para tener el máximo bienestar físico, las personas deben ser alentadas a evitar adicciones, tener una dieta variada y a realizar actividad física ya que los alimentos funcionales no proporcionan una solución milagrosa a los problemas de salud aunque pueden ser útiles para algunas personas como parte de una dieta y estilo de vida saludable.

12. BIBLIOGRAFÍA

- Akhtar, M., Ahamed, M. et al., 2017. Mechanism of ROS scavenging and antioxidant signalling by redox metallic and fullerene nanomaterials: Potential implications in ROS associated degenerative disorders. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1861 (1), 802-813.
- Alpha Beauty, 2017. *DHC Japan soybean isoflavones diet supplement*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.alphabeauty.net/dhc-japan-soybean-isoflavones-diet-supplement-girl-hormones-for-20-days> [Último acceso el 6 de julio de 2017].
- Andrade, J., Mandarino, J. et al., 2016. The effect of thermal treatment of whole soybean flour on the conversion of isoflavones and inactivation of trypsin inhibitors. *Food Chemistry*, 194 (1), 1095-1101.
- Andrade, L., Bezzera, J., 2017. Inhibitory effects of flavonoids on biofilm formation by *Staphylococcus aureus* that overexpresses efflux protein genes. *Microbial Pathogenesis*, 107 (1), 193-197.
- Ángel, G., 2010. *Tratado de Nutrición Tomo II: Composición y calidad nutritiva de los alimentos*. 2a edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana.
- Aranceta, J. y Sierra, L., 2016. *Guía de alimentos funcionales*. [En línea] (Actualizado en enero de 2016). Disponible en: http://www.fesnad.org/resources/files/Publicaciones/guia_alimentos_funcionales.pdf [Último acceso el 10 de abril de 2017].
- Ariel, M., 2005. *Nuevos métodos para la determinación de isoflavonas en soja y alimentos derivados*. Tesis Doctoral de Química. Departamento de Química Analítica, Universidad de Cádiz. España.
- Asociación Mexicana de Alimentos de Soya, 2017. *Nutrición y salud*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <https://www.soyamex.org/nutricin-y-salud> [Último acceso el 30 de abril de 2017].
- Astor, P., 1997. Food carotenoids and cancer prevention: An overview of current research. *Trends in Food Science & Technology*, 1 (8), 406-413.
- Ávalos, A. y Pérez, E., 2009. Metabolismo secundario de plantas. *Serie Fisiología Vegetal*, 2 (3), 119-145.
- Avello, M. y Suwalsky, M., 2006. Radicales libres, antioxidantes naturales y mecanismos de protección. *Atenea (Concepción)*, 494 (1), 161-172.

- Bajkacz, S. y Adamek, J., 2017. Evaluation of new natural deep eutectic solvents for the extraction of isoflavones from soy products. *Talanta*, 168 (1), 329-335.
- Baker, W. y Robinson R., 1925. Eighteen different isoflavones are known to occur in plants either in the free state or as glycosides; 5:7-dihydroxy-4'-methoxyisoflavone (I) (biochanin-A) may be taken as a typical example. *Journal of the Chemical Society*, 127 (1), 1981-1986.
- Bennetau-Pelissero, C., 2017. Positive or negative effects of isoflavones: Toward the end of a controversy. *Letter to the Editor/Food Chemistry*, 225 (1), 293-301.
- Bibiloni, MM. y Tur, J., 2016. Functional Foods. *Encyclopedia of Food and Health*, 1 (1), 157-161.
- British Nutrition Foundation, 2017. *Functional Foods*. [En línea] (Actualizado en enero de 2017). Disponible en: <https://www.nutrition.org.uk/nutritionscience/foodfacts/functional-foods.html?limit=1&start=3> [Último acceso el 2 de marzo de 2017].
- Camargo, A. y Manucha, W., 2016. Potencial rol protector del óxido nítrico y Hsp70 asociado a alimentos funcionales en la aterosclerosis. *Sociedad Española de arteriosclerosis*, 29 (1), 36-45.
- Cardoso, M., Fretes, D. et al., 2016. The international scenario of patents concerning isoflavones. *Trends in Food Science & Technology*, 49 (1), 85-95.
- Chacko, B., Chandler, R. et al., 2006. Anti-Inflammatory effects of isoflavones are dependent on flow and human endothelial cell PPAR γ . *The Journal of Nutrition*, 137 (2), 351-356.
- Chaves, V., Sarmiento, V. et al., 2011. Effect of estrogen therapy, soy isoflavones, and the combination therapy on the submandibular gland of ovariectomized rats. *Pathology*, 207 (1), 300-305.
- Clarkson, T., Utian, W. et al., 2011. Report of The North American Menopause Society Translational Science Symposium in Chicago, IL. *Menopause*, 18 (7), 732-753.
- Cleanmarine, 2017. *Cleanmarine for women*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.cleanmarine.ie/cleanmarine-feature-products/cleanmariner-krill-oil-for-women-60-caps.html> [Último acceso el 7 de julio de 2017].
- Coordinadora Nacional de Fundaciones Produce, 2003. *Programa estratégico de necesidades de investigación y transferencia de tecnología del estado de Chiapas*. [En línea] (Actualizado en 2003). Disponible en:

<http://www.cofupro.org.mx/cofupro/Publicacion/Archivos/penit54.pdf> [Último acceso el 10 de julio de 2017].

- CODEX ALIMENTARIUS, 1985. *Directrices sobre etiquetado nutricional*: CAC/GL 2-1985. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 1987. *Principios generales para la adición de nutrientes esenciales a los alimentos*: CAC/GL 9-1987. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 1995. *Norma general para los aditivos alimentarios*: CODEX STAN 192-1995. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 1989. *Directrices generales para la utilización de productos proteínicos vegetales en los alimentos*: CAC/GL 4-1989. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 1997. *Directrices para el uso de declaraciones nutricionales y saludables*: CAC/GL 23-1997. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 2004. *Anteproyecto de norma del codex para la salsa de soja*: CX/PFV 04/22/8 Add. 1. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- CODEX ALIMENTARIUS, 2016. *Norma regional para los productos de soja no fermentados*: CODEX STAN 322R-2015. Organización Mundial de la Salud. Roma, Italia.

- COFEPRIS, 2017. *Criterios para la elaboración de las declaraciones de propiedades nutrimentales y saludables en los alimentos y bebidas no alcohólicas*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en:

<http://www.cofepris.gob.mx/Documents/TemasInteres/ProductosServicios/criteriosayb.pdf>

[Último acceso el 4 de octubre de 2017].

- Comité Nacional Sistema-Producto, 2016. *Soya, situación actual, mundial y nacional (Primera parte)*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en:

http://www.oleaginosas.org/art_338.shtml [Último acceso el 9 de julio de 2017].

- Crecente, J., 2009. *Síntesis orgánica asistida por microondas*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela.

- Danone, 2017. *Savia*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <https://www.alimentasonrisas.es/es/savia> [Último acceso el 8 de julio de 2017].

- De Luna, A., 2006. Valor nutritivo de la proteína de soja. *Investigación y ciencia*, 36 (1), 29-34.

- DOF, 2010. *Norma Oficial Mexicana NOM-051-SCFI/SSA1-2010*: Especificaciones generales de etiquetado para alimentos y bebidas no alcohólicas preenvasados-Información comercial y sanitaria. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, México.
- DOF, 2012. *Norma Oficial Mexicana NOM-043-SSA2-2012*: Servicios básicos de salud. Promoción y educación para la salud en materia alimentaria. Criterios para brindar orientación. Diario Oficial de la Federación. Ciudad de México, México.
- Dowling, S., Regan, F. y Hughes, H., 2010. The characterisation of structural and antioxidant properties of isoflavone metal chelates. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 104 (1), 1091-1098.
- Drago, M., 2007. Flavonoides recombinantes de relevancia farmacéutica. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 38 (4), 42-47.
- DuPont, 2013. *Alta conciencia de los beneficios de la proteína en consumidores de nutrición deportiva en México*. [En línea] (Actualizado el 3 de mayo de 2013). Disponible en: <http://www.dupont.mx/corporate-functions/media/press-releases/alta-conciencia-de-los-beneficios-de-la-proteina-en-consumidores.html> [Último acceso el 8 de julio de 2017].
- Dutta, S. y Khanna, A., 2016. Aglycone rich extracts of phytoestrogens cause ROS-mediated DNA damage in breast carcinoma cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 84 (1) 1513-1523.
- EFSA, 2015. Risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA Journal*, 13(10), 4246.
- El Universal, 2016. *¿Alimentos funcionales?*. [En línea] (Actualizado el 11 de mayo de 2016). Disponible en: <http://www.eluniversal.com.mx/blogs/sol-sigal/2016/05/11/alimentos-funcionales> [Último acceso el 13 de abril de 2017].
- ENSA, 2015. ENSA Statement on EFSA risk assessment of isoflavones supplements. [En línea] (Actualizado en 2015). Disponible en: <http://www.ensa-eu.org/wp-content/uploads/2015/10/221014-ENSA-Statement-on-Isoflavones.pdf> [Último acceso el 17 de agosto de 2017].
- Essig, F., 2016. *Parathyroid Physiology*. [En línea] (Actualizado el 7 de septiembre de 2016). Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/874690-overview> [Último acceso el 13 de junio de 2017].

- EUFIC, 2006. *Functional Foods*. [En línea] (Actualizado el 8 de junio de 2006). Disponible en: <http://www.eufic.org/en/food-production/article/functional-foods> [Último acceso el 12 de marzo de 2017].
- Examine, 2017. *Soy isoflavones*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <https://examine.com/supplements/soy-isoflavones/> [Último acceso el 17 de junio de 2017].
- FAO, 1989. *Norma para productos proteínicos de soja*: CODEX STAN 175-1989. Food and Agriculture Organization of the United Nations. Roma, Italia.
- FAO, 2005. *Directrices para complementos alimentarios de vitaminas y/o minerales CAC/GL 55*: Food and Agriculture Organization of the United Nations. Roma, Italia.
- FEDNA (Fundación Española para el Desarrollo de la Nutrición Animal), 2017. *Ingredientes para piensos*. [En línea] (Actualizado en enero de 2016). Disponible en: http://www.fundacionfedna.org/ingredientes_para_pensos/concentrado-de-prote%C3%ADna-de-soja-fermentaci%C3%B3n [Último acceso el 20 de mayo de 2017].
- Fernandez-Lopez, A., Lamothe, V. et al., 2017. Removing isoflavones from modern soyfood: Why and how? *Food Chemistry*, 210 (1), 286-294.
- Flavia, 2017. *¿Qué son las Isoflavonas?* [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.flaviamenopausia.com/isoflavonas-dosis> [Último acceso el 17 de junio de 2017].
- Ford, A. y Dahl, W., 2012. *Functional Foods*. [En línea] (Actualizado en julio de 2016). Disponible en: <http://edis.ifas.ufl.edu/fs210> [Último acceso el 1 de mayo de 2017].
- Foth, M. y Nawroth, F., 2005. Effect of phytoestrogens on the endometrium? *Fertility and Sterility*, 83 (1), 256-257.
- Fuentes, L., Acevedo, D. y Gelvez, V., 2015. Functional foods: Impact and challenges for development and welfare society colombian. *Biotecnología en el Sector Agropecuario y Agroindustrial*, 13 (2), 140-149.
- Future Market Insights, 2017. *Soy Isoflavones Market: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment 2017-2027*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.futuremarketinsights.com/reports/soy-isoflavones-market> [Último acceso el 1 de julio de 2017].
- García, A., Cárdenas, L. et al., 2010. Hiperplasia endometrial: Análisis de serie de casos diagnosticados en biopsia endometrial. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 75 (3), 146-152.

- González, M., Betancourt, M. y Ortiz, R., 2000. Daño oxidativo y antioxidantes. *Bioquímica*, 25 (1), 3-9.
- Grand View Research, 2016. *Isoflavones Market Analysis By Sources (Soybeans), By Application (Food & Beverages, Nutraceutical, Cosmetics), By Regions (North America, APAC, Europe, CSA, MEA), Competitive Strategies And Segment Forecasts, 2014 - 2025*. [En línea] (Actualizado en diciembre de 2016). Disponible en: <http://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/isoflavones-market> [Último acceso el 1 de julio de 2017].
- Hammond, J. y Billy, R., 2013. *Carotenoids*. [En línea] (Actualizado en junio de 2013). Disponible en: <http://advances.nutrition.org/content/4/4/474.full> [Último acceso el 8 de abril de 2017].
- Harlan, L., Abrams, J. et al., 2002. Adjuvant therapy for breast cancer: practice patterns of community physicians. *Journal of Clinical Oncology*, 20 (7), 1809-1817.
- Haya, J. et al., 2002. Phytoestrogens: basic knowledge and clinical utility. *Tokio Gynecology Practice*, 61 (663), 337-363.
- HerbResearch, 2009. *Current status of the isoflavone debate*. [En línea] (Actualizado en 2014). Disponible en: <http://www.herbresearch.de/en/plants-constituents/282-current-status-of-the-isoflavone-debate> [Último acceso el 31 de mayo de 2017].
- Hishino, Y., Miyaura, N. y Suzuki, A. 1988. Novel synthesis of isoflavones by the palladium-catalyzed cross-coupling reaction of 3-bromochromones with arylboronic acids or its esters. *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, 61 (1), 3008-3010.
- ILSI, 2017. *The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe*. [En línea] (Actualizado en enero de 2017). Disponible en: <http://ilsi.eu/fufose/> [Último acceso el 9 de abril de 2017].
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía, INEGI, 2014. *Sistema de consulta de información de geoestadística y agropecuaria*. [En línea] (Actualizado en 2014). Disponible en: <http://gaia.inegi.org.mx/sciga/viewer.html> [Último acceso el 30 de mayo de 2017].
- International Food Information, 2016. *Functional Foods*. [En línea] (Actualizado en febrero de 2016). Disponible en: <http://www.foodinsight.org/Content/3842/Final%20Functional%20Foods%20Background.pdf> [Último acceso el 12 de abril de 2017].

- Islam, M., Bekele, R. et al., 2015. Deconjugation of soy isoflavone glucuronides needed for estrogenic activity. *Toxicology in vitro*, 29 (1), 706-715.
- Jackson, C., Dini, J. et al., 2002. Effects of processing on the content and composition of isoflavones during manufacturing of soy beverage and tofu. *Process Biochemistry*, 37 (1), 1117-1123.
- Jain, A., Lal, P. y Seshadri, T., 1969. Synthesis of 3'-Hydroxyformononetin. *Indian Journal of Chemistry*, 7 (1), 305-306.
- Jeong, H. y Yhung, M., 2017. One step salting-out assisted liquid-liquid extraction followed by UHPLC-ESI-MS/MS for the analysis of isoflavones in soy milk. *Food Chemistry*, 229 (1), 797-804.
- Jordan, K., 2016. *Medicinal Chemistry-Understanding drug metabolism*. [En línea] (Actualizado en marzo de 2016). Disponible en: <http://pharmafactz.com/medicinal-chemistry-understanding-drug-metabolism/> [Último acceso el 12 de mayo de 2017].
- Kaur, N. y Pal-Singh, D., 2017. Deciphering the consumer behaviour facets of functional foods: A literature review. *Appetite*, 112 (1), 167-187.
- Kinoshita, T., Ichinose, K. y Sankawa, U. 1990. One-step conversion of flavanones into isoflavones: a new facile biomimetic synthesis of isoflavones. *Tetrahedron Letters*, 31 (1), 7355-7356.
- Knight, D. y Eden, J., 1996. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstetrics & Gynecology*, 87 (5), 897-904.
- Kocjan, R., Strzemeski, M. et al., 2011. Phytoestrogens, classification, occurrence and significance in the prevention and treatment of osteoporosis. *Annales*, 24 (1), 195-203.
- Leclercq, G. y Jacquot, Y., 2014. Interactions of isoflavones and other plant derived estrogens with estrogenreceptors for prevention and treatment of breast cancer- Considerationsconcerning related efficacy and safety. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 139 (1), 237-244.
- Lenis, Y., Gutiérrez, M. y Tarazona, A., 2010. Efectos de los Fitoestrógenos en la Reproducción Animal. *Revista de la Facultad Nacional Agropecuaria*, 63 (2), 5555-5565.
- Linio, 2017. *Leche de soya con isoflavonas*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <https://www.linio.com.mx/p/leche-de-soya-con-isoflavonas-300-g-n4h5mw> [Último acceso el 6 de julio de 2017].

- Lobo, B., Phatak, A. y Chandra, N., 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosy Reviews*, 4 (8), 118-126.
- Ludueña, B., Mastandrea, C., et al., 2007. Isoflavonas en soja, contenido de daidzeína y genisteína y su importancia biológica. *Bioquímica y patología clínica*, 71 (1), 54-66.
- Marais, J., Ferreira, D. y Slade, D. 2005. Stereoselective synthesis of monomeric flavonoids *Phytochemistry*, 66 (1), 2145-2176.
- Marini, H., Bitto, A. et al., 2008. Breast Safety and efficacy of genistein aglycone for post-menopausal bone loss: A follow-up study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93 (12), 7487-7496.
- Marks, K., Hartman, T. et al., 2017. Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort. *Environmental Research*, 155 (1), 287-293.
- Meléndez, L., González, C. y Álvarez, C., 2013. Los funcionales a examen: ¿alimentos al servicio de la salud o nuevo negocio para la industria alimentaria?. *Atención primaria*, 45 (6), 287-289.
- MHLW, 2017. *Food for Specified Health Uses*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.mhlw.go.jp/english/topics/foodsafety/fhc/02.html> [Último acceso el 12 de julio de 2017].
- Messina, M., 2008. The endometrial effects of isoflavones: a discussion paper. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 14 (3), 212-214.
- Messina, M. y Badger, T., 2017. Health effects of isoflavones misrepresented. *Letter to the Editor/Food Chemistry*, 225 (1), 289-292.
- Moller, D., 2015. *The effect of processing and formulation on the bioavailability of isoflavones from red clover*. Tesis de Maestría. Departamento de Ciencia de los Alimentos, Universidad de Aarhus. Dinamarca.
- Nakae, 2017. *Soybean cocoa powder*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: http://item.rakuten.co.jp/cancan/4902402688052/s-id=xb_shop_001 [Último acceso el 6 de julio de 2017].
- National Center for Complementary and Integrative Health, 2016. Soy. [En línea] (Actualizado el 1 de diciembre de 2016). Disponible en: <https://nccih.nih.gov/health/soy/ataglance.htm> [Último acceso el 3 de junio de 2017].

- National Women's Health Network, 2015. *Herbs and Phytoestrogens*. [En línea] (Actualizado en marzo de 2015). Disponible en: <https://www.nwhn.org/herbs-and-phytoestrogens/> [Último acceso el 2 de mayo de 2017].
- Nemitz, M., Argenta, D. et al., 2016. The international scenario of patents concerning isoflavones. *Trends in Food Science & Technology*, 49 (1), 85-95.
- Nimse, S. y Pal, D., 2015. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *Royal Society of Chemistry*, 5 (1), 27986-28006.
- Noncenbao, 2017. *Plant Extract & Relevant Products*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.noncenbao.com/goods/252170.html> [Último acceso el 5 de julio de 2017].
- NTR periodismo crítico, 2016. *México, el mayor consumidor de soya en América Latina*. [En línea] (Actualizado el 20 de septiembre de 2016). Disponible en: <http://ntrzacatecas.com/2016/09/20/mexico-el-mayor-consumidor-de-soya-en-america-latina/> [Último acceso el 31 de mayo de 2017].
- NutraBio, 2017. *Soy Protein Isolate*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.nutrabio.com/Products/soy-protein-isolate.html> [Último acceso el 6 de julio de 2017].
- Olmedo, R., 2013. *El cultivo de la soya en México - Actualidad y perspectivas*. [En línea] (Actualizado en 2013). Disponible en: http://www.academia.edu/13727120/La_producci%C3%B3n_de_soya_en_M%C3%A9xico [Último acceso el 13 de agosto de 2017].
- Paguette, L. y Stucki, H. 1966. A New General Approach to the Synthesis of Oxygen-Containing Heterocycles by Virtue of Hydroxyl Neighboring Group Participation. The Condensation of Enamines with Salicylaldehydes. *Journal of Organic Chemistry*, 31 (1), 1232-1235.
- Panasencko, A., Polyanska, N. y Starkov, S., 1994. Generation of BF₂ chelates due to resorcinol and 4-cyclohexylresorcin acylation by carboxylic-acids in the presence of BF₃ etherate. *Zhurnal Obshchei Khimii*, 64 (1), 673-676.
- Patisaul, H. y Jefferson, W., 2010. The pros and cons of phytoestrogens. *Front Neuroendocrinol*, 31 (4), 400-419.
- Prakash, O., Palaja, S., Goyal, S. et al., 1990. 1,2-Aryl Shift in the Hypervalent Iodine Oxidation of Flavanones: A New Useful Synthesis of Isoflavones. *Synlett*, 6 (1), 337-338.

- Preedy, V., 2013. *Isoflavones Chemistry, Analysis, Function and Effects*. 5a edición. Croydon: Royal Society of Chemistry.
- Puleva, 2017. *Puleva Calcio con Isoflavonas de Soja*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <https://www.lechepuleva.es/productos/puleva-calcio-isoflavonas-soja> [Último acceso el 4 de julio de 2017].
- Qiang, M., Kuhn, G. et al., 2001. Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. *European Journal of Nutrition*, 40 (4), 135-146.
- Quiñones, M., Miguel, M. y Alexandre, A., 2012. Los polifenoles, compuestos de origen natural con efectos saludables sobre el sistema cardiovascular. *Nutrición Hospitalaria*, 27 (1), 76-89.
- Rakoff, S., 2007. Why Cancer and Inflammation? *Yale Journal of Biology and Medicine*, 79 (3-4), 123-130.
- Rakuten, 2017. *Natto powder*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: https://global.rakuten.com/en/store/has/item/f_stick50/ [Último acceso el 6 de julio de 2017].
- Sathyapalan, T., Manuchehri, A. et al., 2011. The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: a randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(5), 1442-1449.
- Setchell, K., 2000. Absorption and metabolism of soy isoflavones-from food to dietary supplements and adults to infants. *The Journal of Nutrition*, 130 (3), 654-655.
- Shemy, H., 2013. Soybean and Isoflavones - From Farm to Fork **En:** M. Mozeika, G. Bernardes y A. Casañas eds. *Soybean: Bio-Active Compounds*. Rikeja: Intech, 185-186.
- Singh, O., Garg, C. y Kapoor, R., 1990. Oxidative 1, 2-aryl rearrangement in flavanones using thallium (III) p-tolylsulphonate (TTS) A new useful route to isoflavones. *Tetrahedron Letters*, 31 (1), 2747-2750.
- Sirotkin, A. y Harrath, A., 2014. Phytoestrogens and their effects. *European Journal of Pharmacology*, 741 (1), 230-236.
- Sistema de información arancelaria vía internet SIAVI, 2017. *Importaciones*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: <http://www.economia-snci.gob.mx/> [Último acceso el 13 de agosto de 2017].

- SKK, 2017. *Black bean tea*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: http://item.rakuten.co.jp/sugiyamaen/10000073/s-id=xb_shop_001 [Último acceso el 6 de julio de 2017].
- Sociedad Española de Hipertensión, 2000. *Nebivolol, óxido nítrico e hipertensión*. [En línea] (Actualizado el 7 de marzo de 2000). Disponible en: https://www.menarini.es/images/fondodocumentales/NO_seh_lilha.pdf [Último acceso el 14 de junio de 2017].
- Soidinsalo, O., 2007. *Synthesis of Isoflavone Conjugates*. Tesis. Departamento de Química Orgánica, Universidad de Helsinki. Finlandia.
- Soni, M., White, L. et al., 2016. Phytoestrogen consumption and risk for cognitive decline and dementia: With consideration of thyroid status and other possible mediators. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 160 (1) 67-77.
- Spoerri, P. y DuBois, A., 1949. The hoesch synthesis. *Organic Reactions*, 5 (1), 387-412.
- Statista, 2017. *Soy Food Products Industry - Statistics & Facts*. [En línea] (Actualizado en 2016). Disponible en: <https://www.statista.com/topics/2218/soy-food-products-industry-statistics-and-facts/> [Último acceso el 31 de mayo de 2017].
- Szymczak, G., Wójciak, M. et al., 2017. Evaluation of isoflavone content and antioxidant activity of selected soy taxa. *Journal of Food Composition and Analysis*, 57 (1), 40-48.
- Unfer, V., Casini, M. et al., 2004. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertility and Sterility*, 82 (1), 145-148.
- United Soybean Board, 2017. *Soy's role in health & nutrition*. [En línea] (Actualizado en 2016). Disponible en: <http://www.soyconnection.com/health-nutrition> [Último acceso el 2 de junio de 2017].
- United States Department of Agriculture, 2015. *Food Composition Databases*. [En línea] (Actualizado en mayo de 2016). Disponible en: <https://ndb.nal.usda.gov/ndb/> [Último acceso el 30 de mayo de 2017].
- United States Department of Agriculture, 2009. *Global Agricultural Information Network*. [En línea] (Actualizado el 5 de agosto 2009). Disponible en: <https://gain.fas.usda.gov/Recent%20GAIN%20Publications/The%20Mexican%20Market%20for%20Soy%20Beverages%20Mexico%20ATO%20Mexico%205-8-2009.pdf> [Último acceso el 10 de julio de 2017].

- United States Soybean Export Council, USSEC, 2016. *Human Consumption*. [En línea] (Actualizado en 2016). Disponible en: <https://ussec.org/resource-category/soy-foods/> [Último acceso el 30 de mayo de 2017].
- Valladares, L. et al., 2012. Isoflavonas de soya y salud humana: cáncer de mama y sincronización de la pubertad. *Revista médica de Chile*, 140 (4), 512-516.
- Valdés, S. y Ruiz, M., 2009. *Legislación y declaraciones nutrimentales en alimentos funcionales*. [En línea] (Actualizado en junio de 2009). Disponible en: <http://www.alimentacion.enfasis.com/notas/12595-legislacion-y-declaraciones-nutrimentales-alimentos-funcionales> [Último acceso el 3 de mayo de 2017].
- Van Daele, C., 2012. *Effects of Isoflavones on Estrogen Receptor Mediated Estrogenicity and Aromatase Activity*. Tesis. Universidad de Utrecht, Holanda.
- VetriScience, 2017. *Canine products*. [En línea] (Actualizado en 2017). Disponible en: https://www.vetriscience.com/index.php?l=product_detail&p=900600060 [Último acceso el 4 de julio de 2017].
- Vieira da Silva, B., Barreira, J. et al., 2016. Natural phytochemicals and probiotics as bioactive ingredients for functional foods: Extraction, biochemistry and protected-delivery technologies. *Trends in Food Science & Technology*, 50 (1), 144-158.
- Wang, C., 2004. Effects of processing on soy isoflavones. *Inform*, 15 (1), 13-15.
- Wood, A., Riggs, B. y Hartmann, L., 2003. Selective estrogen-receptor modulators-mechanisms of action and application to clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 348 (7), 618-629.
- Wu, A., Yu, M. et al., 2008. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British Journal of Cancer*, 98 (1), 9-14.
- Yildiz, F., 2005. *Phytoestrogens in functional foods*. Boca Ratón: CRC Press.
- Yu, J., Bi, X. et al., 2016. Isoflavones: Anti-Inflammatory Benefit and Possible Caveats. *Nutrients*, 8 (1), 361.