



Universidad de Valladolid

“Antinutrientes de la soja”

Trabajo de Fin de Grado en Nutrición Humana y Dietética

Autor: Fernando Enrique Rosón

Tutor: Dr. Tomás Girbés Juan

Curso 2016-2017

Resumen

El consumo de la soja está muy extendido actualmente por todo el mundo. Por ello es necesario conocer los efectos que tiene este producto y sus derivados sobre la salud. Se estudiaron los principales antinutrientes que se encuentran en la composición de la soja: los inhibidores de proteasas (inhibidores de Kunitz y Bowman-Birk), inhibidores de amilasa, inhibidores de lipasa y ácido fítico. Estos antinutrientes condicionan la digestión y la absorción de los alimentos, y se han relacionado históricamente con varias enfermedades. Sin embargo en algunos casos, como el inhibidor de Bowman-Birk, se han identificado posibles beneficios para enfermedades como el cáncer y se buscan posibles utilidades farmacológicas. El conocimiento de estos elementos por parte de la industria está condicionando las técnicas empleadas para producir derivados de la soja con mayor calidad. Se busca cómo reducir el contenido de antinutrientes sin disminuir otros componentes beneficiosos como las isoflavonas o la lunasina. Podemos concluir que el consumo moderado de soja es seguro en personas sanas.

Palabras clave: soja, antinutrientes, inhibidores, Bowman-Birk, derivados de la soja

Índice de contenido

Introducción.....	1
Revisión bibliográfica.....	3
Composición nutricional.....	5
Isoflavonas.....	6
Efectos sobre la salud.....	7
Inhibidor de Kunitz.....	14
Inhibidores de Bowman-Birk.....	15
Inhibidor de la α -amilasa.....	17
Inhibidor de la lipasa pancreática.....	17
Ácido fítico.....	19
Lunasina.....	20
Aplicaciones tecnológicas.....	21
Conclusiones.....	25
Bibliografía.....	26

Introducción

La soja (*Glycina max*) es una legumbre perteneciente a la familia de las *Papilionáceas* originaria del norte y centro de China, donde las consideraban una de las cinco semillas sagradas junto con el arroz, la cebada, el trigo y el mijo. Durante la dinastía Chou (1134-248 a.C.) se empezó a consumir en forma fermentada, generando los primeros derivados de la soja. Actualmente, la soja y sus derivados son productos con un elevado consumo a nivel mundial, y se han convertido en el producto estrella de la dieta de los vegetarianos. Esto se debe en primer lugar a la gran variabilidad de formas que puede adoptar para utilizarse en la cocina, y en segundo lugar a su composición nutricional.

Los antinutrientes son componentes biológicos activos que interfieren en el correcto funcionamiento del organismo. En la soja se encuentran varios de forma natural, entre los que destacan:

- **Inhibidores de enzimas:** son los antinutrientes con más casos descritos y abarcan todas las sustancias presentes que inhiben la acción de enzimas, tales como la tripsina y la amilasa. Su acción provoca una mala digestión de proteínas y almidón, déficit de crecimiento y alteraciones con la absorción de micronutrientes, tales como la vitamina B₁₂ y algunos minerales.
- **Ácido fítico:** sustancia presente en la soja y otros vegetales. Bloquea la asimilación de minerales clave, y a su vez bloquea la absorción de yodo por el tiroides, impidiendo el correcto funcionamiento del mismo y acarreado alteraciones de origen endocrino.
- **Lectinas:** provocan la agregación de los glóbulos rojos en el intestino, reduciendo la fijación de oxígeno, deprimiendo el crecimiento, generando coágulos sanguíneos y reduciendo la absorción de nutrientes.
- **Oligosacáridos:** la soja tiene un elevado contenido en oligosacáridos no digeribles, como la estaquiosa y la rafinosa. Al llegar al colon se fermentan y actúan como factores de flatulencia.

Estudiar el efecto del consumo de soja entre la población resulta de interés, porque aunque su consumo en los países asiáticos es muy elevado históricamente, el consumo de productos realizados a partir de soja están en auge en los países occidentales.

Este aumento de consumo genera un mayor interés sobre como la soja y productos derivados afectan a la salud y sobre la seguridad de su consumo en personas con diferentes patologías. Por ello en este trabajo tendremos como objetivo mostrar la naturaleza y efectos de los principales antinutrientes de la soja, para poder comprender mejor su efecto sobre la salud de las personas.

Revisión bibliográfica

Para realizar la revisión bibliográfica, realizamos una búsqueda en Pubmed de todos los artículos y revisiones del tema a estudiar durante los últimos 10 años y poder valorar así el interés en el estudio de los efectos de la soja y sus distintos componentes sobre la salud.

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica en la base de datos Pubmed (3/06/17)

Términos buscados	N° total de artículos			N° de revisiones bibliográficas		
	Totales	10 años	5 años	Totales	10 años	5 años
Soybean	41308	16048	9178	1681	706	394
Soy milk	2560	1223	638	275	129	78
Soybean health	3277	1908	1170	423	213	105
Soybean isoflavones	2992	1444	673	384	157	67
Soybean inhibitors	3779	775	375	171	39	25
Trypsin inhibitor	36411	5934	2741	1786	414	187
Trypsin inhibitor soybean	3202	384	176	97	9	6
Bowman-Birk inhibitor	693	166	81	49	13	8
Kunitz inhibitor	2115	560	294	102	30	12
Amylase inhibitor	2099	573	313	44	18	12
Amylase inhibitor soybean	105	13	7	3	1	1
Lipase inhibitor	2376	1004	605	172	64	40
Lipase inhibitor soybean	21	5	3	1	1	0
Phytic acid	3630	1252	725	241	89	67
Phytic acid soybean	304	107	61	20	6	6
Lectin soybean	1597	220	111	36	4	4
Lunasin	95	81	45	12	10	8

La soja se viene estudiando desde 1926, y su estudio sigue siendo relevante a día de hoy, ya que en los últimos cinco y diez años no ha disminuido la cantidad de trabajos realizados. Sobretudo se siguen realizando estudios y revisiones sobre los efectos del consumo de la soja sobre la salud. También hay numerosos estudios sobre la bebida conocida como leche de soja, debido a los cambios de propiedades que sufre en su elaboración, y sobre las isoflavonas de la soja, que tienen numerosas propiedades y se está estudiando su efecto en diferentes patologías.

De los inhibidores de enzimas de la soja, la mayoría de los estudios se centran en los inhibidores de tripsina (inhibidor de Kunitz y de Bowman-Birk), en los que se estudia su funcionamiento y sus posibles aplicaciones. Hay menos información sobre los inhibidores de amilasa y lipasa pancreática, lo que nos indica que, sobretodo en el caso de la lipasa, el efecto inhibitorio o bien no resulta de interés, o no tiene demasiada repercusión sobre la salud.

El interés por el ácido fítico y la lectina ha disminuido en los últimos 10 años, en comparación con la cantidad de estudios anteriores. Sin embargo las revisiones realizadas sobre este tema se han reiniciado en los últimos cinco años. Los estudios sobre la lunasina son la mayoría muy recientes y constituyen uno de los nuevos componentes de la soja sobre los que se está estudiando.

Composición nutricional

La soja tiene un mayor contenido en lípidos y proteínas que las demás legumbres y menos hidratos de carbono.

Proteínas: además de tener un elevado contenido (entre un 30-42% del valor calórico total), la proteína de la soja es de alto valor biológico, comparable al de la proteína de origen animal. La digestibilidad de la proteína tanto de la legumbre como de los productos derivados de la misma es adecuada, aunque se observan variaciones entre ellos en función del contenido de fibra o de ácido fítico. La OMS publicó en el año 2001, tal y como se indica en el libro de Ride (2006) que la soja contiene todos los aminoácidos esenciales y en cantidad suficiente para cumplir con los requerimientos humanos, pese a que los alimentos de origen vegetal son pobres en aminoácidos azufrados.

Hidratos de carbono: el tener menos hidratos de carbono que otras legumbres, hace que los alimentos obtenidos a partir de soja presenten ventajas para los diabéticos. Además, gran parte de los hidratos de carbono se encuentran en forma de oligosacáridos, sobre todo en forma de estaquiosa, que son prebióticos que no se digieren del todo y llegan al colon, donde fermentan y estimulan el crecimiento de la flora bacteriana saludable. En muchos derivados de la soja (tofu, tempeh, etc.) el contenido de oligosacáridos se ha reducido o eliminado.

Lípidos: tiene un elevado contenido en ácidos grasos polinsaturados (AGP), y tiene ácidos grasos ω -6 (ácido linoleico) y ω -3 (ácido α -linoleico), por lo que la soja es una buena fuente de ácidos grasos esenciales. Sin embargo la relación ω -6/ ω -3 es de media de 8:1, que está por encima del rango recomendado. Según Simopoulos (2008), este rango se encontraría entre una relación 1:1 y una relación 5:1.

Vitaminas y minerales: el contenido en vitaminas y minerales de la soja y sus derivados es muy variable en función del lugar y las condiciones en las que se ha cultivado y del método de elaboración empleado. Posee un elevado contenido de potasio, que debe tenerse en cuenta en ciertas patologías como la insuficiencia renal. Tiene un elevado contenido en calcio y hierro, que se absorben bien pese al contenido en oxalato y ácido fítico de la soja, que interfieren en la absorción de estos minerales. De hecho las bebidas de soja tienen una absorción de calcio bastante similar a la de la leche de vaca, sobre todo si está enriquecida con carbonato de calcio o fosfato tricálcico. La absorción de hierro es buena debido a que la mayoría se encuentra en forma de ferritina. Además la absorción es mayor en aquellas personas con déficit en las reservas de hierro.

Isoflavonas

La soja tiene un elevado contenido en isoflavonas, un fitoquímico perteneciente al grupo de los flavonoides, que en algunos productos derivados de la soja, como la proteína de soja, debido al método de elaboración empleado, están ausentes. En los países asiáticos, donde está más expandido el consumo de la soja, hay un mayor contenido de isoflavonas en la dieta, lo que se ha relacionado con una disminución en la aparición de enfermedades crónicas entre su población.

Las isoflavonas de la soja se encuentran en forma de glicósidos (genistina, daidzina y glicitina), mientras que en los productos fermentados, debido a la hidrólisis sufrida se encuentran en forma de agliconas. No hay un consenso sobre cual de las formas se absorbe mejor. Sin embargo cabe resaltar que solo el 25% de la población no asiática y sólo un 50 % de la población asiática poseen la bacteria intestinal que metaboliza la daidzina a equol. Esta transformación se ha relacionado con una disminución de los sofocos de la menopausia. Esta en debate si este efecto se debe a la presencia de equol o a la capacidad del organismo de producirlo. Los roedores y primates son capaces de producir grandes cantidades de equol a partir de daidzina, lo que constituye una diferencia importante con el metabolismo de los humanos (Messina, 2016).

Las isoflavonas tienen una estructura similar a la de los estrógenos, por lo que se puede unir a sus receptores tanto α como β , aunque con una unión más débil que las hormonas. Las isoflavonas se unen preferentemente al receptor β (Er β), lo que es relevante, ya que cada receptor tiene una distribución en tejidos distinta y efectos fisiológicos diferentes. Por ello pueden tener efectos similares al de los estrógenos o efectos antagónicos, y por ello las isoflavonas han sido utilizado por la industria farmacéutica para elaborar fármacos para el tratamiento de cáncer de mama o de la osteoporosis. No se ha demostrado que el consumo de isoflavonas en la dieta tenga efecto sobre el sistema inmune.

Aunque las isoflavonas sean conocidas como fitoestrógenos, no tienen la misma función que los estrógenos, y no estimulan la maduración vaginal ni aumentan la proteína C reactiva.

Existe cierta controversia sobre los efectos secundarios que pueden provocar las isoflavonas, sobre todo en grupos de población como mujeres postmenopáusicas o neonatos, aunque la EFSA (European Food Safety Authority) concluyó en 2015 que no tenían efecto sobre el tiroides, el útero o las mamas (EFSA, 2015)

Efectos sobre la salud

Durante los últimos años se han descrito numerosos efectos de la soja sobre la salud, sobre todo sobre la prevención de enfermedades crónicas. Hay que tener en cuenta, que los resultados de los estudios realizados *in vitro* o en animales no nos aportan información realista del efecto de la soja sobre las personas, ya que las condiciones *in vitro* no se pueden comparar con la de un ser vivo, y existen diferencias fisiológicas relevantes con animales, como el metabolismo de las isoflavones en roedores y primates. Del mismo modo hay que tener en cuenta que el efecto de un componente concreto no será el mismo que el del alimento íntegro. Con el fin de aportar información de la mayor actualidad posible sobre los efectos descritos para la salud de la soja, nos basaremos en la revisión bibliográfica de Messina M. publicada en noviembre de 2016 (Messina, 2016):

Efecto sobre enfermedades cardiovasculares: las enfermedades cardiovasculares son responsables de más del 20 % de las muertes del mundo, lo que supone una de las principales causas de mortalidad. La soja puede modificar ciertos factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares (ECV):

- Cantidad de lípidos: en 1967 se describió por primera vez el efecto hipocolesterolémico de la soja, que produce la disminución del LDL, uno de los principales factores de riesgo frente a las enfermedades cardiovasculares, entre un 4-6 %. Se produce una mayor disminución en personas con hipercolesterolemia que con niveles normales de colesterol. No se sabe el mecanismo por el que disminuye el LDL, pero en estudios actuales, como el de Lammi et al. (2015) se ha sugerido que la digestión de la proteína de soja aumenta la función de los receptores hepáticos de LDL.

Sin embargo, este efecto se ha estudiado principalmente con el consumo de proteína de soja, y se desconoce el efecto de los derivados de la soja. Otro factor a tener en cuenta es que algunos estudios no obtuvieron resultados significativos al valorar este efecto.

También se ha descrito que el consumo de proteína de soja aumenta moderadamente las HDL y disminuye en torno al 5% los triglicéridos, lo que supone una disminución del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares.

- Tensión arterial: una reducción de la tensión arterial supone un menor riesgo de sufrir infartos y enfermedades cardiovasculares. Se ha descrito en varios estudios que la proteína de soja tiene efecto hipotensivo. En la mayoría de los casos, la capacidad de

reducir la tensión arterial era moderada. Se desconoce el mecanismo por el que se produce este efecto, pero se ha observado también en personas que siguen dietas hiperproteicas.

- *Función endotelial:* el consumo de proteína de soja se ha relacionado con una mejoría de la función endotelial en mujeres postmenopáusicas, pero sólo en aquellas que inicialmente tenían dañada la función endotelial. Esto supone una disminución del riesgo de sufrir ECV.
- *Rigidez arterial:* una elevada rigidez arterial está relacionada con el desarrollo de ECV. El consumo de isoflavonas se ha relacionado con una disminución de la rigidez arterial en la revisión sistemática realizada por Pase et al. (2015).
- *Proteína C Reactiva (PCR):* indicador de inflamación considerado como factor de riesgo de las ECV. En el meta-análisis realizado por Dong et al. (2011) se describió una pequeña reducción no significativa de PCR en mujeres postmenopáusicas a las que dieron isoflavonas provenientes de la soja. Sin embargo, se observó un mayor efecto reductor en mujeres postmenopáusicas con una PCR superior a 2,2 mg/L, y este resultado si fue significativo. En estudios posteriores se valoró este efecto en personas con distintas patologías (diabetes, hipotiroidismo subclínico, afectación hepática, etc.) empleando distintos derivados de la soja. En varios estudios no se observó relación entre el consumo de la soja y la PCR.

Existen pocos estudios que relacionen directamente el consumo de soja con las enfermedades cardiovasculares. En el meta-análisis realizado por Lou et al. (2016), se analizaron cinco estudios de cohortes y tres de casos y controles, que relacionaban el consumo de soja con la aparición de enfermedades coronarias. Los resultados mostraron que aunque no en todos los estudios se describía esta relación, si habría un efecto protector del consumo de soja frente a enfermedades coronarias en mujeres (Riesgo Relativo $\approx 0,57$), aunque sin resultados en las cohortes masculinas. También se analizaron tres estudios de cohortes y cuatro de casos y controles que relacionaban el consumo de soja con el riesgo de sufrir un infarto, en los que se observó, en mayor o menor medida, una disminución del riesgo.

Efecto sobre la salud ósea: tras la menopausia se produce en las mujeres una disminución de los niveles de estrógenos que provocan la pérdida de la masa ósea, relacionado con un aumento del riesgo de fractura de los huesos. Se ha estudiado el efecto de las isoflavonas de la soja sobre las mujeres postmenopáusicas, debido a que pueden unirse a los receptores de los estrógenos y desencadenar efectos similares. (Taku, 2010)

En dicho estudio se indica que el consumo de soja en mujeres con una disminución en un tercio del riesgo de fractura de hueso. También se ha descrito que el consumo de bebida de soja en mujeres postmenopáusicas reducía significativamente el riesgo de desarrollar osteoporosis, pero que este efecto también estaba presente en la leche de vaca, por lo que puede deberse al contenido en calcio de ambas bebidas y no a las isoflavonas.

Se han descrito efectos beneficiosos de las isoflavonas sobre el recambio óseo y una mejoría de la densidad de masa ósea en mujeres postmenopáusicas. En el estudio de Pawlowski, J.W. et al. (2015) se estudió el efecto del consumo de isoflavonas durante dos meses para valorar la mejoría de la absorción de calcio en el hueso. Los resultados concluyeron que dosis moderadas de las isoflavonas (50-100 mg/día) aumentaba el contenido óseo de calcio de manera más efectiva que dosis más elevadas, con un efecto notable (aproximadamente la mitad que el risedronato, un fármaco utilizado para tratar la osteoporosis).

Los alimentos a base de soja mejoran por tanto la salud ósea, no solo por la presencia de las isoflavonas, sino por su elevado contenido en proteína de alto valor biológico y la presencia de calcio de fácil absorción. Es necesario realizar más investigación para conocer cómo mejoran las isoflavonas estos efectos.

Efecto sobre la función renal: se ha descrito en algunos estudios que el consumo de proteínas de soja en vez de proteínas de origen animal genera menos estrés en el riñón, disminuyendo el riesgo de padecer enfermedades renales, y reduce la tensión y la hiperfiltración glomerular. Sin embargo, un meta-análisis reciente realizado por Zhou et al. (2016), en el que se analizaron ensayos clínicos de pacientes con insuficiencia renal crónica, demostraron que el consumo de soja no está relacionado con la filtración glomerular, pero que sí disminuye significativamente la creatinina y el fosfato en sangre, la inflamación y la proteinuria en los pacientes prediálisis.

Efectos sobre el cáncer de mama: la incidencia de cáncer de mama es menor en los países con un elevado consumo de soja, lo que ha fomentado el estudio del efecto preventivo de las isoflavonas de la soja sobre esta enfermedad. Se ha afirmado que un consumo elevado de soja puede reducir hasta en un tercio el riesgo de cáncer de mama. Sin embargo, parece ser que este efecto protector sólo tiene lugar si el consumo de soja tuvo lugar durante la infancia o la adolescencia, ya que en adultos ni el consumo de proteínas de soja ni de isoflavonas modifican los factores de riesgo de esta enfermedad. Esta hipótesis sobre el consumo temprano de soja está bastante consolidada. (Lee et al., 2009)

El estudio de Baglia et al. (2016), se observó la incidencia de cáncer de mama en más de 70.000 mujeres durante trece años de media. Al dividir a las mujeres en grupos en función de su consumo de soja se observó que consumir gran cantidad de soja durante la infancia y la adolescencia disminuía significativamente el riesgo de tener cáncer de mama. Las que consumieron altas cantidades de soja sólo durante la adolescencia tuvieron unos resultados similares. Sin embargo, un consumo elevado en adultos sólo tenía efecto protector, si en la adolescencia consumieron poca soja, y el efecto observado era menor. El consumo de soja en los países occidentales es bastante menor que el de los países asiáticos, lo que impide obtener resultados significativos.

Existe, sin embargo, controversia sobre el efecto de las isoflavonas sobre los tumores, ya que en ciertos estudios con roedores, las isoflavonas estimulaban el crecimiento de tumores mamarios. Este efecto no se ha observado en todos los estudios de roedores, y no son extrapolables al efecto en humanos, ya que el metabolismo de las isoflavonas es diferente entre ambas especies. Estudios actuales sugieren que las isoflavonas, independientemente de la fuente y de la cantidad ingerida, no provocan efectos negativos sobre el tejido mamario.

Se ha descrito también que el consumo de soja tras el diagnóstico de la enfermedad mejora el pronóstico de las enfermas con cáncer de mama disminuyendo significativamente la recurrencia y la mortalidad. Las principales instituciones afirman sobre cáncer en el mundo, afirman que es seguro el consumo de soja en las pacientes diagnosticadas con cáncer de mama.

Efecto sobre el cáncer de próstata: al igual que con el cáncer de mama, se ha observado que en los países asiáticos, donde hay mayor consumo de soja, hay menor incidencia de cáncer de próstata que en los países occidentales (Haas et al., 2015). En algunos estudios de casos y controles se ha afirmado que el consumo de soja disminuye el riesgo en un 50 %.

Aunque los estudios parecen indicar que el consumo de isoflavonas de soja no producen recidivas y que retarda el aumento de los niveles del antígeno específico de la próstata (Kwan et al., 2010), no se pueden garantizar estos efectos debido a las limitaciones de los estudios.

Efecto sobre el cáncer de endometrio: se ha estudiado si el consumo de isoflavonas de la soja aumenta el riesgo de desarrollar esta enfermedad, ya que las mujeres sometidas a terapia con estrógenos tienen mayor riesgo de desarrollar este cáncer. La EFSA concluyó en 2015 que las isoflavonas carecen de efecto sobre el endometrio, e incluso algunos estudios y revisiones actuales aseguran que este consumo tiene un efecto protector sobre él, aumentando su grosor, o reduciendo el riesgo de aparición de los síntomas de esta enfermedad.

Efecto sobre el cáncer de colon: actualmente se está estudiando el efecto quimioprotector frente a este cáncer de los inhibidores de Bowman-Birk contenidos en la soja y otras legumbres (Clemente et al, 2014).

Efecto sobre los síntomas de la menopausia: se ha estudiado la relación entre el consumo de isoflavonas de la soja y la prevalencia de sofocos entre las mujeres (Avis et al., 2015). Esto se debe a que en los países con elevado consumo de soja hay menor prevalencia de estos síntomas, y que las isoflavonas pueden unirse a los receptores de estrógenos. Estos estudios se realizan desde hace más de veinte años, con resultados inconsistentes. Sin embargo, parece que un consumo de genistina superior a los 18,8 mg supone una disminución en la prevalencia e intensidad de los sofocos mayor que en dosis menores.

Efecto sobre la función cognitiva: se estudia desde hace tiempo el efecto de la terapia con estrógenos sobre la función cognitiva y el Alzheimer (Messina, 2016). Los resultados no son significativos, pero teniendo en cuenta la capacidad de las isoflavonas de unirse a los receptores de los estrógenos, se han realizado varios estudios sobre esta relación.

Los resultados son muy variados, desde un efecto negativo sobre la función cognitiva, una mejoría sobre la memoria visual o ningún efecto significativo sobre la enfermedad de Alzheimer. No hay datos concluyentes.

Efecto sobre la salud mental: se ha estudiado el efecto del consumo de soja sobre la depresión, principalmente en mujeres, ya que en ellas prevalece más esta enfermedad y se ha observado un aumento de estos casos en mujeres al entrar en la menopausia. Al valorar el efecto de las isoflavonas de la soja se ha descrito que en ciertas dosis si se observa una disminución en los síntomas de la depresión empleando distintas escalas para medirlo. También se ha descrito que el efecto combinado de las isoflavonas con algunos fármacos para la depresión como el Zoloft, consiguen más efecto que los fármacos de manera individual.

Efecto sobre la piel: en la piel se encuentran receptores de estrógenos, que al activarse mejoran la elasticidad, la capacidad para retener agua, la pigmentación y la vascularización de la misma. Por ello se han realizado estudios para valorar el efecto de las isoflavonas de la soja sobre la piel, en especial el efecto sobre las arrugas. Se han descrito efectos estadísticamente significativos del consumo de isoflavonas y la disminución de las arrugas, siendo mayor el efecto en las personas que tenían arrugas más profundas (Jenkins et al., 2013).

Efecto sobre el desarrollo: se han realizado pocos estudios sobre el consumo de soja en niños, comparados con los realizados en adultos. Algunos de ellos se han centrado en el posible efecto que puede tener sobre los niveles hormonales al contener fitoestrógenos (Zung et al., 2010). Otros estudios se han centrado en la aparición de pubertad precoz ligada al consumo de alimentos a base de soja. Aunque en algunos de estos estudios no se ha observado ningún tipo de efecto, en varios estudios epidemiológicos han observado que un elevado consumo de proteínas se relaciona con el adelanto de la menarquia y de la aparición de características del desarrollo puberal (Segovia-Siapco et al., 2014).

Efecto sobre la fertilidad: existe controversia sobre el consumo de soja y su efecto sobre la fertilidad. En animales se han observado problemas de reproducción ligados al consumo de isoflavonas. La causa de este efecto, se atribuye en algunos estudios a un consumo excesivo o a que esos animales presentan un metabolismo distinto de las isoflavonas y por tanto son datos que no se pueden extrapolar a seres humanos (Setchell et al., 1987).

Se ha descrito que en mujeres el consumo de isoflavonas alarga el ciclo menstrual, retrasando la ovulación, pero sin impedirla. Este efecto se ha relacionado con una reducción del riesgo de sufrir cáncer de mama (Kurzer, 2002). En estudios realizados en mujeres que empleaban técnicas de reproducción asistidas, se ha observado que el consumo de isoflavonas mejora las posibilidades de embarazo y elimina el efecto del Bisfenol A, un tóxico endocrino. Sin embargo, en algunos estudios se observan los problemas de reproducción observados también en los animales. En otros se describe que el consumo de soja no tiene relación con la fertilidad, ni mejora los resultados al emplear técnicas de reproducción asistida (Chavarro et al., 2016).

También se ha estudiado en hombres el efecto del consumo de soja sobre la concentración de esperma. En varios estudios clínicos se ha observado que las isoflavonas no tienen ningún efecto ni en la concentración ni en la calidad del esperma.

Efecto sobre la función del tiroides: resulta de interés el estudio del efecto de la soja sobre el tiroides porque en estudios *in vitro* y estudios con roedores se detectaron efectos anti-tiroideos. Además, se han descrito casos de bocio atribuidos al uso de fórmulas infantiles a base de soja, aunque desde la fortificación de estas fórmulas en yodo no se han vuelto a describir casos. Los últimos estudios parecen indicar que el consumo de soja o sus isoflavonas en personas con una función tiroidea normal, no provoca efectos sobre la función tiroidea.

Sin embargo sí se ha descrito que el consumo de alimentos realizados a partir de la soja puede aumentar las necesidades de levotiroxina, un medicamento para el hipotiroidismo, porque la proteína de la soja interfiere con su absorción. Aún así, no es necesario para estos pacientes evitar estos alimentos.

Debido a la capacidad de las isoflavonas de unirse al yodo, se ha estudiado también si esta interacción en personas con poca ingesta de yodo podría disminuir la secreción de la hormona tiroidea. En una revisión de 2012 concluyeron que esta interacción no produce ningún efecto clínico (Sosvorova et al., 2012).

Inhibidor de Kunitz

Un inhibidor es aquella sustancia que reduce la actividad enzimática sin estar implicados el pH, la temperatura o disolventes orgánicos. Entre los inhibidores presentes de forma natural en la comida, la causa principal de inhibición enzimática es una alteración de la unión y transformación del sustrato con la enzima. Esto puede deberse a la presencia de análogos del sustrato o de los cofactores implicados. El mecanismo de inhibición, pasa en primer lugar por la formación de un complejo entre el inhibidor y la enzima, que interfiere con la relación entre la enzima y el sustrato.

El inhibidor de tripsina está presente en gran cantidad de alimentos (pollo, pavo, patatas, guisantes, etc.) con distintas características y propiedades. Se ha intentado encontrar el motivo de la presencia de este inhibidor en las plantas y se cree que se debe a un efecto protector para las plantas frente a las plagas de insectos y las enfermedades que conllevan.

En libros sobre los efectos de tóxicos encontrados de forma natural en alimentos, como el de Friedman (1986), se describe que el consumo por parte de animales de soja cruda disminuye su velocidad de crecimiento debido al efecto de estos inhibidores. También se observó que aumentaba los requerimientos de algunas vitaminas (A, D, K), minerales, y disminuía la absorción de aminoácidos. Sin embargo al someter la soja a tratamiento térmico, el estancamiento del crecimiento era mucho menor.

El inhibidor de tripsina se encuentra en la soja en dos formas: mayoritariamente como el inhibidor de tripsina de Kunitz (KTI) y una pequeña parte como inhibidor de tripsina de Bowman-Birk (BBI). Ambos inhibidores forman un complejo enzima-inhibidor con una relación molar de 1 a 1.

El KTI se describió por primera vez en los años 40, y se definió como un inhibidor de tripsina termolábil presente en la soja. Se describió que este inhibidor disminuía la capacidad proteolítica impidiendo la correcta digestión de la dieta y provocaba una pérdida de aminoácidos esenciales. Es el KTI el que afecta al crecimiento y al metabolismo al condicionar la digestión y absorción de los alimentos (Friedman et al, 1986).

El KTI es una proteína monomérica no glicosilada formada por 181 aminoácidos que está codificada en la soja por 10 genes independientes. De todas las formas en las que se puede presentar, la más frecuente es la KTI3, ya que es la que se expresa de manera predominante en la semilla (Maranna et al., 2016). Se ha demostrado que el tratamiento térmico, aunque sí reduce el contenido del inhibidor, no lo elimina por completo, y produce una modificación de la

solubilidad y de la calidad de las proteínas. Por ello, se están estudiando otros métodos para reducir el contenido de KTI en la soja y obtener productos de mayor calidad.

En trabajo de Maranna et al., se estudió la acumulación de KTI en varias semillas para encontrar aquel genotipo de semilla de soja con el menor contenido de inhibidor. Desarrollaron variedades genéticas de soja con las que obtuvieron tofu y “leche” de soja sin inhibidor sin tener que recurrir al tratamiento térmico. Esto supone un abaratamiento del proceso de elaboración, además de aumentar la calidad del producto, aumentando su digestibilidad.

Inhibidores de Bowman-Birk

Los inhibidores de Bowman-Birk se encuentran de manera natural en legumbres como la soja, los guisantes o las lentejas. Estos inhibidores poseen dos dominios inhibitorios formados por nueve péptidos, siendo los dos residuos de los extremos cisteína, que se unen entre sí mediante un enlace disulfuro. Esta estructura facilita la unión del inhibidor con dos enzimas proteolíticas de forma simultánea generando un complejo no covalente, que impide la unión de la enzima con la proteína. Los inhibidores de Bowman-Birk (BBI) tienen numerosos residuos de cisteína que se unen formando una red de puentes disulfuro, que otorgan estabilidad para mantener su función en los dominios inhibitorios y resistencia frente a temperaturas elevadas y a la proteólisis. Este inhibidor no es termolábil como el inhibidor de Kunitz (Clemente et al., 2014).

Existen diversas variaciones de inhibidores de Bowman-Birk en función de la legumbre y de los procesos a los que se les somete (como la desecación), lo que genera una amplia variedad de iso-inhibidores. Sin embargo, en el dominio inhibitorio N-terminal, todos tienen una secuencia de aminoácidos común P3-P6': CTP₁SXPPQC, donde P₁ inhibe específicamente a la tripsina. Esto indica que en las legumbres hay un efecto inhibitorio predominante sobre la tripsina y la quimotripsina, aunque debemos tener en cuenta que la potencia de este efecto se verá condicionada por la secuencia de aminoácidos del dominio inhibitorio C-terminal.

Las proteasas intervienen en efectos fisiológicos relacionados con la digestión, respuesta inmune, coagulación de la sangre o en la apoptosis. Un mal funcionamiento de estas enzimas se relaciona con patologías como el cáncer, la angiogénesis, y enfermedades neurodegenerativas y cardiovasculares. Por ello se estudia el uso de estos inhibidores como prevención o tratamiento de estas enfermedades, ya que, tal y como se indica en el estudio de Clemete A. et al. (2016), se podría obtener un efecto antiinflamatorio y quimopreventivo en el intestino. Debido a ello se han realizado varios ensayos clínicos en los que se daba a pacientes con distintas patologías (cáncer de

próstata, colitis ulcerosa, etc.) un concentrado de BBI obtenido de la soja (Mallowick et al., 2001).

Los estudios *in vivo* e *in vitro* han demostrado que los BBI son capaces de resistir la acidez y la acción de las enzimas del aparato digestivo manteniendo su capacidad inhibitoria. Además, al resistir el efecto de las altas temperaturas, estos inhibidores siguen presentes en los productos derivados de la soja. Sin embargo, una disminución de los puentes de disulfuro entre los residuos de cisteína producen en la proteína un cambio estructural que le hace vulnerable a la acción de las proteasas digestivas y elimina casi por completo la actividad inhibitoria de la tripsina y la quimotripsina. En diversos estudios en animales se ha observado que la función inhibitoria no se ve disminuida por la acción de la microbiota fecal.

Efecto quimoprotector frente al cáncer de colon:

El cáncer de colon es uno de los cánceres con mayor mortalidad entre hombre y mujeres, con una elevada incidencia. Los últimos estudios se centran en cómo el estilo de vida y la dieta previenen la aparición de cáncer colorrectal. De entre las modificaciones dietéticas, se ha observado que un aumento en el consumo de legumbres podría tener efecto protector, como se indica en el estudio de Aune D. et al. (2009), donde se afirma que consumiendo dos raciones semanales de legumbres es suficiente para conseguir disminuir el riesgo de tener cáncer. Esta frecuencia de consumo semanal coincide con las recomendaciones de la SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria).

Las propiedades anticarcinogénicas de los BBI de la soja se han estudiado en animales, principalmente roedores, observando una disminución en la incidencia de la enfermedad y reduciendo el desarrollo de lesiones neoplásicas y procesos inflamatorios. Sin embargo, si se elimina el efecto inhibidor, no se observa ningún efecto.

Estudios recientes, tal y como se describe en el estudio de Clemete et al. (2014), mantienen que un tratamiento con BBI procedente de guisantes, lentejas y soja disminuye la proliferación de adenocarcinomas colorrectales sin afectar a las células no cancerosas. Sin embargo, al modificar los inhibidores para eliminar el efecto inhibitorio frente a las proteasas de serina, no se observó disminución en la proliferación de las células cancerosas (Clemente et al., 2010) . Por lo tanto, los BBI deben estar activos para conseguir un efecto antiproliferativo dosis-dependiente.

Es relevante la inhibición de las proteasas de serina porque éstas tienen funciones biológicas asociadas al desarrollo de tumores, como la regulación del crecimiento celular, la invasión celular, angiogénesis y procesos inflamatorios. Por ello se están desarrollando medidas terapéuticas que

incluyen en su composición inhibidores de serina.

Se ha estudiado un posible efecto antiinflamatorio en el tracto gastrointestinal en personas al consumir BBI o un concentrado obtenido a partir de los BBI de la soja. Aunque no se conoce el mecanismo de acción, se ha llegado a plantear que este efecto se debe a que los BBI disminuyen la producción y liberación de radicales libres de oxígeno y peróxido de hidrógeno, mediadores de inflamación (Frenkel et al., 1987).

Las proteasas de serina actúan en la respuesta inflamatoria, y pueden provocar hipersensibilidad y producir daño en la matriz extracelular. Por ello se trata de identificar las proteasas de serina implicadas en patologías inflamatorias para desarrollar inhibidores específicos y reducir su acción proteolítica (Shimoda et al., 2007). Es otro de los campos en los que se están estudiando los BBI.

Inhibidor de la α -amilasa

Los inhibidores de α -amilasa se encontraron por primera vez de forma natural en trigo, centeno y alubias, y se demostró que tenía las propiedades de una proteína termoestable, por lo que es resistente al tratamiento térmico. La inhibición tiene lugar de una manera no competitiva. En el libro de Friedman et al. (1986) se describe cómo estos inhibidores están ligados a una disminución de la tasa de crecimiento, demostrada en animales, sobre todo cuando están ligados a dietas ricas en almidón (patata, pasta, arroz, cereales, etc.). Esto se debe a una disminución de la hidrólisis del almidón, que dificulta la correcta digestión y absorción de glucosa en el aparato digestivo.

Inhibidor de la lipasa pancreática

Satouchi et al. (1974) expusieron que habían sido capaces de extraer un inhibidor de la lipasa a partir de semillas de soja. Se sospechaba que esta inhibición de la lipasa tanto pancreática como microbiana, no se debía a una interacción inhibidor-enzima, sino que el inhibidor se une a un sustrato lipídico emulsionado.

En el estudio de Gargouri et al. (1984) se observó que el inhibidor impide la acción de la lipasa y la fosfolipasa, enzimas que catalizan la hidrólisis de los enlaces tipo éster (que se encuentran presentes en micelas, vesículas, membranas y partículas emulsionadas), comprometiendo con ello la lipólisis.

El inhibidor posee un peso molecular de 70000 y está compuesto por 608 aminoácidos. Su actividad inhibitoria era estable con un pH entre 3 y 10 a temperatura ambiente durante dieciocho horas. Sin embargo el efecto inhibitorio se bloquea tras cinco minutos a temperaturas superiores a 50 °C en presencia de un tampón Tris-H Cl. Se describió que la colipasa no evitaba el efecto inhibitorio a no ser que estuvieran presentes las sales biliares. Sin embargo, en presencia de análogos de las sales biliares (CHAPS y dehidroclorato de sodio) no se restauró la función enzimática. Llegaron también a la conclusión de que la inhibición de la lipasa era independiente de la concentración del inhibidor (Gargouri et al., 1984).

Ácido fítico

El ácido fítico es un antinutriente presente en la soja y sus productos derivados, así como en otras vegetales. Se une en forma de sal a los iones de minerales esenciales como el hierro, el calcio y el zinc, reduciendo su actividad y su absorción. También puede unirse a proteínas e hidratos de carbono disminuyendo su correcta absorción, tal y como se describe en Jiang et al. (2013).

Aunque se ha estudiado un posible efecto antineoplásico del ácido fítico frente al cáncer de colon debido a su efecto antioxidante (Shamsuddin et al., 2002), este efecto sólo se observa en pequeñas cantidades. Además un elevado consumo conlleva a un deterioro del crecimiento.

De acuerdo con el estudio de Mangels (2014), la presencia de ácido fítico y oxálico en elevada cantidad condiciona la absorción de calcio y vitamina D, pudiendo comprometer la densidad de masa ósea. También interfiere con la absorción de vitamina B₁₂, pudiendo dar lugar a una anemia macrocítica. Este efecto se observa sobre todo en vegetarianos.

También cabe destacar en artículos desde hace bastantes años, como en el estudio de de Muelenaere (1964), se han descritos casos de bocio en niños alimentados con fórmula para lactantes a partir de soja, debido a que el ácido fítico bloquea la absorción de yodo por el tiroides. Aunque la suplementación de estas fórmulas en yodo y otros minerales y vitaminas han corregido estos problemas, disminuir el contenido en ácido fítico supone una ventaja para la salud y para la industria ya que supone un abaratamiento de los gastos.

Lunasina

La lunasina es un péptido formado por 44 aminoácidos presente en la soja que se ha relacionado con efectos quimopreventivos y quimoterapéuticos. Tres dominios son responsables de este efecto: un dominio RGD que es una secuencia reconocida fácilmente por las integrinas, un dominio helicoidal con una secuencia presente en proteínas que se unen a la cromatina y un dominio poli-aspartico (Hernández-Ledesma et al., 2009).

Según el estudio de Montales et al. (2015), la lunasina inhibiría la metástasis de las células malignas del cáncer de colon y potencia los efectos contra la metástasis de antineoplásicos como el oxaliplatino. Sin embargo hay pocos estudios sobre la relación entre la metástasis y la lunasina.

En el estudio de Shidal et al. (2017), se relacionó la lunasina con el melanoma. El melanoma es un tipo de cáncer de piel muy agresivo con una elevada mortalidad. El tratamiento mediante inmunoterapia ha resultado efectivo, pero sólo una pequeña proporción de los pacientes consiguen una recuperación completa.

Los procesos de invasión y metástasis en este cáncer son muy importantes. Por ello se estudió el efecto de la lunasina y se comprobó que es capaz de inhibir la invasión celular al modificar el fenotipo de las células iniciadoras del cáncer. Este efecto se observó *in vitro* e *in vivo* en un experimento con ratones. También se observó una reducción de la metástasis al pulmón (Dia et al., 2011).

En cuanto al mecanismo de acción por el que se produce este efecto, se describe que el dominio RGD es fundamental para inhibir la acción de las células iniciadoras del cáncer, al suprimir la señalización de la integrina. El estudio de Shidal et al. (2017) concluye que se deben seguir realizando más estudios ya que son pocas las sustancias capaces de intervenir sobre las células iniciadoras de cáncer

Aplicaciones tecnológicas

Comprender adecuadamente la estructura y función de los antinutrientes de la soja es fundamental, no sólo desde el punto de vista sanitario y farmacológico, sino también es relevante en la industria para elaborar productos de mayor calidad.

“Leche” de soja:

La bebida conocida como leche de soja se obtiene mediante la extrusión de las semillas de soja en agua, por lo que al no proceder de un mamífero el término leche es inadecuado, y se debería hablar de bebida o zumo de soja.

En el trabajo de Jiang et al. (2013) se estudió cómo obtener una bebida de soja de mayor calidad, lo que resulta relevante ya que es uno de los derivados de la soja con mayor consumo mundial, sobretodo extendido en los países asiáticos. Esto se debe, en primer lugar a que es un producto que se obtiene con pocos costes y es rentable para la industria y en segundo lugar a su uso como sustitutivo de la leche, sobre todo entre la población con intolerancia a la lactosa, alérgicos a las proteínas de leche de vaca y vegetarianos.

Debido a las nuevas inquietudes de los consumidores sobre la salud, se está innovando en la producción de la leche de soja y se empiezan a ofertar alimentos funcionales, es decir, que contengan compuestos bioactivos que mejoren la salud o disminuyan el riesgo de sufrir enfermedades. Por ello también estudian cómo limitar la presencia de antinutrientes durante la producción. El método empleado de forma habitual es someter el producto a tratamiento térmico, pero aunque este proceso reduce el contenido de antinutrientes y mejora la digestibilidad, no es del todo efectivo y se pueden dañar los aminoácidos, reduciéndose así el valor nutricional del producto. También se valoró emplear la fermentación, y aunque este proceso reducía el contenido de los oligosacáridos, no tenía efecto sobre otros antinutrientes como los inhibidores de tripsina.

Por todo ello en el trabajo de Jiang et al. (2013), se estudió otro método de reducir el contenido en antinutrientes. Para ello se observó el tiempo de germinación más adecuado para obtener mejores resultados. Esto se basa en el conocimiento de que las semillas con un largo periodo de germinación tienen un mejor valor nutricional, mejor digestibilidad y menor cantidad de inhibidores, lectinas, oligosacáridos y ácido fítico. Sin embargo se desconoce el efecto de un periodo corto de germinación, por lo que estudiaron la composición de bebida de soja producidas con semillas con tres tiempos de germinación distintos.

Los resultados mostraron que los compuestos fenólicos, relacionados con una disminución en el riesgo de enfermedades crónicas como ECV, diabetes o cáncer, aumentan conforme aumenta el tiempo de germinación, pero la germinación de corta duración ya presenta una cantidad significativa. El contenido en ácido fítico disminuye más cuanto mayor sea el tiempo de germinación. Sin embargo los inhibidores de tripsina, tanto de Kunitz como de Bowman-Birk tuvieron su máxima reducción en el periodo corto de germinación. Por todo ello concluyeron que el periodo de germinación corto es el que daba mejores resultados y que era un buen tratamiento previo para mejorar las propiedades funcionales de ellos derivados de la soja, aunque se debe seguir estudiando el efecto sobre otros componentes de la soja.

Harina de soja:

Este producto es uno de los más utilizados en la industria, ya que se utiliza como base en numerosas elaboraciones, sobre todo en aquellas destinadas específicamente para vegetarianos. Por ello, al igual que en las bebidas de soja, se buscan métodos de reducir su contenido en antinutrientes sin disminuir su contenido en componentes bioactivos. Un ejemplo de investigación en este campo es el estudio de Dia et al. (2012) en el que se estudió el efecto combinado de la germinación de las semillas de soja y de la hidrólisis con alcalasa. Este método redujo el contenido de los inhibidores de tripsina por encima del 95 %, y también el contenido en lunasina. Sin embargo, el contenido de lectina no se modificó. El contenido en isoflavonas sin embargo, aunque aumentó durante la germinación, se redujo durante la hidrólisis con alcalasa. Este efecto se observó en otros compuestos como las saponinas. Por lo tanto concluyeron que este método conseguía reducir algunos antinutrientes y mantenía el contenido de compuestos bioactivos en al menos un 50 % de su concentración inicial.

Fórmulas para lactantes:

La soja se lleva utilizando en fórmulas para lactantes desde hace más de un siglo, ya que suponen una alternativa segura y económica para los lactantes con alergia a las proteínas de la leche de vaca, intolerancia a la lactosa, galactosemia, regurgitación o preferencia vegetariana por parte de los padres. En el estudio de Westmark et al. (2016) se realizó una revisión sobre éstas fórmulas para lactantes debido a que existen estudios donde se describen efectos secundarios relacionados con el consumo de estos productos en lactantes.

Las fórmulas a base de soja han tenido un uso prolongado en el tiempo de manera segura, con poca documentación sobre efectos adversos en la salud. Además, la soja ha demostrado tener muchos efectos beneficiosos en adultos y es una alternativa a la leche económica. Estudiando el posible efecto perjudicial sobre la salud se han realizado varios estudios comparando el consumo de leche materna, fórmula a base de leche y fórmula a base de soja en lactantes y después se han valorado distintos factores, sin encontrar diferencias en cuanto al desarrollo del aparato reproductivo o estrés materno y del lactante. Tampoco se observaron diferencias sobre el riesgo de sufrir alergias, diferencias de mineralización ósea, peso, longitud, diámetro de la cabeza, cociente intelectual, problemas de comportamiento, problemas de aprendizaje o problemas emocionales, aunque si se observó una mayor cantidad de masa libre de grasa en los que tomaron fórmula a base de soja (SIF) entre los seis y los nueve meses, así como mayor IMC. Los lactantes alimentados con leche materna tuvieron un desarrollo cognitivo ligeramente mayor que los que se alimentaron mediante fórmulas. El consumo de SIF no mejora la tolerancia a la proteína de la leche de vaca tan rápido como las fórmulas basadas en caseína hidrolizada de manera extensiva.

Sin embargo, la presencia de derivados de fitoestrógenos y otros compuestos fitoquímicos, genera sospechas sobre peligros potenciales para la salud. Esto se debe a que en los estudios en humanos sólo se controla el periodo de tiempo que duró el consumo de la fórmula y no se conocen los efectos a largo plazo. En estudios a largo plazo realizados en animales se han observado afectaciones del aparato reproductor (Andres et al., 2015).

Tampoco hay estudios que comparen las SIF, con las que están hechas a partir de soja genéticamente modificada (GM-SIF), por lo que no sabemos qué efecto tienen. Desde 1994 está autorizado el uso de soja transgénica en países como E.E.U.U. y más de un 90 % de la soja cosechada en la actualidad está modificada genéticamente. Aunque la FDA (The United States Food and Drug Administration) vincule el consumo de la soja con una reducción del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, también la sitúa en su base de datos de plantas venenosas con alertas de bocio, problemas de crecimiento, deficiencias de aminoácidos (ligadas a los inhibidores de enzimas), malabsorción de minerales, disfunción endocrina y carcinogénesis.

El contenido de fitoestrógenos (isoflavonas) en éstas fórmulas es muy elevado, y en etapas tan tempranas de la vida desarrolla un gran efecto. En el estudio de Chen et al. (2004) se estimó que el efecto de las isoflavonas en lactantes era similar al efecto de cinco píldoras anticonceptivas por día. Cabe resaltar que el contenido de isoflavonas en las fórmulas dependerá del proceso por el que se halla desarrollado la misma (uso de solventes, tratamiento térmico, etc.) y de la variabilidad biológica de la soja y del terreno en que se cultive.

Además, en el proceso de elaboración de éstas formulas no se reduce el contenido de ácido fólico, por lo que puede ser que se disminuya la absorción de minerales y vitaminas. Por ello, la industria la industria realiza la fortificación de estas fórmulas en estos micronutrientes.

En dicha revisión se recoge también un estudio en el que se concluía que el consumo de SIF comparado con el consumo de fórmulas a base de leche tenía mayor efecto carcinógeno, aunque con una evidencia limitada. Otro estudio concluía que en mujeres alimentadas con SIF en su infancia, presentaban mayor incomodidad durante la menstruación, un aumento del sangrado y desarrollo de pecho precoz (D'Aloisio et al., 2013).

En el estudio de Strom et al. (2001) se dividió a los 811 participantes en cohortes con distintas fórmulas para lactantes. Se observó que los sujetos de la cohorte de los que fueron alimentados con SIF tenían un mayor uso de fármacos para el asma y la alergia, y tenían mayor tendencia a realizar actividades sedentarias.

Un estudio reciente realizado por He et al. (2016) propone que se podría utilizar semillas de soja modificada genéticamente para producir factor de crecimiento epidérmico (EGF) bioactivo que podría utilizarse en bebidas de soja para niños en el tratamiento de enfermedades como la enterocolitis necrosante, la segunda causa de muerte entre los prematuros debido a la muerte del tejido intestinal inmaduro debido a la invasión de la flora intestinal. Tras la lesión se producía rápidamente la aparición de la clínica, que incluía diarrea sanguinolenta, hinchazón abdominal, etc. En estos casos el tratamiento más común es la extracción quirúrgica de la parte del intestino afectada. Se está estudiando el motivo por el que la lactancia materna reduce el desarrollo de esta enfermedad y se cree que se debe a su contenido en EGF, que promueve la maduración del tejido intestinal del neonato. En base a esta evidencia, este estudio comparó la actividad de la EGF natural y la producida por la soja modificada genéticamente y se observó que tienen la misma actividad y que tienen exactamente la misma estructura proteica, indicando la posibilidad de utilizar la soja transgénica para producir agentes terapéuticos. Además, actualmente no se recomienda el uso de fórmulas de lactancia a base de soja en prematuros debido al riesgo de osteopenia y otras deficiencias nutricionales.

Conclusiones

1. Podemos concluir que en base al conocimiento actual de los efectos del consumo de soja sobre la salud, el consumo de la soja o productos derivados de la misma sólo estaría desaconsejado en aquellas personas alérgicas a la proteína de soja. Por lo tanto su consumo moderado es seguro para la población sana.
2. El término “leche” de soja es inadecuado, ya que no procede de ningún mamífero, y no es un alimento que pueda sustituir la leche de vaca, ya que su composición nutricional no es equivalente. Su escaso contenido en lípidos condiciona un déficit de aporte de vitaminas liposolubles.
3. Pese a que los antinutrientes interfieren con el metabolismo y la absorción en el aparato digestivo, se han descrito en casos concretos, como en los inhibidores Bowman-Birk, posibles efectos protectores o beneficiosos. Es necesario realizar más estudios para valorar su efecto y su uso en la industria farmacológica.
4. Las técnicas empleadas para reducir el contenido de antinutrientes en los derivados de la soja también disminuyen su contenido en otros componentes tales como las isoflavonas, la lunasina o las vitaminas y minerales. Por ello se investigan las técnicas que mejoren al máximo la calidad del producto sin disminuir sus propiedades.

Bibliografía

1. Andres A, Moore MB, Linam LE, Casey PH, Cleves MA, Badger TM. Compared with feeding infants breast milk or cow-milk formula, soy formula feeding does not affect subsequent reproductive organ size at 5 years of age. *J Nutr.* 2015; 145: 871–5
2. Aune D, De Stefani E, Ronco A, Boffetta P, Deneo-Pellegrini H, Acosta G, Mendilaharsu M. Legume intake and the risk of cancer: a multisite case-control study in Uruguay. *Cancer Causes Control.* 2009; 20: 1605-1615
3. Avis NE, Crawford SL, Greendale G, Bromberger JT, Everson-Rose SA, Gold EB, et al. Duration of menopausal vasomotor symptoms over the menopause transition. *JAMA Intern. Med.* 2015; 175: 531–539.
4. Baglia ML, Zheng W, Li H, Yang G, Gao J, Gao YT, Shu XO, The association of soy food consumption with the risk of subtype of breast cancers defined by hormone receptor and HER2 status. *Int. J. Cancer.* 2016; 139: 742–748.
5. Chavarro JE, Minguez-Alarcon L, Chiu YH, Gaskins AJ, Souter I, Williams PL, Calafat AM, Haure R. Soy intake modifies the relation between urinary bisphenol A concentrations and pregnancy outcomes among women undergoing assisted reproduction. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2016; 101: 1082–1090.
6. Chen A, Rogan WJ. Isoflavones in soy infant formula: a review of evidence for endocrine and other activity in infants. *Annu Rev Nutr.* 2004; 24: 33–54.
7. Clemente A, Moreno FJ, Marín-Manzano MC, Jiménez E, Domoney C. The cytotoxic effect of Bowman-Birk isoinhibitors, IBB1 and IBBD2, from soybean (*Glycine max*) on HT29 human colorectal cancer cells is related to their intrinsic ability to inhibit serine proteases. *Mol Nutr Food Res* 2010; 54: 396-405
8. Clemente A, Arques MC. Bowman-Birk inhibitors from legumes as colorectal chemopreventive agents. *World J Gastroenterol.* 2014; 20(30): 10305-10315.
9. D’Aloisio AA, DeRoo LA, Baird DD, Weinberg CR, Sandler DP. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology.* 2013; 24: 277–84.

10. Dia VP, Gonzalez de Mejia E. Lunasin potentiates the effect of oxaliplatin preventing outgrowth of colon cancer metastasis, binds to $\alpha 5\beta 1$ integrin and suppresses FAK/ERK/NF- κ B signaling. *Cancer Lett.* 2011; 313:167–80.
11. Dia VP, Gomez T, Vernaza G, Berhow M, Chang YK, Gonzalez de Mejía E. Bowman-Birk and Kunitz protease inhibitors among antinutrientes and bioactives modified by germination and hydrolisis in brazilian soybean cultivar BRS 133. *J. Agric. Food Chem.* 2012; 60: 7886-7894
12. Dong J.Y, Wang P, He K, Qin, L.Q. Effect of soy isoflavones on circulating C-reactive protein in postmenopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause.* 2011; 18: 1256–1262.
13. EFSA. Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food. Scientific opinion on the risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones. *EFSA J.* 2015; 13: 4246.
14. Frenkel K, Chrzan K, Ryan CA, Wiesner R, Troll W. Chymotrypsin-specific protease inhibitors decrease H₂O₂ formation by activated human polymorphonuclear leukocytes. *Carcinogenesis* 1987; 8: 1207-1212
15. Gallaher D, Schneeman B.O. Nutritional and metabolic response to plant inhibitors of digestive enzymes. En: Friedman M. *Nutritional and Toxicological Significance of Enzyme Inhibitors in Foods.* 1^a de. USA: Plenum Press; 1986
16. Gargouri Y, Julien R., Pieroni G, Verger R., Sarda L. Studies on the inhibition of pancreatic and microbial lipases by soybean proteins. *J. Lipid Res.* 1984; 25: 1214-1221
17. Haas, G.P.; Delongchamps, N.; Brawley, O.W.; Wang, C.Y.; de la Roza, G. The worldwide epidemiology of prostate cancer: Perspectives from autopsy studies. *Can. J. Urol.* 2008; 15: 3866–3871.
18. He Y, Schmidt MA, Erwin C, Guo J, Sun R, Pendarvis K, et al. Transgenic soybean production of bioactive human epidermal growth factor (EGF). *PLoS One.* 2016; 11 (6).
19. Hernández-Ledesma B, Hsieh CC, de Lumen BO. Lunasin, a novel seed peptide for cancer prevention. *Peptides.* 2009; 30: 426–30.

20. Jenkins G, Wainwright LJ, Holland R, Barrett KE, Casey J. Wrinkle reduction in postmenopausal women consuming a novel oral supplement: A double-blind placebo-controlled randomised study. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013; 36: 22–31
21. Jiang S, Cai W, Xu B. Food Quality Improvement of Soy Milk made from Short-Time Germinated Soybeans. *Foods.* 2013; 2: 198-212.
22. Kurzer, M.S. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J. Nutr.* 2002; 132: 570S–573S.
23. Kwan W, Duncan G, Van Patten C, Liu M, Lim J. A phase II trial of a soy beverage for subjects without clinical disease with rising prostate-specific antigen after radical radiation for prostate cancer. *Nutr. Cancer* . 2010; 62: 198–207
24. Lammi C, Zanoni C, Arnoldi A, Vistoli G. Two peptides from soy beta-conglycinin induce a hypocholesterolemic effect in HepG2 cells by a statin-like mechanism: Comparative in vitro and in silico modeling studies. *J. Agric. Food Chem.* 2015; 63: 7945–7951.
25. Lee SA, Shu XO, Li H, Yang G, Cai H, Wen W, et al. Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: Results from the Shanghai Women’s Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2009; 89: 1920–1926.
26. Lou D, Li Y, Yan G, Bu J, Wang H. Soy consumption with risk of coronary heart disease and stroke: A meta-analysis of observational studies. *Neuroepidemiology.* 2016; 46: 242–252.
27. Mallowick SB, Rockwell K, Marks SH, Wein AJ, Kennedy AR. Effects of Bowman-Birk inhibitor concentrate (BBIC) in patients with benign prostatic hyperplasia. *Prostate* 2001; 48: 16-28.
28. Mangels A.R. Bone nutrients for vegetarians. *Am J Clin Nutr.* 2014; 100: 469–75.
29. Maranna S, Verma K, Talukdar A, Lal SK, Kumar A, Mukherjee K. Introgression of null allele of Kunitz trypsin inhibitor through marker-assisted backcross breeding in soybean (*Glycine max* L. Merr.) *BMC Genetics.* 2016; 17:106
30. Messina M. Soy and Health Update: Evaluation of the Clinical and Epidemiologic Literature. *Nutrients.* 2016; 8: 754.
31. de Muelenaere H. J. H. Studies on the digestion of soybeans. *J. Nutr.* 1964; 82:191

32. Montales MT, Simmen RC, Ferreira ES, Neves VA, Simmen FA. Metformin and soybean-derived bioactive molecules attenuate the expansion of stem cell-like epithelial subpopulation and confer apoptotic sensitivity in human colon cancer cells. *Genes Nutr.* 2015; 10: 49.
33. Pase MP, Grima NA, Sarris J. The effects of dietary and nutrient interventions on arterial stiffness: A systematic review. *Am. J. Clin. Nutr.* 2011; 93: 446–454.
34. Pawlowski JW, Martin BR, McCabe GP, McCabe L, Jackson GS, Peacock M, et al. Impact of equol-producing capacity and soy-isoflavone profiles of supplements on bone calcium retention in postmenopausal women: A randomized crossover trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2015; 102: 695–703.
35. Ridne E. et al. Soja, propiedades nutricionales y su impacto en salud. 1ª ed. Argentina: Grupo Q; 2006
36. Satouchi K, Tomohiko M, Matsuhita S. Characterization of inhibitor protein for lipase in soybean seeds. *Agric. Biol. Chem.* 1974; 38: 97-101
37. Segovia-Siapco G, Pribis P, Messina M, Oda K, Sabate J. Is soy intake related to age at onset of menarche? A cross-sectional study among adolescents with a wide range of soy food consumption. *Nutr. J.* 2014; 13: 54.
38. Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, Dresser BL, Tarr MJ. Dietary estrogens—A probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology* . 1987; 93: 225–233.
39. Shamsuddin AM. Anti-cancer function of phytic acid. *Int. J. Food Sci. Technol.* 2002; 37: 769–782.
40. Shidal C, Inaba J, Yaddanapudi K, Davis KR. The soy-derived peptide Lunasin inhibits invasive potential of melanoma initiating cells. *Oncotarget.* 2017; 8 (15): 25525-25541
41. Shimoda N, Fukazawa N, Nonomura K, Fairchild RL. Cathepsin G is required for sustained inflammation and tissue injury after reperfusion of ischemic kidneys. *Am J Pathol.* 2007; 170: 930-940
42. Simopoulos AP. The Importance of the Omega-6/Omega-3 Fatty Acid Ratio in Cardiovascular Disease and Other Chronic Diseases. *Exp Biol Med.* 2008; 233(6): 674-88.

43. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* (2001) 286:807–14.
44. Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T, Watanabe S. Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* 2010; 19: 33–42.
45. Westmark CJ. Soy-Based Therapeutic Baby Formulas: Testable Hypotheses Regarding the Pros and Cons. *Front. Nutr.* 2016; 3 (59).
46. Zhou J, Yuan, W-J. Effects of soy protein containing isoflavones in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Nutr.* 2015; 35: 117–124.
47. Zung, A, Shachar S, Zadik Z, Kerem Z. Soy-derived isoflavones treatment in children with hypercholesterolemia: A pilot study. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.* 2010; 23: 133–141.