



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A.C.**

**CONSUMO DE FITOESTRÓGENOS Y SU RELACIÓN CON
EL PERFIL LIPÍDICO DE MUJERES SANAS SONORENSES**

Por:

Miryam Orduño Flores

TESIS APROBADA POR LA
COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

MAESTRÍA EN CIENCIAS

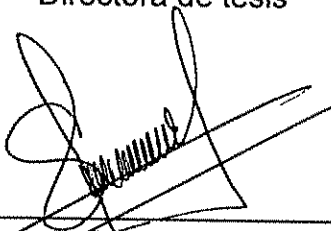
APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Miryam Orduño Flores, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestría en Ciencias.



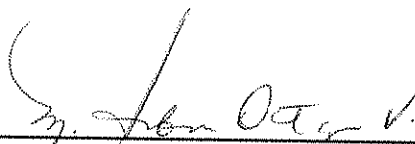
Dra. Graciela Caire Juvera

Directora de tesis



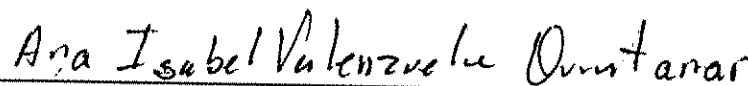
Dra. Martha Nydia Ballesteros Vásquez

Asesora



Dra. María Isabel Ortega Vélez

Asesora



Dra. Ana Isabel Valenzuela Quintanar

Asesora

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en esta tesis es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor, siempre y cuando se de crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita del Director General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director de tesis.



Dr. Pablo Wong González
Director General

AGRADECIMIENTOS

A CONACYT por el apoyo económico brindado a este estudio

A CIAD A.C., por contribuir en mi formación profesional.

A todas las mujeres que participaron en este estudio y prestaron un poco de su tiempo, muchas gracias.

A la Dra. Graciela Caire Juvera por su apoyo y confianza en la realización de este proyecto, y por ser una excelente persona y ejemplo a seguir. Al comité de tesis: Dra. Martha Nydia Ballesteros Vázquez, Dra. Ana Isabel Valenzuela Quintanar y Dra. María Isabel Ortega Vélez. Gracias por todos los consejos y críticas constructivas que permitieron elaborar este trabajo.

Al laboratorio de lípidos por la realización del análisis del perfil de lípidos de las mujeres del estudio en especial a la Q.B. Elizabeth Artalejo Ochoa.

A todas aquellas personas que contribuyeron a la realización de este estudio. A M.S.P. Socorro Saucedo Tamayo por todo el apoyo y por siempre estar disponible. A la M.S.P. Alma Delia Contreras Paniagua por el apoyo técnico brindado. Y a la Q.B. Diana Luna por ser una parte muy importante en el trabajo de campo y por su amabilidad y disposición.

A todas mis compañeras y amigas de generación de maestría muy en especial a María Esther Mejía, Elizabeth Guillot y Elisa Pineda por su gran amistad.

Agradezco a mi esposo Ulises por ser mi impulso. A mis papás Alberto Orduño y María Jesús Flores y a mis hermanos Carlos Alberto Orduño y Maribel Orduño por estar siempre presentes en mi vida.

DEDICATORIA

A Dios por guiar mis pasos y darme la oportunidad de culminar una etapa más en mi vida. A mi esposo por todo su apoyo y amor en este tiempo y por ser un gran ser humano. A mis padres que a través de los años me han demostrado su amor incondicional y me han dado un gran ejemplo de vida. A mis hermanos que son mis grandes amigos. A todos ellos que hacen de mi vida lo mejor.

ÍNDICE

LISTA DE TABLAS.....	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	IX
RESUMEN	1
ABSTRACT.....	2
INTRODUCCIÓN	3
HIPÓTESIS.....	5
OBJETIVO GENERAL.....	5
OBJETIVOS PARTICULARES.....	5
ANTECEDENTES.....	6
Enfermedades Cardiovasculares.....	6
Definición y tipos de enfermedades cardiovasculares.....	6
Estadísticas de mortalidad y prevalencia de enfermedades cardiovasculares.....	6
Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares.....	7
Lípidos sanguíneos y su relación con el riesgo cardiovascular.....	9
Fitoestrógenos en la Dieta y su Impacto en la Salud.....	11
Definición, tipos y metabolismo de fitoestrógenos.....	11
Alimentos aportadores de fitoestrógenos.....	14

Fitoestrógenos dietarios en la prevención de diferentes tipos de enfermedades.....	16
Cáncer.....	16
Osteoporosis.....	17
Menopausia.....	18
Enfermedades cardiovasculares.....	19
Estudios epidemiológicos sobre fitoestrógenos en la dieta y perfil de lípidos sanguíneos.....	20
Mecanismos de acción de fitoestrógenos sobre el perfil de lípidos Séricos.....	26
La Dieta Sonorense.....	28
SUJETOS Y MÉTODOS.....	30
Diseño del Estudio y Selección de Participantes.....	30
Tamaño de muestra.....	30
Cuestionario Sociodemográfico y de Salud.....	31
Medidas Antropométricas.....	31
Presión Arterial y Niveles de Glucosa en Sangre.....	32
Actividad Física.....	32
Evaluación del Consumo de Fitoestrógenos a través de la Dieta.....	33
Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.....	33
Estimación dietaria de los fitoestrógenos a través del CFCA.....	34

Recordatorio de 24 horas.....	35
Estimación dietaria de los fitoestrógenos a través del recordatorio de 24 horas.....	35
Análisis de Fitoestrógenos en Orina de 12 Horas.....	37
Cuantificación del Perfil de Lípidos Plasmáticos: Colesterol Total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos.....	39
Análisis de Estradiol.....	40
Análisis Estadístico.....	40
RESULTADOS.....	42
Selección de las Mujeres del Estudio.....	42
Características Generales y Antropométricas de las Mujeres del Estudio.....	43
Consumo Dietario de las Mujeres del Estudio.....	46
Energía y macronutrientes.....	46
Fitoestrógenos.....	48
Perfil de Lípidos Plasmáticos de la Población de Estudio.....	51
Asociación entre Lípidos Plasmáticos y Fitoestrógenos Dietarios Estimados por CFCA y Recordatorio de 24 Horas.....	52
Fitoestrógenos en Orina y su Asociación con el Perfil de Lípidos Plasmáticos.....	59
DISCUSIÓN.....	62
CONCLUSIÓN.....	73
BIBLIOGRAFÍA.....	74

LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Características generales de las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.....	45
Tabla 2. Variables antropométricas de las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.....	46
Tabla 3. Consumo de energía y nutrientes de la población de estudio (n=132).....	47
Tabla 4. Ingestión dietaria de isoflavonas en la población de estudio (n=132).....	49
Tabla 5. Ingestión dietaria de lignanos, cumestrol y resveratrol en la población de estudio (n=132).....	50
Tabla 6. Ingestión dietaria de flavonoides y fitoestrógenos totales en la población de estudio (n=132).....	51
Tabla 7. Concentración de lípidos plasmáticos en las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.....	52
Tabla 8. Asociaciones entre Colesterol total y fitoestrógenos dietarios (n=132).....	54
Tabla 9. Asociaciones entre Colesterol HDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).....	55
Tabla 10. Asociaciones entre Colesterol LDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).....	56
Tabla 11. Asociaciones entre Colesterol VLDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).....	57

Tabla 12. Asociaciones entre Triglicéridos y fitoestrógenos dietarios (n=132).....	58
Tabla 13. Fitoestrógenos urinarios en una submuestra de la población de estudio (n=84).....	60
Tabla 14. Asociaciones entre lípidos plasmáticos y fitoestrógenos en orina en una submuestra de las mujeres del estudio (n=84).....	61

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Similitud de la estructura química de los fitoestrógenos con respecto aL 17-β estradiol	12
Figura 2. Total de entrevistas realizadas.....	43
Figura 3. Porcentaje de energía proveniente de macronutrientes en la dieta de las mujeres del estudio estimado por recordatorio de 24 horas y Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) (n=132).....	48

RESUMEN

Los fitoestrógenos son compuestos fenólicos derivados de plantas cuya estructura es similar al estrógeno 17 β -estradiol, además presentan una actividad estrogénica y antiestrogénica débil. Se ha observado que los fitoestrógenos pudieran prevenir algunas enfermedades crónicas, como las cardiovasculares, mejorando los niveles de triglicéridos, colesterol total, HDL y LDL en los individuos. El objetivo de este estudio transversal fue evaluar la asociación entre los fitoestrógenos dietarios y urinarios y el perfil de lípidos de 135 mujeres sanas y mayores de 25 años de Hermosillo, Sonora. A las participantes se les aplicó un cuestionario sociodemográfico y de salud, uno de actividad física, y se les tomaron medidas antropométricas y de presión arterial. Para determinar el consumo de fitoestrógenos se aplicó un recordatorio de 24 horas (R 24h) y un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA). Se analizó el perfil de lípidos plasmáticos utilizando kits comerciales. Los fitoestrógenos urinarios se determinaron por HPLC-MS en una submuestra de 84 mujeres. Utilizando el CFCA, la naringenina (flavonoide) se asoció con el colesterol total ($\beta=-24.1$, $p=0.00$) y LDL ($\beta=-19.4$, $p=0.00$). Utilizando el R 24h, se encontró asociación entre el lariciresinol y el colesterol LDL ($\beta=-20.8$, $p=0.00$), gliciteína y colesterol VLDL ($\beta=-9.9$, $p=0.00$) y gliciteína con triglicéridos ($\beta=-49.9$, $p=0.00$). Los cumestanos se asociaron con el colesterol VLDL ($\beta=-9.3$, $p=0.02$) y triglicéridos ($\beta=-46.6$, $p=0.02$). Los lignanos urinarios totales se asociaron con colesterol VLDL ($\beta=-8.7$, $p=0.04$) y triglicéridos ($\beta=-43.5$, $p=0.04$), mientras que el resveratrol se asoció con el colesterol total ($\beta=-24.5$, $p=0.01$) y LDL ($\beta=-17.3$, $p=0.04$). Se concluye que el consumo elevado de fitoestrógenos totales, así como de cumestrol, naringenina y lignanos en la dieta de las mujeres sonorenses, puede contribuir a la prevención de un perfil lipídico de riesgo.

Palabras clave: Fitoestrógenos, perfil lipídico, dieta, asociaciones

ABSTRACT

Phytoestrogens are plant-derived phenolic compounds, structurally and functionally similar to 17 β -estradiol; they also have weak estrogenic and antiestrogenic effects. It has been observed that phytoestrogens may prevent some chronic diseases, including cardiovascular disease, improving the levels of triglycerides, total cholesterol, HDL and LDL in individuals. The objective of this cross-sectional study was to evaluate the association of dietary and urinary phytoestrogens with the lipid profile of 135 healthy women, older than 25 years and living in Hermosillo, Sonora. A sociodemographic and health questionnaire and a physical activity diary were applied to the participants. Anthropometric and blood pressure measures were taken. A 24-h Recall (24-H R) and a Food Frequency Questionnaire (FFQ) were applied to evaluate the phytoestrogen consumption. The lipid profile was analyzed using commercial kits. Urinary phytoestrogens were analyzed using HPLC-MS in a subsample of 84 women. By using the FFQ, naringenin (flavonoid) was associated to total cholesterol ($\beta=-24.1$, $p=0.00$) and LDL ($\beta=-19.4$, $p=0.00$). An association between lariciresinol and LDL cholesterol ($\beta=-20.8$, $p=0.00$), glicitein and VLDL cholesterol ($\beta=-9.9$, $p=0.00$), and glicitein and triglycerides ($\beta=-49.9$, $p=0.00$) was found when we used the 24-H R. Coumestans were associated to VLDL cholesterol ($\beta=-9.3$, $p=0.02$) and triglycerides ($\beta=-46.6$, $p=0.02$). Urinary lignans were associated to VLDL cholesterol ($\beta=-8.7$, $p=0.04$) and triglycerides ($\beta=-43.5$, $p=0.04$), while resveratrol was related to total ($\beta=-24.5$, $p=0.01$) and LDL cholesterol ($\beta=-17.3$, $p=0.04$). We conclude that a high intake of total phytoestrogens as well as coumestrol, naringenin and lignans in the diet of Sonora women, can contribute to the prevention of a high risk lipid profile.

Keywords: phytoestrogens, lipid profile, diet, associations

INTRODUCCIÓN

A través de la alimentación, los seres humanos adquieren los nutrientes necesarios que les permiten mantener un estado saludable. Algunos alimentos de origen vegetal contienen compuestos con propiedades especiales para preservar la salud. Entre estos compuestos, están los fitoestrógenos (Kurzer, 2003; Rishi, 2002).

Un fitoestrógeno es cualquier sustancia o metabolito de origen vegetal que induce respuestas biológicas en vertebrados y puede modular las acciones de los estrógenos endógenos, uniéndose a los receptores de estrógenos (Food Standards Agency, 2003). Existen varios tipos de fitoestrógenos, entre los que se incluyen los lignanos, las isoflavonas, los cumestanos y las lactonas del ácido resorcílico, aunque este último es menos relevante en la nutrición humana. Estos compuestos se encuentran especialmente en cereales, leguminosas, hortalizas y frutas (Hernández et al., 2009).

Varios estudios epidemiológicos muestran que los fitoestrógenos pudieran prevenir ciertas enfermedades tales como diferentes tipos de cáncer, osteoporosis y enfermedades cardiovasculares. Esto es debido al mecanismo de acción que ejercen los fitoestrógenos con los receptores de estrógenos (ER β Y ER α) los cuales se encuentran localizados en diferentes partes del cuerpo humano (Rohan et al., 2008; Jefferson, 2003; Mendelsohn y Karas., 1999).

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) son un problema de salud pública mundial. Hoy en día constituyen la primera causa de enfermedad y muerte en el mundo occidental y continúan avanzando en los países en vías de desarrollo. De acuerdo a la Federación Mundial del Corazón, las enfermedades cardiovasculares ocupan el primer lugar de morbi-mortalidad en casi dos terceras partes de la población mundial. En México constituyen la segunda causa de muerte para mujeres y hombres (Secretaría de Salud, 2008). En

Sonora las ECV representan la principal causa de muerte con un 27.07% del total de muertes en el estado (Anuario Estadístico de Salud de Sonora, 2010).

La medición en sangre de lípidos como el colesterol total y los triglicéridos, así como de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) y alta densidad (HDL), forman parte del denominado “perfil de lípidos”, los cuales han sido utilizados como índice del riesgo cardiovascular. Algunos estudios señalan que el colesterol total, LDL y VLDL (lipoproteínas de muy baja densidad) presentan una asociación positiva con el riesgo cardiovascular, y por el contrario el colesterol HDL presenta una asociación negativa (Castelli et al., 1977; Lamarche et al., 1997; Blake et al., 2002; Juonala et al., 2005). Con relación a lo anterior, se ha observado en algunos estudios que el consumo de fitoestrógenos contribuye a mejorar el perfil lipídico de los sujetos (Zhan y Ho, 2005; Zhuo et al., 2004; Taku et al., 2007; Zhan et al., 2005; Merz-Demlow et al., 2000), aunque en otros estudios no se ha observado esta relación (Taku et al., 2008; Balk et al., 2005; Kreijkamp-Kaspers et al., 2004), por lo que todavía existe información controversial al respecto. Estos estudios son muy novedosos ya que la oportunidad de encontrar nuevas alternativas que permitan enfrentar el riesgo de enfermedades cardiovasculares, se ha convertido en una necesidad para el bienestar de la población.

Por lo anterior y considerando que la prevalencia de dislipidemias en adultos mexicanos es muy elevada y además se encuentra dentro de las más elevadas del mundo (Aguilar et al., 2002), se consideró importante llevar a cabo este estudio. Dada la problemática de riesgo cardiovascular que se ha demostrado para el estado de Sonora (Ballesteros et al., 2005), este trabajo se llevó a cabo con el fin de evaluar el posible papel del consumo de fitoestrógenos de la dieta sonorenses sobre el perfil de lípidos plasmáticos de mujeres de Hermosillo, Sonora. Con este trabajo, se pretende contribuir en la búsqueda de posibles compuestos que presenten un efecto protector sobre el perfil de lípidos y así disminuir el riesgo en los individuos de padecer enfermedades cardiovasculares.

HIPÓTESIS

Los fitoestrógenos de la dieta sonoreense, consumidos en cantidades elevadas, tienen un efecto protector sobre el perfil de lípidos séricos en mujeres sanas sonorenses mayores de 25 años.

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar la asociación de los fitoestrógenos dietarios y urinarios con el perfil de lípidos séricos en mujeres sanas sonorenses mayores de 25 años.

Objetivos Particulares

- 1.- Estimar los fitoestrógenos dietarios de las mujeres del estudio utilizando el recordatorio de 24 horas y el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA).
- 2.- Analizar el contenido en plasma de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos.
- 3.- Determinar el contenido de fitoestrógenos en orina de 12 horas.
- 4.- Evaluar la asociación que pueda existir de los fitoestrógenos dietarios y urinarios con el perfil de lípidos de las mujeres del estudio.

ANTECEDENTES

Enfermedades Cardiovasculares

Definición y tipos de enfermedades cardiovasculares

Las enfermedades cardiovasculares se consideran como cualquier trastorno del corazón y los vasos sanguíneos (venas y arterias). De acuerdo a la Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2011), las de tipo cardiovascular son enfermedades hipertensivas, cardiopatía isquémica, enfermedades cardiopulmonares, cerebrovasculares y malformaciones congénitas del sistema circulatorio.

Los ataques al corazón y los accidentes vasculares cerebrales (AVC) suelen ser fenómenos agudos que se deben sobre todo a obstrucciones que impiden que la sangre fluya hacia el corazón o el cerebro. La causa más frecuente es la formación de depósitos de grasa en las paredes de los vasos sanguíneos que irrigan el corazón o el cerebro. Los AVC también pueden deberse a hemorragias de los vasos cerebrales o coágulos de sangre (OMS, 2011).

Estadísticas de mortalidad y prevalencia de enfermedades cardiovasculares

Dentro de las enfermedades crónicas degenerativas, las enfermedades cardiovasculares (ECV) son la principal causa de defunción a nivel mundial y se considera que lo seguirán siendo, debido al aumento en su prevalencia en los países con menos recursos y al envejecimiento de la población. Se calcula que en el 2004 murieron por esta causa 17.3 millones de personas, lo cual representa un 30% de todas las muertes registradas en el mundo; 7.3 millones

de esas muertes se debieron a una cardiopatía coronaria y 6.2 millones a accidentes vasculares cerebrales (AVC). Se calcula que en 2030 morirán cerca de 23.6 millones de personas por ECV, sobre todo por cardiopatías y AVC, y se tiene previsto que seguirán siendo la principal causa de muerte (OMS, 2011).

En México las ECV también representan la principal causa de muerte con un 16.7% sobre las demás causas, siendo la enfermedad isquémica del corazón la que más contribuye con un 11.1% sobre los demás padecimientos cardíacos (SINAIS, 2008). En el Estado de Sonora este comportamiento sigue la misma tendencia, ya que de un total de 13,210 defunciones registradas en el 2008, 27.07% se debieron a enfermedades del sistema circulatorio, ocupando el primer lugar como causa de muerte (Anuario Estadístico de Salud de Sonora, 2010).

A nivel nacional las enfermedades cardiovasculares de mayor prevalencia tanto en mujeres como en hombres son la enfermedad isquémica del corazón, afecciones cerebrovasculares y las hipertensivas. En el 2008 en México se registraron 33,633 defunciones por enfermedad isquémica del corazón en hombres y 25,943 en mujeres. Para el estado de Sonora fueron registradas en el mismo año 737 defunciones en mujeres por la misma causa y 1,294 para hombres (SINAIS, 2008).

Factores de riesgo para enfermedades cardiovasculares

A los factores que desempeñan un papel importante en las probabilidades de que una persona padezca una enfermedad del corazón se les denomina factores de riesgo. Éstos se dividen en dos categorías: principales y contribuyentes. Los principales factores de riesgo son aquellos cuyo efecto de aumentar el riesgo cardiovascular ha sido comprobado. Dentro de esta categoría se encuentran la presión arterial alta, colesterol elevado, diabetes, obesidad y sobrepeso, tabaquismo, inactividad física, sexo, herencia y edad.

Los factores contribuyentes son aquellos que pueden dar lugar a un mayor riesgo cardiovascular pero cuyo papel exacto no ha sido definido aún. En esta categoría se encuentran el estrés, las hormonas sexuales, anticonceptivos orales y el consumo de alcohol. Algunos de estos factores pueden cambiarse, tratarse o modificarse y otros no (Texas Heart Institute, 2011). Será necesario identificar cuáles pueden modificarse y así disminuir la probabilidad de padecer enfermedades de tipo cardiovascular.

Los factores de riesgo modificables son aquellos susceptibles de ser cambiados mediante tratamiento médico o estilo de vida. Entre ellos se encuentran la hipertensión arterial, los niveles de colesterol, el tabaco, el ejercicio físico, la obesidad y la dieta. Aquellos que son no modificables son constitutivos del individuo, tales como el sexo, la raza y la herencia genética (Texas Heart Institute, 2011).

A través del estudio Framingham el cuál se llevo a cabo en población estadounidense, se concluyó que los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares fueron la edad, dislipidemias, hipertensión arterial, diabetes, obesidad, tabaquismo y sedentarismo, entre otros. Cuantos más factores de riesgo presentaba una persona, mayores eran sus probabilidades de padecer algún tipo de enfermedad cardiovascular (Grundy et al., 1998).

En un estudio realizado por Catalán et al. (2008) en población mexicana con el objetivo de identificar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en adultos mexicanos, observaron que el sobrepeso y obesidad ($IMC \geq 25$) representan el factor de riesgo con mayor prevalencia (77.9%), seguido de la edad (77.5%) y posteriormente altos niveles de colesterol total (44.9%). Otro estudio transversal con una muestra de 146 individuos mexicanos mostró que los factores de riesgo cardiovascular de mayor prevalencia fueron sobrepeso y obesidad (71.3%), sedentarismo (68.5%) y herencia (54%) entre los principales (Gómez y Bautista, 2009). En México, un estudio a nivel nacional en el cual se

incluyó a 2256 personas adultas entre 20 y 69 años de edad, concluyó que las dislipidemias en adultos mexicanos son muy elevadas y que además se encuentra dentro de las más elevadas del mundo (Aguilar et al., 2002).

Se han llevado a cabo estudios en población Sonorense para investigar si la presencia de marcadores biológicos para enfermedades crónicas a edad temprana se relacionan con la prevalencia elevada de enfermedades del corazón, como el realizado por Ballesteros (2005). En este estudio se contó con una muestra de 54 niños entre 7 y 11 años de edad y se encontró que los valores de triglicéridos fueron muy elevados (1.25 ± 0.37 mmol/L en niños y 1.19 ± 0.38 mmol/L en niñas) y que por el contrario los niveles de HDL fueron bajos (1.22 ± 0.20 mmol/L en niñas y 1.29 ± 0.20 mmol/L en niños); por lo que estos niveles nos muestran la presencia de un factor de riesgo independiente a edad temprana.

Lípidos sanguíneos y su relación con el riesgo cardiovascular

Hoy en día estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre marcadores biológicos y enfermedades cardiovasculares. Estos marcadores se asocian ya sea con un aumento o una disminución en el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Un ejemplo son los lípidos sanguíneos, en donde el aumento del colesterol total, LDL y triglicéridos, así como la disminución del colesterol HDL, pueden contribuir a un incremento de riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Yusuf et al., 2001).

Diversos estudios de casos y controles, de cohorte, transversales y ensayos clínicos han encontrado una asociación entre los lípidos sanguíneos y el riesgo cardiovascular. Coca et al. (2009), realizaron un estudio epidemiológico transversal con 11,042 mujeres Españolas de 67 años de edad en promedio. Obtuvieron que la prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue mayor para las mujeres que tuvieron niveles bajos de colesterol HDL (<45 mg/dl) en comparación a aquellas con niveles normales (24.7% frente al

18.4%, $p < 0.001$). Para valorar la asociación entre la concentración de HDL y enfermedad cardiovascular, se dividió a la población en quintiles de HDL: < 45 mg/dl (primero), 45-50 mg/dl (segundo), 51-58 mg/dl (tercero), 59-66 mg/dl (cuarto) y > 66 mg/dl (quinto). La prevalencia de enfermedades cardiovasculares fue mayor en el quintil de HDL más bajo (25.5%) y menor en el quintil de HDL más alto (p de tendencia lineal < 0.001).

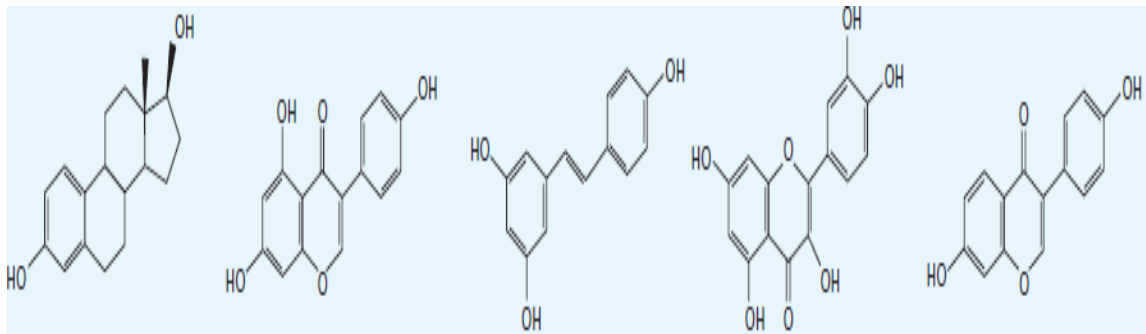
En otro estudio (Sharrett et al., 2001), a través de una cohorte retrospectiva observaron que en una muestra de 12,339 individuos de Estados Unidos entre 45 a 64 años de edad, se presentaron 216 eventos de enfermedades cardiovasculares en mujeres y 509 eventos en hombres. En este estudio se observó una asociación fuerte y directa del colesterol LDL con un aumento de riesgo de ECV. Las incidencias más bajas de ECV se mostraron para el quintil con niveles de LDL más bajos (88mg/dl para mujeres y 95mg/dl para hombres en promedio). El riesgo relativo fue en aumento para niveles de LDL más elevados, siendo 2.7 veces mayor para mujeres y 2.5 veces mayor para hombres en el quintil superior.

En la mayoría de los estudios epidemiológicos existentes se identifican que las concentraciones anormales de colesterol total y de las fracciones LDL están asociados de manera independiente a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares, es por ello, que es importante mantener valores normales de colesterol total (< 200 mg/dl), HDL (> 40 mg/dl), LDL (< 130 mg/dl) y triglicéridos (< 150 mg/dl) para disminuir el riesgo de tener padecimientos cardiovasculares (Texas Heart Institute, 2011).

Definición, tipos y metabolismo de fitoestrógenos

Los fitoestrógenos son moléculas provenientes de plantas cuya estructura y función es similar al estrógeno endógeno 17- β estradiol, ya que son compuestos difenólicos. De acuerdo a Díaz y Munevar (2009), la estructura bioquímica de los fitoestrógenos presenta una similitud con el anillo básico de los estrógenos, el ciclopentanoperhidrofenantreno, lo cual hace que sean afines a los receptores de estrógenos (ER- α y ER- β). A los fitoestrógenos se les encuentran unidos grupos oxo, ceto, hidroxilo y ésteres de metilo, dando como resultado una respuesta biológica específica en los seres humanos. Debido a su estructura química son capaces de ejercer una acción estrogénica, por lo que se les conoce como estrógenos no esteroideos (Hernández et al., 2009). En la Figura 1 se muestra la similitud estructural de algunos fitoestrógenos con respecto al 17- β estradiol.

Los fitoestrógenos incluyen a más de 100 moléculas diferentes las cuales son agrupadas en isoflavonas, lignanos, cumestanos y estilbenos. Las isoflavonas más comunes son genisteína, daidzeína, biochanina A y formononetina. Entre los lignanos están el matairesinol y secoisolariciresinol-diglucosídico. Uno de los cumestanos es el cumestrol y el resveratrol es un estilbeno. Entre estos, el grupo de fitoestrógenos más ampliamente estudiado son las isoflavonas, debido al efecto positivo que se ha demostrado que parecen tener en la prevención de algunos tipos de cáncer, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y manifestaciones adversas en la menopausia (Pilsakova et al., 2010).



17β-estradiol

Genisteína

Resveratrol

Quercetina

Daidzeína

FIGURA 1. Similitud de la estructura química de los fitoestrógenos con respecto al 17-β estradiol (Mense et al., 2008)

Las isoflavonas se encuentran en los vegetales en forma de precursores (isoflavonas glicosiladas), es decir de manera inactiva (genistina, daidzina y glicitina). Una vez que se ingieren por la dieta y entran en contacto con el intestino delgado son hidrolizadas por la acción enzimática de bacterias intestinales a formas activas: genisteína, daidzeína y gliciteína. Dentro de estas bacterias que participan en la hidrólisis se encuentran los lactobacilos, los bacteroides y las bifidobacterias y sus enzimas β-glucosidasas (Day et al., 2000). Posteriormente son absorbidas y transportadas por la vena porta al hígado para conjugarse por la acción de enzimas tales como las glucoroniltransferasas y sulfottransferasas. Después son excretadas en la orina y bilis (Garrido et al., 2003; Díaz et al., 2009).

Para el caso de los glucósidos de lignanos, éstos también son hidrolizados por acción enzimática de bacterias en el intestino delgado para dar como producto a los secoisolariciresinoles y los matairesinoles, los cuales pueden ser absorbidos o metabolizados como enterolignanos, enterodioles y enterolactonas (Lampe et al., 2006). Como parte del metabolismo de los fitoestrógenos se incluyen una serie de reacciones de deshidroxilación y

desmetilación llevadas a cabo por bacterias intestinales entre las cuales destacan los *Peptostreptococcus sp.*, *Eubacterium sp.*, *Aptobium*, *Clostridium coccoïdes*, entre otras (Clavel et al., 2005). Una vez que los lignanos son absorbidos en el intestino delgado, éstos al igual que las isoflavonas se incorporan a la circulación enterohepática para conjugarse por medio de las enzimas glucoroniltransferasas y sulfottransferasas y finalmente ser excretados a través de la orina y bilis. Cuando las isoflavonas y lignanos conjugados son excretados en la bilis se someten nuevamente a la circulación enterohepática y se desconjugan por acción de las β -glucuronidasas bacterianas, promoviendo la reabsorción de las isoflavonas y los lignanos y su posterior metabolización hasta ecuol y enterolactona (Kurzer y Xu, 1997).

Las isoflavonas, en forma de glucurónicos, predominan en la orina y su vida media es de aproximadamente entre 7 y 10 h (Setchell y cols., 2001). Entre los principales metabolitos de isoflavonas están la daidzeína, la genisteína, el ecuol y la O-desmetilangolensina. Sin embargo, la excreción urinaria de estos metabolitos es variable entre individuos. Por ejemplo, sólo entre 30 y 40% de la población occidental excreta ecuol en cantidades significativas (Manach y cols., 2005). La mayor proporción de lignanos excretados en orina se conjugan, 95% de las enterolactonas y 85% de los enterodíoles se excretan principalmente como monoglucurónicos. Estos enterolignanos aparecen en circulación aproximadamente entre 8 y 10 h después de la ingestión de lignanos derivados de plantas. En cambio, los lignanos derivados de plantas están en circulación sanguínea después de 2 horas del consumo pero sus concentraciones son menores que las de los enterolignanos (Peñalvo y cols., 2005). Así, las recolecciones urinarias pueden ser más útiles para la estimación completa de los niveles de lignanos e isoflavonas que las muestras de sangre.

Alimentos aportadores de fitoestrógenos

En las plantas se han identificado una gran cantidad de moléculas con estructura polifenólica como los fitoestrógenos, los cuales son metabolitos secundarios cuya principal función es como defensa ante la radiación ultravioleta, así como de patógenos (Manach et al., 2004). Los fitoestrógenos están presentes en una gran variedad de frutas, vegetales y leguminosas y se concentran principalmente en la cáscara de la fruta, la corteza y las flores de la planta. Dentro del grupo de fitoestrógenos que representan los más estudiados y de mayor consumo se encuentra el resveratrol, daidzeína, quercetina y genisteína (Mense et al., 2008).

Las isoflavonas como la genisteína y daidzeína, se encuentran principalmente en el frijol de soya y en sus productos como la leche y harina de soya, así como el tofu (Dixon, 2004). El frijol de soya contiene entre 580 y 3800 mg de isoflavonas / kg en base húmeda y la leche de soya entre 30 a 175 mg / L (Cassidy et al., 2000). Los lignanos están presentes en algunas bebidas como el té, café y vino y en cereales como la linaza y el centeno. Las leguminosas, frutas y verduras también son aportadoras de lignanos (Drago et al., 2006).

Los flavonoides representados principalmente por la quercetina y kaempferol se encuentran en la cebolla (1.2 g/kg de alimento fresco) así como en el brócoli y los arándanos. Algunas bebidas que también contienen flavonoles son el té y el vino tinto en concentraciones mayores a 45 mg / L. Para el caso de las flavanonas, éstas se encuentran en el tomate, así como en algunas plantas aromáticas como la menta; sin embargo sus concentraciones son mayores en frutos cítricos como las uvas, la naranja y los limones (Manach et al., 2004).

Los estilbenos se han encontrado en pequeñas cantidades dentro de la dieta humana, uno de ellos es el resveratrol presente en el vino tinto con una concentración que varía de 0.3-7 mg / L en su forma aglicona (Manach et al., 2004). Para el caso de los cumestanos, principalmente el cumestrol, estos se encuentran en el frijol, trébol, alfalfa y germen de soya (Branca y Lorenzetti, 2005).

En un estudio realizado por Campa (2012), donde se analizó el contenido de fitoestrógenos utilizando la técnica de HPLC-MS en alimentos comúnmente consumidos en el noroeste de México, se observó que el chile verde es fuente importante de ecuol conteniendo 43.4 μg / 100 gr de alimento. Así también otros alimentos aportadoras de isoflavonas fueron el jamón de pavo (395.2 μg de daidzeína /100 gr de alimento y 356 μg de genisteína /100 gr de alimento), el jugo de soya (757.6 μg de daidzeína, 430.8 μg de genisteína y 275.7 μg de gliciteína en 100 gramos de alimento) y el pastel comercial (4861.2 μg de genisteína y 125.9 μg de daidzeína por 100 gr de alimento). Entre los alimentos aportadores del lignano secoisolariciresinol se encontró la linaza con 68.4 μg y el frijol pinto con 14.2 μg por 100 gramos de alimento. En el caso de los flavonoides la moringa presentó altos niveles de kaempferol (2386.2 μg /100 gr de alimento) y quercetina (2049.6 μg /100 gr de alimento). Los alimentos aportadores del flavonoide naringenina fueron la mandarina (83.90 μg /100 gr de alimento) y el tomate bola guisado (140.6 μg /100 gr de alimento) y saladett (130.9 μg /100 gr de alimento). El fitoestrógeno kaempferol, además de estar presente en la moringa, se encontró en el frijol pinto y el mayocoba con 406.4 μg y 803.4 μg en 100 gr de alimento respectivamente (Campa, 2012).

Es importante mencionar que el procesamiento y manejo que sufren los alimentos hacen susceptibles a los flavonoides; por ejemplo, el almacenamiento de cebollas por un periodo de doce días resulta en una pérdida del 25 al 33% de quercetina. Así también se tiene que el cocido de los alimentos en agua disminuye los niveles de flavonoides debido a la solubilidad de estos

componentes en el agua o a la ruptura de la pared celular durante el cocinado (Price et al., 1998). Un estudio realizado por *Milder et al.* (2005) concluyó que la concentración de lignanos en vegetales hervidos es menor que en los vegetales crudos en un 25% al analizar el contenido de fitoestrógenos en alimentos. En el estudio de Campa (2012) mencionado anteriormente, se observó que el contenido de fitoestrógenos para algunas verduras como el tomate crudo y guisado mostraron un comportamiento distinto ya que el tomate guisado presentó un mayor contenido de fitoestrógenos totales (143.30 μg / 100 gr de alimento) en comparación al tomate crudo (38.57 μg /100 gr de alimento), así también el mismo caso se presentó con la cebolla cruda (0.32 μg / 100 gr de alimento) y guisada (2.06 μg / 100 gr de alimento); parece ser que la pérdida de agua por la acción del freído ocasiona una mayor concentración de los fitoestrógenos (Price et al., 1998).

Fitoestrógenos dietarios en la prevención de diferentes tipos de enfermedades

Los fitoestrógenos dietarios han surgido como una alternativa en el tratamiento de enfermedades como el síndrome climatérico, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis y algunos tipos de cáncer (López-Luengo, 2002), aunque su contribución en este tipo de enfermedades sigue siendo contradictoria.

Cáncer. Los compuestos bioactivos derivados de plantas con propiedades biológicas, pueden contribuir al desarrollo de un estado saludable en el individuo. Diferentes tipos de estudios epidemiológicos han demostrado que la mortalidad debido al cáncer de mama, ovarios, próstata y colon tiene una correlación negativa con los fitoestógenos. Esto supone que su consumo como parte de la dieta, pudiera inhibir el desarrollo de células cancerígenas (Rishi, 2002). El efecto anticancerígeno que tienen los fitoestrógenos se debe, principalmente, a su capacidad de inhibir ciertas enzimas implicadas en la

diferenciación y crecimiento tumoral, entre ellas las ADN topoisomerasas I y II, tirosincinasa, cinasa ribosómica S6 y aromatasas (López-Luengo, 2002).

Existen estudios que han evaluado una posible asociación entre el consumo dietario de fitoestrógenos y el riesgo de padecer cáncer de mama. En mujeres asiáticas se ha encontrado un efecto protector significativo del consumo de isoflavonas provenientes de la soya con el riesgo de padecer cáncer de mama (Lee et al., 2009; Nagata, 2010; Shu et al., 2009). Así también en México se encuentra otro estudio epidemiológico de casos y controles realizado por Torres et al. (2009) en donde se encontró que el consumo de más de una rebanada de cebolla al día, la cual es fuente de quercetina, tuvo un efecto protector (Razón de momios (RM)= 0.27, IC_{95%}=0.16-0.47) sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre y postmenopáusicas.

A través de la presencia de fitoestrógenos en orina, algunos estudios epidemiológicos han demostrado el efecto protector que presentan los fitoestrógenos sobre el riesgo de cáncer mamario. Entre ellos se encuentra el estudio realizado por Goodman et al. (2009) en donde a través de un diseño de casos y controles se evaluó la asociación de los niveles urinarios de fitoestrógenos con el riesgo de cáncer mamario en mujeres japonesas-americanas postmenopáusicas. Los resultados mostraron una reducción significativa del riesgo de cáncer mamario en las participantes con excreciones mayores de daidzeína (RM = 0.41, IC_{95%} = 0.19-0.89).

Osteoporosis. Estudios in vitro indican que los fitoestrógenos podría ser los candidatos ideales para el tratamiento de la osteoporosis, porque son capaces de estimular la actividad osteoblástica e inhiben la formación de osteoclastos con la ingestión dietaria de la genisteína (Branca 2003).

En un estudio realizado por Potter et al. (1998) en donde se evaluó el consumo de 90 mg de isoflavonas provenientes de la soya en 66 mujeres postmenopáusicas durante seis meses, se concluyó que el consumo de este fitoestrógeno aumentó la densidad mineral ósea en la columna de las mujeres

bajo tratamiento con respecto al grupo control. Otro estudio fue el realizado por Chen et al. (2003), el cual incluyó una muestra de 203 mujeres Chinas postmenopáusicas en donde se utilizó un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego. En este estudio se examinó el mantenimiento de la masa ósea de las participantes a través del consumo diario de isoflavonas provenientes de la soya en diferentes dosis (40 y 80 mg / día) y un grupo control el cual utilizó un placebo (almidón). Los análisis mostraron que las mujeres en el grupo de dosis alta (80 mg / día) presentaron un cambio favorable en el contenido mineral óseo ($p < 0.05$) en cadera en comparación a los grupos de dosis baja (40 mg / día) y grupo control.

Otros estudios epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre la ingestión de fitoestrógenos y la excreción de biomarcadores de reabsorción ósea. Uno de ellos es el realizado por Nikander et al. (2004) con 55 mujeres postmenopáusicas con historial de cáncer de mama, donde se mostró que la ingestión de 114 mg de isoflavonas diarias durante un periodo de 3 meses disminuyó los niveles de piridinolina (9%; $p = 0.001$) y desoxipiridinolina (5%; $p = 0.008$) en orina con respecto al grupo control (Nikander et al., 2004).

Menopausia. Estudios epidemiológicos han demostrado que una dieta rica en isoflavonas reduce la incidencia de la sintomatología climatérica y, en especial, de los sofocos (Lopez-Luengo, 2002). Uno de ellos es el estudio realizado por Nagata et al. (2001), en donde se examinó la asociación entre la ingestión de isoflavonas y la ocurrencia de sofocos en una cohorte de 1,106 mujeres japonesas durante 6 años. A través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos se estimó el consumo de isoflavonas y productos de soya. Los resultados mostraron una asociación inversa entre los sofocos de las mujeres y el consumo de isoflavonas entre el tercil más alto de ingestión de isoflavonas (mg/día) y el más bajo (IC=95%; $p = 0.002$), sugiriendo una alternativa de alivio para los síntomas durante la menopausia.

Resultados similares fueron encontrados por Murkies et al. (1995) que a través de un ensayo clínico, controlado, aleatorizado y doble ciego incluyeron a

58 mujeres postmenopáusicas y evaluaron el efecto del consumo de soya sobre la presencia de sofocos en las participantes. La muestra fue dividida en dos grupos, al grupo bajo tratamiento (n=28) recibió una suplementación con harina de soya (fuente de isoflavonas) y el grupo control una suplementación con harina de trigo (n=30) durante 12 semanas. Los resultados mostraron que los sofocos disminuyeron ($p < 0.001$) para ambos grupos, sin embargo el grupo que consumió harina de soya tuvo una reducción mayor (40%) con respecto al grupo que consumió harina de trigo (25%).

Otro ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y paralelo con mujeres postmenopáusicas concluyó que un consumo diario de 70 mg de genisteína y daidzeína durante 4 meses redujo ($p < 0.005$) el promedio del número de sofocos durante 24 horas en las participantes en un 61% (Faure et al., 2002).

Enfermedades cardiovasculares. Existe evidencia que indica que el consumo de fitoestrógenos presentes en la dieta está asociado con una disminución en la incidencia de enfermedades cardiovasculares. Así lo señalan Merz-Demlow et al. (2000), quienes estudiaron el efecto de la ingestión de tres isoflavonas a través de un ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado. Dicho estudio se llevó a cabo por un año en mujeres premenopáusicas normocolesterolémicas entre 18 y 35 años de edad. Las mujeres al consumir bebidas que contenían aislados de proteína de soya con diferentes concentraciones de isoflavonas (control, baja y alta concentración de isoflavonas) mostraron que el consumo de 129 mg/día de isoflavonas disminuyó significativamente el colesterol LDL entre un 8 a 10%. También se observó una tendencia para la disminución del colesterol total. Estos resultados son similares a los obtenidos en otros estudios, sugiriendo que el consumo de fitoestrógenos puede llegar a prevenir diferentes tipos de enfermedades cardiovasculares como la aterosclerosis.

Estudios epidemiológicos sobre fitoestrógenos en la dieta y perfil de lípidos sanguíneos

Los fitoestrógenos tienen una gran aplicación en la salud humana. Actualmente se están utilizando para el tratamiento y prevención de ciertas enfermedades. Sin embargo, la relación que existe entre su consumo y el efecto benéfico sobre el perfil de lípidos séricos para la prevención de enfermedades cardiovasculares, está actualmente en constante investigación. A través de diversos estudios epidemiológicos, se busca comprobar si realmente existe dicha asociación y cuál es el mecanismo que siguen los fitoestrógenos para lograr tal efecto. También se ha buscado establecer la posible interacción de los fitoestrógenos con otros compuestos químicos, que en conjunto mejoren el perfil de lípidos séricos.

Una de las principales fuentes de isoflavonas es la proteína de soya. Se han hecho estudios evaluando el efecto de los fitoestrógenos incluyendo una determinada cantidad de proteína de soya y modificando las concentraciones de isoflavonas para evaluar el resultado sobre el perfil lipídico (Merz-Demlow et al., 2000; Wangen et al., 2001; Zhuo et al., 2004; Zhan y Ho., 2005). Por otro lado, se han llevado a cabo otros estudios en donde se ha visto el efecto de las isoflavonas a diferentes concentraciones, sin incluir la proteína de soya (Balk et al., 2005; Taku et al., 2008). Los resultados que se han obtenido incluyendo la proteína de soya y extrayéndola han sido distintos, por lo que ésto ha ocasionado controversias sobre el efecto de los fitoestrógenos sobre el perfil de lípidos séricos. Esto hace suponer que los fitoestrógenos podrían estar interactuando a su vez con otros compuestos presentes en la proteína de soya que hasta el momento no han sido identificados.

Un meta-análisis reciente sobre ensayos clínicos controlados y aleatorizados (Taku et al., 2008) evaluó el efecto de isoflavonas extraídas de la soya a diferentes concentraciones (42-150 mg/día) sin incluir proteína, sobre el colesterol total y LDL en mujeres postmenopáusicas. Dicho estudio mostró que la ingestión promedio de 70 mg de isoflavonas por día, en un período de uno a

tres meses, no modificó ($p>0.05$) el perfil lipídico en mujeres normocolesterolémicas al compararlas con el grupo control que recibió un placebo. Estos resultados son similares a otro meta-análisis, en donde no se observó una asociación entre isoflavonas a diferentes concentraciones sin incluir proteína de soya, sobre el perfil de lípidos séricos (Balk et al., 2005).

De igual manera existen estudios donde se ha observado que los fitoestrógenos presentan un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos séricos en seres humanos cuando se incluye la proteína de soya, es decir cuando no ha sido extraída por algún método. Dentro de los estudios epidemiológicos que han evaluado dicho comportamiento se encuentra un meta-análisis (Zhuo et al., 2004) de ensayos clínicos controlados aleatorizados. En este estudio se evaluaron isoflavonas incluyendo proteína de soya, lo único que se modificó fue la concentración de isoflavonas para una cantidad dada de proteína. Dicho meta-análisis incorporó 8 ensayos clínicos aleatorizados y controlados (paralelos o cruzados) en donde la proteína de soya fue consumida por un periodo de uno a tres meses por pacientes hipercolesterolémicos y normocolesterolémicos. Al variar la concentración de fitoestrógenos (diadzeína, genisteína y gliciteína), los resultados mostraron que la ingestión de 90 mg por día en promedio (grupo con ingestión alta en isoflavonas) disminuye la concentración de colesterol LDL en suero en 0.15 mmol/L (5.80 mg/dL) ($p<0.0001$).

Otro meta-análisis (Taku et al., 2007) a través de 11 ensayos clínicos aleatorizados controlados, llegó a la conclusión de que un consumo promedio de 102 mg/día de isoflavonas provenientes de la proteína de soya durante tres meses mejora significativamente ($p<0.05$) el perfil lipídico. La reducción de colesterol total sérico fue de 0.10 mmol/L (1.77%) en promedio y la de colesterol LDL de 0.13 mmol/L (3.58%).

Zhan y Ho (2005) mostraron a través de otro meta-análisis el cual incluyó 23 ensayos clínicos controlados y aleatorizados, que un consumo de proteína de soya con un contenido de isoflavonas mayor a 80 mg/día, favorece

significativamente ($p < 0.05$) el perfil de lípidos séricos. Los resultados para este estudio mostraron una disminución de 0.22 mmol/L de colesterol total, 0.21 mmol/L para el colesterol LDL, 0.10 mmol/L para triglicéridos y un aumento significativo de 0.04 mmol/L para colesterol HDL. Dichos estudios son de gran importancia ya que los fitoestrógenos consumidos a través de la dieta pueden llegar a tomar un papel preventivo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares o para su tratamiento.

La menopausia se asocia a cambios metabólicos adversos, especialmente en las lipoproteínas plasmáticas y los niveles de colesterol. Estos cambios contribuyen al desarrollo de enfermedades en los vasos sanguíneos (arterias) e infarto al miocardio durante la post-menopausia. Las terapias de reemplazo hormonal conteniendo estrógenos sintéticos de origen animal han sido benéficas en el metabolismo de lípidos. Sin embargo, su uso ha mostrado efectos adversos potenciales, entre ellos como factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama y endometrio (Petronijevic et al., 1992; Crook, 2006). Es por ello que muchos estudios epidemiológicos se han centrado en el estudio de los fitoestrógenos y su efecto sobre el perfil de lípidos séricos en mujeres postmenopáusicas.

Dentro de los estudios epidemiológicos de ensayos clínicos controlados aleatorizados que incluye a mujeres postmenopáusicas se encuentra el realizado por Wangen et al. (2001). En este estudio se incluyeron 18 mujeres post-menopáusicas que probaron 3 aislados proteicos de soya conteniendo isoflavonas en forma de bebidas (control: 7.1 ± 1.1 mg/día, bajo nivel de isoflavonas: 11 mg y alto nivel de isoflavonas: 132 ± 22 mg por día). Se observó un cambio en las concentraciones de LDL sérico de 0.2 mmol/L u 8 mg/dl para las mujeres con un alto nivel de consumo de isoflavonas, lo cual se asocia a un 16% de reducción de padecer una enfermedad de tipo cardiovascular (Wangen et al., 2001).

Además de los estudios que señalan evidencia de un efecto benéfico sobre el perfil de lípidos séricos en mujeres postmenopáusicas, también se han

realizado ensayos clínicos controlados aleatorizados evaluando a mujeres premenopáusicas entre 18 y 35 años de edad (Samman et al., 1999; Merz-Demlow et al., 2000; Blakesmith et al., 2003). Estos estudios han tenido resultados positivos entre el consumo de fitoestrógenos y la disminución de enfermedades cardiovasculares como lo mostraron Merz-Demlow et al. (2000). En este estudio se seleccionaron 13 mujeres saludables premenopáusicas y normocolesterolémicas. Ellas consumieron tres tipos de aislados proteicos de soya, cada uno por tres periodos menstruales más nueve días y un periodo de dos a tres semanas de lavado; por lo que fue un estudio cruzado. La presentación de los aislados proteicos fue en forma de bebidas (control: 10.0 ± 1.1 , baja concentración de isoflavonas: 64.7 ± 9.4 y alta concentración de isoflavonas 128.7 ± 15.7 mg isoflavonas/día). Después de un año de estudio se observaron efectos significativos ($p < 0.02$) al evaluar los niveles de lípidos presentándose una disminución del 8.8% de colesterol LDL durante el periodo de menstruación para el consumo alto de isoflavonas con respecto al control.

Una de las principales fuentes de fitoestrógenos es la proteína de soya, sin embargo también se ha evaluado el efecto de dichos compuestos derivados de otras fuentes como el trébol rojo. Éste posee un contenido en isoflavonas mucho mayor que la soya. Un ensayo clínico reciente (Terzic et al., 2009) comprobó que al suplementar a un grupo de mujeres postmenopáusicas con 40 mg de isoflavonas (23 mg de biokaina, 1 mg de diadzeína, 15 mg de formononetina y 1 mg de genisteína) durante un año, tuvo un efecto benéfico sobre el perfil lipídico. Los resultados del estudio mostraron una disminución significativa ($p < 0.05$) del colesterol total y LDL, triglicéridos y un aumento de colesterol HDL.

Otros estudios menos recientes realizados en animales en donde se compararon los efectos de las isoflavonas contenidas en la soya para altas y bajas concentraciones tuvieron resultados similares. Dichos estudios han mostrado una disminución del colesterol total y LDL (Anthony et al., 1996; Kirk

et al., 1998) y un aumento del colesterol HDL (Anthony et al., 1997; Clarkson et al., 1994).

Además de los estudios que se han realizado dentro del grupo de isoflavonas, también se han llevado a cabo estudios con otros grupos de fitoestrógenos como los lignanos, para comprobar su posible efecto benéfico sobre el perfil lipídico. Tal es el caso del estudio realizado por *Wu et al.* (2006) en donde se evaluó el efecto de la ingestión de la semilla de ajonjolí sobre el perfil de lípidos en mujeres postmenopáusicas. Esto es debido a que la semilla de ajonjolí contiene al lignano sesamino y por acción de la microflora bacteriana es convertido a enterolactona. A través de este ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado que incluyó a 26 mujeres postmenopáusicas se concluyó que el consumo de 50 gramos de semilla de ajonjolí diario por un periodo de 5 semanas disminuyó el colesterol total y LDL en un 5% y 10% respectivamente ($p < 0.05$). Estos resultados sugieren que la ingestión de ajonjolí beneficia a las mujeres postmenopáusicas mejorando el perfil de lípidos séricos.

Otro estudio que también evaluó el efecto de los lignanos fue el realizado por *Dodin et al.* (2005), sin embargo en este caso la fuente de lignano fue la semilla de lino. En este ensayo clínico controlado, aleatorizado y doble ciego en mujeres postmenopáusicas se concluyó que el consumo de 40 gramos de semilla de lino como parte de la dieta por un periodo de 12 meses disminuyó el colesterol total 0.20 mmol/L ($p = 0.012$); sin embargo también se observó una disminución de colesterol HDL que fue de 0.08 mmol/L ($p = 0.031$).

La mayoría de los estudios epidemiológicos sobre fitoestrógenos y perfil de lípidos séricos son principalmente ensayos clínicos, pero también se han llevado a cabo estudios transversales que han analizado la posible asociación de estos compuestos con el perfil lipídico.

Entre los estudios transversales se encuentra el realizado por *Kleijn et al.* (2002), el cual evaluó la asociación entre el consumo de fitoestrógenos dietarios (isoflavonas y lignanos) y el perfil de lípidos plasmáticos de 939 mujeres

postmenopáusicas de los Estados Unidos. Las mujeres fueron categorizadas en cuartiles con su respectivo consumo de fitoestrógenos. En el cuartil más alto de ingestión de isoflavonas, los niveles de triglicéridos plasmáticos fueron 0.16 mmol/L menores comparados con el cuartil más bajo de ingestión de isoflavonas. Para el caso de los lignanos los niveles de triglicéridos fueron 0.23 mmol/L menores comparando el cuartil más alto con el cuartil más bajo de consumo de lignanos. No se encontraron diferencias del colesterol total y LDL entre los cuartiles extremos de ingestión de isoflavonas y lignanos. En el caso del colesterol HDL la diferencia fue de 0.06 mmol/L para la ingestión de lignanos e isoflavonas entre los cuartiles extremos.

Otro estudio transversal que se llevó a cabo con mujeres occidentales fue realizado por Rosell et al. (2004) que incluyó a 1033 mujeres pre y postmenopáusicas y evaluó la asociación entre la ingestión de proteína de soya como parte de la dieta habitual y el colesterol sérico. Las mujeres fueron categorizadas en 4 grupos de ingestión de proteína de soya para el análisis: menos de 0.5, 0.5-2.9, 3.0-5.9 y ≥ 6.0 g / día. La ingestión de proteína de soya se asoció inversamente con el colesterol total y LDL. Comparando a las mujeres que consumieron menos de 0.5 g proteína de soya / día con aquellas cuyo consumo fue ≥ 6.0 g / d, los niveles de colesterol total y de colesterol LDL fueron 7.5% y 12.4% menores respectivamente ($p < 0.01$). Por lo que el presente estudio indica que una ingestión moderada de alimentos de soya como parte de la dieta regular pudiera asociarse a concentraciones favorables de colesterol en sangre.

Así también se han llevado a cabo estudios transversales en poblaciones orientales como el realizado por Ho et al. (2000), en donde se evaluó la ingestión de soya y su asociación con la concentración de lípidos plasmáticos en una población China conformada por 500 hombres y 510 mujeres entre 24 y 74 años, los cuales completaron un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. En los hombres, el consumo de soya y el colesterol total plasmático estuvieron correlacionados de forma negativa ($r = -0.09$, $p = 0.04$), así como la

ingestión de soya y el colesterol LDL ($r = -0.11$, $p = 0.02$). Los respectivos valores para mujeres menores de 50 años fueron ambos con una $r = -0.11$ ($p < 0.05$). Sin embargo no se observó ninguna asociación entre la ingestión de proteína de soya y los lípidos plasmáticos para mujeres mayores de 50 años, así como tampoco se observó una asociación entre la proteína de soya y el colesterol HDL.

Muchos de los estudios epidemiológicos actuales sobre la ingestión de fitoestrógenos y perfil de lípidos séricos se han centrado a poblaciones asiáticas con un alto consumo de isoflavonas derivadas de la soya. En Sonora no existen estudios previos sobre fitoestrógenos presentes en la dieta sonorensis y su asociación al perfil lipídico. Se deberá evaluar la posible existencia de dicha asociación, con la finalidad de que esto sirva de base para futuras investigaciones en donde se pretenda probar el posible efecto benéfico de los fitoestrógenos de la dieta sonorensis sobre el perfil lipídico.

Mecanismos de acción de fitoestrógenos sobre el perfil de lípidos séricos

Los fitoestrógenos al poseer una estructura similar al $17\text{-}\beta$ estradiol son capaces de unirse a los receptores $\text{ER}\alpha$ y $\text{ER}\beta$, los cuales se distribuyen en diferentes partes del cuerpo humano. De acuerdo a Wroblewski y Cooke (2000), la actividad estrogénica es dependiente de la afinidad que presentan los fitoestrógenos al unirse a receptores de estrógenos en sitios específicos, la cual se determina por la presencia de anillos aromáticos y grupos hidroxilo dentro de su estructura química. Comparados con el estradiol, la genisteína y daidzeína son capaces de unirse a los receptores de estrógenos de 100 a 1,000 veces menos; sin embargo tienen la capacidad de tener efectos biológicos.

Se han propuesto tres posibles teorías sobre el mecanismo por el cual los fitoestrógenos son capaces de lograr un efecto hipocolesterolemico. Uno de ellos es que los fitoestrógenos pudieran causar un incremento en la excreción

de bilis y por tanto promover la remoción de colesterol LDL. Otra teoría es que estos compuestos pudieran iniciar un estado de hipertiroidismo, lo cual es sustentado por los hallazgos de algunos estudios en donde se ha observado un incremento en los niveles de tiroxina libre después de alimentar a animales con proteína de soya. La tercera y más viable es que los fitoestrógenos pudieran alterar el metabolismo hepático aumentando la remoción de colesterol LDL y VLDL por los hepatocitos debido a un aumento en la actividad de los receptores LDL a través del consumo dietario de isoflavonas (Wroblewski y Cooke, 2000).

Por otro lado también se ha visto que las isoflavonas pudieran inhibir la oxidación del colesterol LDL actuando como antioxidantes. Esto se ha visto en algunos estudios como el realizado por Kapiotis et al. (1997) donde se evaluó la capacidad de la genisteína para actuar como antioxidante del colesterol LDL, así como agente protector de las células vasculares contra las LDL oxidadas. Los resultados mostraron que la genisteína fue capaz de inhibir la oxidación del colesterol LDL en la presencia de iones de cobre, superóxido o radicales de óxido nítrico, lo cual se midió como la formación de sustancias reactivas de ácido tiobarbitúrico, así como hidroperóxidos de lípidos. Como parte del mismo estudio también se incubaron células endoteliales humanas en ausencia o presencia de genisteína, incluyendo células con lipoproteínas oxidadas, y se concluyó que la adición de este potencial antioxidante durante el proceso de oxidación del colesterol, protegió efectivamente las células vasculares del daño por lipoproteínas oxidadas.

Wei *et al.* (1995) señalan que la capacidad antioxidante de las isoflavonas se debe a su estructura química y a la presencia de grupos hidroxilo. Ellos observaron que el consumo de 250 ppm de genisteína derivada de la soya durante 30 días en ratones, aumentó la actividad de enzimas antioxidantes como la catalasa, superóxido dismutasa, glutatión peroxidasa y glutatión reductasa en la piel e intestino delgado de estos ratones.

Durante la menopausia las mujeres experimentan una disminución de las concentraciones plasmática del colesterol HDL y un aumento de colesterol total,

LDL y triglicéridos como resultado de la disminución de estrógenos. Los altos niveles de estrógenos en mujeres premenopáusicas se cree que contribuyen a un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares en comparación con mujeres postmenopáusicas. Se ha propuesto que los fitoestrógenos debido a la similitud de su estructura con respecto a los estrógenos pudieran actuar como agonistas de estrógenos, produciendo efectos similares sobre los lípidos plasmáticos (Kurzer y Xu, 1997). Esto se ha evidenciado debido al efecto benéfico del consumo de fitoestrógenos sobre el perfil de lípidos en mujeres postmenopáusicas (Wangen et al., 2001; Kleijn et al., 2002; Dodin et al., 2005; Wu et al., 2006).

La Dieta Sonorense

El consumo de alimentos relacionados con una población está determinado por raíces culturales profundas. Al conjunto de alimentos que se consumen frecuentemente en una región se le conoce como patrones dietarios. La dieta sonorense se caracteriza por el consumo de tortillas de harina o maíz, el frijol, la sopa de pasta, el café, las papas y, según sea el caso, la carne, las salchichas, el queso y la leche. Las verduras más comunes son tomate, cebolla y chile verde (regularmente en pequeñas proporciones), zanahoria, lechuga, apio, repollo y frutas como el plátano y la naranja. La frecuencia de consumo de frutas y vegetales, a excepción de la cebolla y el tomate, no supera el 30% de la población.

La dieta sonorense sobrepasa el consumo de carbohidratos, grasas y carnes rojas, por lo que la población presenta un elevado riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares (Ortega, 2011; Valencia et al., 1998). Aunado a lo anterior, se ha encontrado que el consumo de ácidos grasos trans en población Sonorense es muy elevado (7.64 ± 4.64 gr/día) y sobrepasa las recomendaciones de la OMS, la cual establece que debe ser menor al 1% del total de energía que se consume, siendo para esta población mayor al 3% (Valenzuela, 2010).

En un estudio realizado con 100 mujeres sanas de Hermosillo, Sonora mayores de 25 años en donde se estimó el consumo de fitoestrógenos a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas, se observó que dentro de los alimentos de mayor consumo se encontraron las tortillas de maíz y harina, frijoles guisados, carne asada, tamales de carne, huevo, entre otros. Para frutas y verduras las de mayor consumo fueron la lechuga, tomate, pepino, papas, cebolla y plátano. Entre las bebidas destacaron el café, la soda de cola y la leche entera (Campa, 2012).

Estudios recientes realizados en población Sonorense (Chávez, 2012) muestran que la ingestión de fitoestrógenos se encuentra muy por debajo al de poblaciones orientales. En un estudio realizado en CIAD, A.C. en donde se evaluó la correlación entre los niveles urinarios y la ingestión de fitoestrógenos a través de encuestas dietarias en 100 mujeres adultas de Hermosillo, se estimó un consumo promedio de 3.17 ± 8.4 mg / día de isoflavonas lo cual es 8 veces menor al de poblaciones orientales, en donde la incidencia de enfermedades cardiovasculares es menor. Además, en el mismo estudio se observó que la ingestión de isoflavonas (3.17 ± 8.4 mg / día) fue mayor que la de lignanos (1.17 ± 1.58 mg / día) pero menor a la de los flavonoides (31.36 ± 20.86 mg / día). Los fitoestrógenos de mayor consumo fueron la naringenina, quercetina y cumestrol en la dieta de las participantes. El consumo promedio de fitoestrógenos totales fue de 38 mg/día (Chávez, 2012).

SUJETOS Y MÉTODOS

Diseño del Estudio y Selección de Participantes

El diseño del presente estudio fue transversal e incluyó a mujeres pre y postmenopáusicas mayores de 25 años de edad, residentes por más de 5 años de la ciudad de Hermosillo, Sonora, México. Las participantes fueron seleccionadas al azar de 11 colonias de la ciudad, de acuerdo a las Áreas Geoestadísticas Básicas (AGEBs) que utiliza el Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) para el muestreo de hogares. De cada colonia se seleccionó aleatoriamente una manzana y se identificaron todas las casas habitadas dentro de esa manzana, para posteriormente elegir de manera aleatoria simple los hogares que se habrían de visitar.

Fueron excluidas aquellas mujeres que se encontraban en periodo de lactancia o embarazadas y que fueron diagnosticadas previamente con alguna enfermedad crónica como diabetes, cáncer o enfermedad del corazón, entre otras. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética para estudios con seres humanos del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Todas las participantes firmaron una carta de consentimiento de participación voluntaria, la cual incluyó los criterios de selección del estudio, procedimientos a seguir, riesgos, beneficios y la confidencialidad de los datos proporcionados por las participantes.

Tamaño de muestra

El tamaño de la muestra fue de 135 mujeres, el cual fue estimado utilizando la fórmula de comparación de medias. La diferencia de medias fue obtenida utilizando los valores de colesterol LDL inicial y final tomados del estudio realizado por Wu et al. (2006) en donde se evaluó el efecto de la ingestión de la semilla de sésamo, la cuál es fuente de fitoestrógenos, en mujeres postmenopáusicas.

Cuestionario Sociodemográfico y de Salud

Se realizó una visita a los domicilios particulares de las mujeres seleccionadas para aplicar un cuestionario sociodemográfico y de salud. Este cuestionario estuvo conformado por preguntas abiertas, así como de opción múltiple. Éste incluyó datos personales de la participante, características sociodemográficas y económicas, historial médico y reproductivo, así como información sobre tabaquismo y consumo de alcohol, uso de terapia hormonal de reemplazo y anticonceptivos, entre otras. La finalidad de este cuestionario fue además de conocer las variables socioeconómicas y demográficas, identificar otros factores con respecto a estilo de vida y salud para poder caracterizar a la población de estudio y poder utilizar posteriormente algunas de éstas como variables de ajuste durante el análisis de datos.

Para determinar el nivel socioeconómico de las participantes, se tomaron en cuenta los ingresos mensuales de las personas que sostenían económicamente a la familia de la participante, mientras que la clasificación por nivel socioeconómico se realizó mediante los puntos de corte establecidos por Camberos (2008). El nivel socioeconómico bajo se conformó por aquellas mujeres cuyos ingresos mensuales eran menores a 5 salarios mínimos. El nivel medio correspondía a las mujeres que percibían entre 5 y 10 salarios mínimos y el nivel alto por aquellas que tenían ingresos mensuales mayores a 10 salarios mínimos.

Medidas Antropométricas

Las medidas antropométricas que se tomaron fueron peso, estatura y circunferencia de cintura y cadera utilizando procedimientos estandarizados (Jelliffe *et al.*, 1989; Cameron, 1978). Posteriormente con los valores de peso y estatura se obtuvo el índice de masa corporal (IMC) de cada una de las participantes, calculado como el peso sobre la estatura al cuadrado ($\text{peso}/\text{estatura}^2$). Con el IMC se clasificó a las participantes con sobrepeso u

obesidad utilizando los criterios de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 2007). El peso se midió con una balanza electrónica portátil (E-FG 150KBM con 0.05 kg de precisión) y la estatura con un estadiómetro portátil (SECA). La circunferencia de cintura se midió entre la costilla inferior y la cresta ilíaca con cinta de fibra de vidrio. Para la clasificación de obesidad central se emplearon los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF por sus siglas en inglés) según la edad y sexo para la población México-Americana (IDF, 2007). La circunferencia de cadera se midió a la altura de la región más prominente de los glúteos con la misma cinta. Personal estandarizado previamente llevó a cabo estas mediciones.

Presión arterial y Niveles de Glucosa en Sangre

La presión arterial se tomó utilizando un tensiómetro digital de muñeca (Omron HEM-631INT). La participante estuvo sentada cómodamente y el tensiómetro le fue colocado en la muñeca izquierda, posteriormente sostuvo el brazo sobre el pecho al nivel del corazón y se tomó la lectura (Rudy, 1987). La hipertensión se definió de acuerdo a los criterios de la BHS (British Hypertension Society; 2004). Para determinar los niveles de glucosa en sangre, se le pidió a la participante estar en ayunas para tomar una muestra de sangre y se utilizó un glucómetro (ACCU-CHEK GC) para determinar el nivel de glucosa.

Actividad Física

La estimación del nivel de actividad física de las mujeres se realizó explorando las actividades realizadas cada hora dividida en períodos de 15 minutos aplicando un cuestionario. Lo anterior se llevó a cabo mediante el uso de claves y se evaluó la actividad de 3 días. Este método se probó en un estudio realizado en el CIAD, donde se exploró la actividad por 7 días (Haggarty et al., 1997), obteniéndose una buena correlación al compararse con

el método de agua doblemente marcada. Sin embargo, en este estudio, el cuestionario se adaptó para solicitar información de las actividades solamente por tres días. Para determinar el tipo de actividad física, se tomó en cuenta el compendio propuesto por Ainsworth et al. (2000), que clasifica cada una de las actividades de acuerdo con su intensidad.

La intensidad de la actividad física fue medida en *METs* (equivalentes metabólicos), en donde un MET se define como el gasto de energía que un adulto promedio gasta en sentarse tranquilamente y que es de alrededor de una kilocaloría por kilogramo de peso corporal por hora. Así, la intensidad de las actividades se clasificó como sigue: a) sueño; b) actividades ligeras (labores de oficina, leer un libro, ver televisión); c) actividades moderadas (pintar muros, empacar y desempacar bolsas, yoga, ciclismo ligero, caminata ligera), y d) actividades vigorosas (subir escaleras con bolsas pesadas, mover muebles, correr, trabajo de granja).

Evaluación del Consumo de Fitoestrógenos a través de la Dieta

Se aplicaron dos tipos de encuestas dietarias con la finalidad de determinar la ingestión habitual y actual de fitoestrógenos. Para conocer la dieta habitual, se aplicó un cuestionario sobre la frecuencia de consumo de alimentos previamente validado para mujeres adultas de la ciudad de Hermosillo, Sonora (Quizán-Plata y Ortega, 2000) y modificado para este estudio. Se aplicó un recordatorio de 24 horas para determinar la dieta actual (Ortega, 1999).

Cuestionario de Frecuencia de Consumo de Alimentos

El cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) incluyó 162 alimentos clasificados en 11 grupos, de los cuales 133 (frutas, verduras,

cereales, semillas y bebidas) son fuente de fitoestrógenos y sus metabolitos. El cuestionario se dividió en cinco categorías sobre la frecuencia del consumo de un alimento específico (diariamente, semanalmente, mensualmente, anualmente, raramente). Otros apartados fueron el tamaño de la porción (pequeña, mediana y grande), método de preparación del alimento (crudo, hervido, al vapor, horneado, en microondas, frito y no aplicable) y una sección sobre la ingestión de vitaminas y suplementos. A través de este cuestionario se obtuvo información del consumo habitual de fitoestrógenos en la dieta un año previo a la entrevista.

Estimación dietaria de los fitoestrógenos a través del CFCA. A través del diccionario de alimentos elaborado por Ortega et al. (1999) se estimó el consumo habitual de 18 fitoestrógenos. La información sobre la frecuencia y el tamaño de la porción listado en el CFCA se capturó en una hoja de cálculo Excel versión 7.0 y además se calcularon los gramos consumidos por día de cada alimento. Así, además de obtener información sobre la ingestión de fitoestrógenos, también se obtuvo el cálculo del consumo de macro y micronutrientes.

La estimación de los fitoestrógenos a través del CFCA se obtuvo empleando la fórmula de producto-suma:

$$\text{Ingestión total de fitoestrógeno específico/día} = \text{suma } [(A)(B)(C)]/365$$

Donde:

A= ponderación de frecuencia de consumo de un alimento (número de porciones al año)

B= tamaño de la porción consumida ponderada de ese alimento

C= gramos de fitoestrógeno específico contenido en un tamaño de porción estándar de alimento

El consumo de fitoestrógenos se estimó de manera individual y por grupo de isoflavonas, lignanos y flavonoides. Para el grupo de las isoflavonas fueron incluidas la daidzeína, ecuol, genisteína, gliciteína, formononetina, biocanina A.

En el caso de los lignanos se incluyeron el secoisolariciresinol, matairesinol, lariciresinol, pinoresinol, enterolactona y enterodiol. Los flavonoides incluyeron a la naringenina, kaempferol, luteolina y quercetina. El consumo de fitoestrógenos totales fue estimado a través de la suma de isoflavonas, lignanos, flavonoides, cumestrol y resveratrol en microgramos por día ($\mu\text{g}/\text{día}$).

Recordatorio de 24 horas

Para estimar el consumo actual de fitoestrógenos se aplicó un recordatorio de 24 horas a las participantes del estudio por personal entrenado de CIAD. Un segundo recordatorio fue aplicado a una submuestra de 71 mujeres, con un espacio mínimo de tres semanas para calcular el coeficiente de variación intraindividual de la ingestión día a día. Las mujeres que presentaron un mayor interés por participar en el estudio fueron invitadas a que se les aplicara un segundo recordatorio.

En este recordatorio se registraron todos los alimentos, bebidas y suplementos de vitaminas y minerales consumidos 24 horas previas a la entrevista. Durante la aplicación del cuestionario se utilizaron ayudas visuales para determinar las porciones, tales como platos, vasos, cucharas y tazas de diferentes medidas, frutas y verduras de tamaño real e imágenes con diferentes porciones de alimentos. La información obtenida a través de los cuestionarios, se analizó utilizando un diccionario de composición de alimentos, elaborado por Ortega et al. (1999), para estimar la ingestión total diaria de fitoestrógenos, así como de macro y micronutrientes.

Estimación dietaria de los fitoestrógenos a través del recordatorio de 24 horas.

En los recordatorios de 24 horas todos los alimentos fueron codificados asignándoles una clave de acuerdo al Diccionario de Alimentos. Se obtuvo el peso para cada uno de éstos utilizando un manual que contiene los pesos promedio de los alimentos por porción chica, mediana o grande o por utensilio o recipiente.

Cuando algún alimento no se encontró en el diccionario, se procedió a darlo de alta dentro del mismo para incluir los macro y micronutrientes, así como los fitoestrógenos ($\mu\text{g}/100$ gramos de alimento fresco) de ese alimento en particular. Los macro y micronutrientes fueron obtenidos a través de las bases de datos publicadas por el Departamento de Agricultura de los Estados Unidos (USDA) o utilizando la etiqueta de información nutrimental del alimento. Para el caso de los fitoestrógenos se utilizaron buscadores de literatura científica como Pubmed y google scholar y palabras claves como phytoestrogens, isoflavones, lignans, contents, concentration, entre otras. Sin embargo, cabe aclarar que el contenido de fitoestrógenos de algunos alimentos más consumidos en la dieta sonoreense, como lo son la tortilla de harina y maíz, frijoles guisados y cocidos, queso fresco regional, leche entera, cebolla cruda y guisada, nopalitos, tomate crudo y guisado, chile verde, lechuga, papas cocidas y fritas, entre otros, se obtuvieron de un trabajo previo a este estudio (Campa, 2012). Los datos obtenidos se introdujeron al diccionario de alimentos y se utilizaron para obtener el consumo de fitoestrógenos utilizando los dos tipos de encuestas dietarias mencionadas con anterioridad.

Una vez obtenidos todos los códigos y pesos, estos fueron capturados en una hoja de cálculo de Excel 7.0. Para calcular la cantidad de nutrientes y fitoestrógenos consumidos para cada participante mediante el uso del recordatorio de 24 horas, se utilizó la siguiente fórmula:

Cantidad de energía / nutriente / fitoestrógeno (Kcal/d, g/d, mg/d, $\mu\text{g}/\text{d}$) = $A*B/C$

Donde:

A= cantidad de alimento consumido (g) por cada persona

B = cantidad de energía, nutriente o fitoestrógeno (Kcal/d, g, mg, μg) proporcionada por cada alimento (obtenido del diccionario de alimentos)

C = 100 gramos de alimento

Se llevó a cabo un ajuste de variación intra e interindividual en las variables dietarias.

Análisis de fitoestrógenos en orina de 12 horas

El análisis de los fitoestrógenos en orina se llevó a cabo en un estudio anterior al presente (Chávez, 2012). Los datos que se presentan en este estudio corresponden a una submuestra de 84 mujeres. Las participantes recibieron las instrucciones necesarias para la recolección total de orina de 12 horas, en cualquier día fuera de su periodo menstrual. Además, como criterio importante para la recolección, sólo las mujeres que no hubieran consumido algún tipo de antibióticos en los 7 días previos a la recolección proporcionaron su muestra de orina. A todas las mujeres se les proporcionaron 4 recipientes oscuros con tapas de rosca, geles refrigerantes y una hielera. La orina total de 12 h se recolectó en estos recipientes portátiles de 0.5 L y cada uno con 0.5 g de ácido L-ascórbico (A4544-100G, SIGMA-Aldrich) para prevenir la contaminación microbiana y la degradación oxidativa de los fitoestrógenos (Tseng et al., 2008). Se solicitó a las mujeres que usaran un recipiente por separado para recolectar la orina antes de cenar, después de cenar y la primera micción del día siguiente, y almacenaran los recipientes en su refrigerador (4 - 6°C) o en la hielera.

Debido a los cambios impredecibles de flujo de la orina durante el día y a que la síntesis y eliminación total de creatinina es generalmente constante (Spierto et al., 1997), la cantidad de fitoestrógenos en orina se ajustó a la concentración de creatinina. Para normalizar esta diuresis, se midió la excreción urinaria de creatinina (Bolca et al., 2009). Estos análisis de creatinina se realizaron en un laboratorio biomédico utilizando un ensayo cinético colorimétrico basado en la reacción de Jaffé. Así, los resultados de fitoestrógenos en orina se reportan por gramo de creatinina.

Para analizar 16 fitoestrógenos en una muestra de orina de 12 horas, se utilizó un método cromatográfico desarrollado por Wyns et al. (2010), el cual consiste en una hidrólisis enzimática de los fitoestrógenos usando β -glucuronidasa/sulfatasa, seguida por una extracción líquida-líquida con disolvente orgánico y una separación y detección usando cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS).

Para el pretratamiento de las muestras de orina de 12 h la preparación se basó en el protocolo publicado por Bolca et al. (2009) y adaptado por Wyns et al. (2010). Las muestras fueron centrifugadas a 3000 rpm por 10 minutos en tubos eppendorf de 2 ml para eliminar sólidos. Posteriormente el sobrenadante (2ml) se diluyó con un volumen igual de buffer de acetato de sodio (pH 5.0; 0.1M), se le añadió 100 μ l del estándar interno 4-hidroxibenzofenona (4 μ g/ml), 30 μ l de mezcla de enzimas (5.14 mg/ml) y 10 μ l de mezcla de desconjugación (24 y 20 μ g/ml). Esta muestra problema se incubó por 4 horas a 37°C en un baño de agua (Thermo Fisher Scientific, Marieta OH, USA).

Después de la incubación, se realizó en dos ocasiones una extracción líquido-líquido añadiendo 5 mL de éter dietílico. Posteriormente se mezcló por 30 seg en un vortex y se dejó reposar por 5 min para conseguir una buena distribución de la capa orgánica y la acuosa. La capa de disolvente orgánico (aproximadamente 10 mL en total) se recolectó cuidadosamente y se colocó en un tubo nuevo de centrífuga de fondo cónico y de vidrio (15 mL). El eluato se evaporó suavemente hasta sequedad con una corriente de nitrógeno a 37°C. Se lavaron las paredes del tubo con 500 μ L de metanol y se evaporó de nuevo con nitrógeno. Los fitoestrógenos se disolvieron en 200 μ L de la solución de reconstitución agitando cuidadosamente por 1 min en un vortex. Antes de transferir el extracto a los viales de cromatografía, se filtró con acrodisc (0.2 μ m), para eliminar partículas sólidas. El volumen de inyección se ajustó a 50 μ L de extracto filtrado.

La separación cromatográfica y detección de los fitoestrógenos se basó en la técnica de Wyns et al. (2010), que fue previamente modificada para llevar a cabo el análisis de los 16 fitoestrógenos de interés en muestras de orina. Se utilizó un equipo HPLC Agilent serie 1100 (Agilent Technologies, Inc., Palo Alto, Ca, USA) equipado con una columna (Waters XBridge) C₁₈ (150 x 3.0 mm D.I., 3.5 µm) de fase reversa y conectada a una precolumna C₁₈ (20 x 3.0 mm D.I., 3.5 µm) para resolver los analitos. Para la confirmación de los analitos se utilizó un espectrómetro de masas con analizador de masas de cuadrupolo simple G1946A, modelo VL (Agilent Technologies, Inc., Palo Alto, Ca, USA).

Cuantificación del Perfil de Lípidos Plasmáticos: Colesterol total, HDL, LDL, VLDL y Triglicéridos

Después de un ayuno de 12 horas se tomó una muestra de 4 ml de sangre en las mujeres para medir lípidos plasmáticos, la muestra fue colocada en tubos vacutainer con anticoagulante EDTA (Becton Dickinson V.S.). A las muestras se les agregó un coctel conformado por azida de sodio, fenilmetilsufonil fluoruro y aprotonina; este coctel se utilizó para poder almacenar las muestras a -80°C hasta su análisis. Para determinar los lípidos en plasma, éstos se obtuvieron por centrifugación a 2600 rpm por 20 minutos a 10°C (CS-6R Centrífuga Beckman, Instruments Palo Alto, CA).

El colesterol total (Allain *et al.*, 1974) y triglicéridos (Wahlefield y Bergmeyer, 1974) se midieron por un método enzimático mediante juegos de reactivos comerciales (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania). Para cada análisis se utilizó una curva estándar y sueros comerciales certificados (Sigma Diagnostics. St. Louis Missouri), así como un estándar control CEFAS (Roche Diagnostics, Mannheim Alemania). El colesterol HDL se midió en el sobrenadante después de la precipitación de las lipoproteínas conteniendo Apo B (Warnick *et al.*, 1982). El colesterol LDL y VLDL se determinaron usando la ecuación de Friedwall *et al.* (1972).

Análisis de Estradiol

A una submuestra de 34 mujeres postmenopáusicas se les realizó un análisis para determinar los niveles de estradiol en una muestra de sangre. Estos análisis se realizaron en un laboratorio bioquímico externo, el cual utilizó el método de quimioluminiscencia para determinar los niveles de estradiol. Este método se basa en la producción de luz a partir de una reacción química, la intensidad de emisión se debe a la concentración de las especies químicas implicadas en la reacción, así las medidas de la intensidad de emisión pueden emplearse con fines analíticos (García-Campaña et al., 2001). Los resultados de niveles de estradiol en la submuestra de participantes fueron reportados en picogramos por mililitro.

Análisis Estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables dietarias, lípidos séricos y variables antropométricas, utilizando la media, desviación estándar y en su caso medianas e intervalos intercuartilares para variables continuas y porcentajes en caso de variables categóricas. Se evaluó la normalidad de los datos y se utilizó la prueba de t-Student para dos muestras independientes para determinar diferencias por estado de menopausia entre las variables medidas. En el caso de las variables que no cumplieron con la normalidad se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

Para analizar la asociación entre el perfil lipídico y el consumo de fitoestrógenos, se realizó un análisis de regresión lineal múltiple, utilizando las diferentes fracciones del perfil de lípidos séricos (colesterol total, HDL, LDL, VLDL y triglicéridos) como variables dependientes (en modelos separados) y al consumo de fitoestrógenos totales y particulares como variables independientes

de interés. Se utilizó un análisis de regresión bivariado para evaluar las posibles variables confusoras, como independientes. Todas las variables independientes que presentaron una relación significativa con el perfil de lípidos séricos, se consideraron en el modelo de regresión lineal múltiple, como variables de ajuste. Para establecer las asociaciones entre las fracciones lipídicas y el consumo de los diferentes fitoestrógenos, éstos fueron categorizados en tertiles. Las variables de ajuste consideradas para el modelo de regresión lineal múltiple fueron el consumo de energía, edad, IMC, consumo de alcohol, consumo de grasa total y el estado de menopausia (premenopáusicas ó postmenopáusicas). Se utilizó el programa STATA versión 8.0 para llevar a cabo los análisis y una probabilidad menor o igual 0.05 para establecer significancia estadística.

RESULTADOS

Selección de las Mujeres del Estudio

En la Figura 2 se presenta el total de hogares visitados, así como el total de las mujeres que aceptaron participar y finalizar el estudio. Se visitaron 138 hogares en 10 diferentes colonias de la ciudad de Hermosillo, Sonora. En total, 36% de las mujeres visitadas aceptaron participar y finalizar el estudio. Un 63% de mujeres visitadas no participaron en el estudio por diversas razones, como ejemplo se tiene que un 8% de las mujeres visitadas no cumplieron con los criterios de inclusión y un 20% no aceptó participar. El 36% de las mujeres restante no participó en el estudio debido a otras razones, entre ellas que no se encontraron en sus casas.

Así, en este estudio se capturaron un total de 50 mujeres. Los datos de estas mujeres se consideraron junto con los de 85 mujeres más que fueron tomadas de un estudio realizado previamente en la institución (Chávez, 2012). Debido a que dos de las mujeres que formaban parte del estudio presentaron valores anormales en el perfil de lípidos séricos y una mujer presentó un consumo de energía mayor a 8000 kcal, éstas fueron eliminadas, obteniendo una muestra de 132 mujeres.

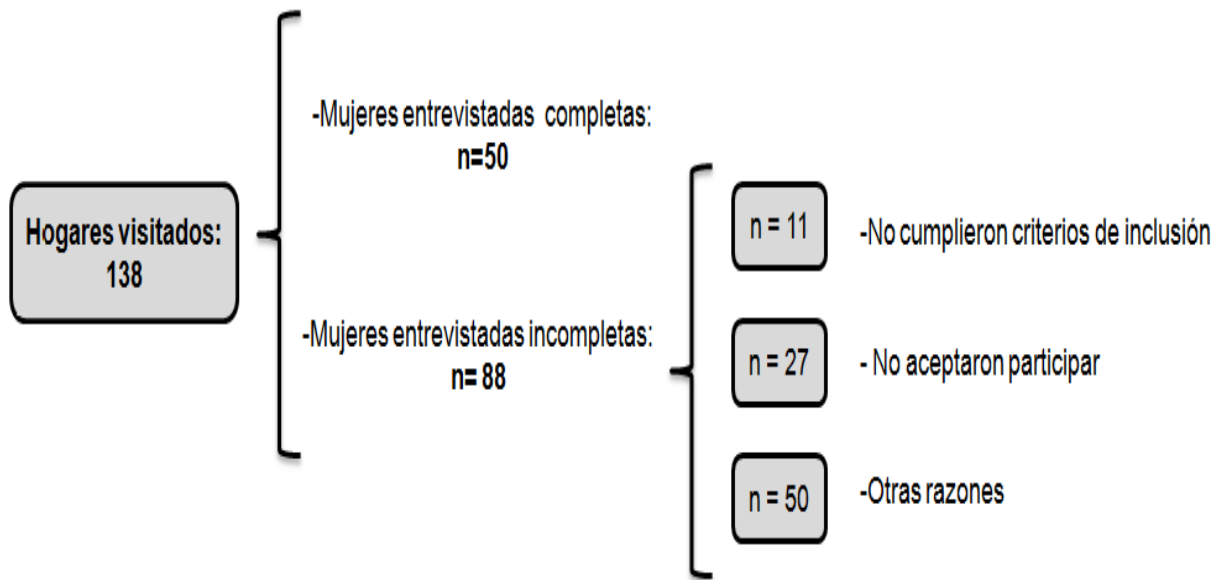


Figura 2. Total de entrevistas realizadas

Características Generales y Antropométricas de las Mujeres del Estudio

En la Tabla 1 se presentan las características generales y antropométricas de las mujeres que participaron en este estudio, estratificadas por estado de menopausia. Cabe mencionar que al analizar los niveles de estradiol de una submuestra de 34 mujeres, se obtuvo que cuatro de las mujeres que reportaron en un inicio ser postmenopáusicas estuvieron dentro de la fase folicular tardía y prematura, ya que utilizando el método de quimioluminiscencia se consideran valores menores de 40 pg/ml para esta fase (García-Campaña et al., 2001); así, estas cuatro mujeres se consideraron premenopáusicas. Para el resto de las 30 participantes se confirmó que se encontraban en etapa postmenopáusica al tener valores menores de 20 pg/ml. Por lo anterior obtuvimos que de la muestra total de 132 participantes, 82 mujeres fueron premenopáusicas y 50 postmenopáusicas.

La edad promedio de las 132 mujeres fue de 44 años y como era de esperarse, las mujeres en etapa de premenopausia tuvieron menor edad que

las mujeres en etapa postmenopáusicas. El 73% de las participantes estaban casadas, el 10% vivían en unión libre, y el resto se encontraban viudas, separadas, divorciadas o solteras. La mayoría de las mujeres fueron de nivel socioeconómico bajo, seguido por las de nivel medio y en menor porcentaje las de nivel alto. Con relación a la escolaridad, el 53% de las mujeres estudiaron menos de 10 años, seguida en un 26% por aquellas que estudiaron entre 10 y 15 años, el resto estudió por más de 15 años. Se observó que las mujeres premenopáusicas tuvieron un nivel de escolaridad mayor que las postmenopáusicas, es decir que estudiaron por más años.

La mayoría de las mujeres estuvieron dentro de los valores normales de presión arterial, sin embargo, 31% de ellas habían sido diagnosticadas previamente con hipertensión y 33% con hipercolesterolemia. Se observó que hubo una mayor proporción de mujeres hipertensas (50%) en la postmenopausia ($p < 0.001$) en comparación con la premenopausia (19.51%). La proporción de mujeres postmenopáusicas con hipercolesterolemia (50%) fue mayor ($p < 0.001$) a la de las mujeres premenopáusicas (22%). El uso de anticonceptivos fue utilizado por más de la mitad (67%) de las participantes en alguna etapa de sus vidas, en tanto que la terapia hormonal de reemplazo solo fue utilizada en un 20% de la población de estudio.

Al obtener el índice de masa corporal de las mujeres del estudio, se observó que la presencia de sobrepeso y obesidad fue muy elevada, ya que se presentó en aproximadamente un 85% del total de mujeres participantes (Tabla 2). De acuerdo al IMC obtenido para las mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en las proporciones de mujeres con sobrepeso y obesidad en los grupos pre- y postmenopáusico.

Tabla 1. Características generales de las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.

Variable estudiada	Total	Premenopausia	Postmenopausia*
	n = 132	n = 82	n= 50
Edad (años)†	44.66 ± 12.66	36.07 ± 6.06 ^a	58.76 ± 6.48 ^b
Escolaridad (ae)†	9.97 ± 4.26	11.30 ± 3.70 ^a	7.79 ± 4.24 ^b
Nivel socioeconómico‡			
Bajo	65.15%	64.63% ^a	66% ^a
Medio	21.97%	25.61% ^a	16% ^a
Alto	6.82%	6.10% ^a	8% ^a
Presión arterial sistólica (mmHg)†	121.28 ± 17.35	117.35 ± 16.68 ^a	127.74 ± 16.64 ^b
Presión arterial diastólica (mmHg)†	74.21 ± 10.23	73.86 ± 10.64 ^a	74.8 ± 9.59 ^a
Actividad física (METs)	1.59 ± 0.13	1.6 ± 0.13 ^a	1.58 ± 0.12 ^a
Hipertensión‡	31.06%	19.51% ^a	50% ^b
Hipercolesterolemia‡	32.58%	21.95% ^a	50.00% ^b
Uso de anticonceptivos‡			
En el pasado	59.09%	57.32% ^a	62% ^a
Actualmente	8.33%	10.98% ^a	4% ^a
Uso de terapia hormonal de reemplazo‡			
En el pasado	18.18%	10.98% ^a	30% ^b
Actualmente	2.27%	1.22% ^a	4% ^a

Valores expresados como la media ± desviación estándar o porcentajes; ae=años de estudio; IMC= índice de masa corporal; n=tamaño de muestra. *Menopausia natural o por cirugía. Superíndices diferentes entre las columnas por estado de menopausia indican diferencias significativas (p<0.05). †Prueba t para muestras independientes. ‡Prueba Chi-cuadrada

Tabla 2. Variables antropométricas de las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.

Variable estudiada	Total n = 132	Premenopausia n = 82	Postmenopausia* n= 50
Peso (kg) †	76.52 ± 16.42	77.61 ± 18.68 ^a	74.72 ± 11.78 ^a
Talla (m) †	1.58 ± 0.06	1.60 ± 0.05 ^a	1.56 ± 0.06 ^b
IMC (kg/m²) †	30.26 ± 5.91	30.20 ± 6.83 ^a	30.36 ± 4.02 ^a
Clasificación IMC‡			
<25	15.15%	19.5% ^a	8% ^a
25-30	40.15%	37.8% ^a	44% ^a
>30	44.70%	42.7% ^a	48% ^a

Valores expresados como la media ± desviación estándar o porcentajes; ae=años de estudio; IMC= índice de masa corporal; n=tamaño de muestra. *Menopausia natural o por cirugía. Superíndices diferentes entre las columnas del estado de menopausia indican diferencias significativas (p<0.05). †Prueba t para muestras independientes. ‡Prueba Chi-cuadrada

Consumo Dietario de las Mujeres del Estudio

Energía y macronutrientos

En la Tabla 3 se muestra la ingestión promedio de energía y macronutrientos de las mujeres del estudio estimados por recordatorio de 24 horas y CFCA. En el CFCA se observó que el consumo de los diferentes nutrientes se sobreestimó, ya que todos los valores son mayores en comparación al recordatorio de 24 horas. La fibra consumida por parte de la población de estudio utilizando el CFCA fue superior a las recomendaciones de ingestión de fibra para mujeres mayores de 18 años en México, la cual es de 26-30 g/día (Bourges et al., 2005), sin embargo utilizando el recordatorio de 24 horas, el consumo de fibra estuvo por debajo de la recomendación. En cuanto al consumo energético, este fue similar a la mediana reportada en un estudio previo (Flores et al., 1998) realizado en mujeres mexicanas (1568 kcal/día) en

donde se evaluó el consumo de energía y nutrimentos estimados por recordatorio de 24 horas, sin embargo el consumo de calorías estimado a través del CFCA para este estudio fue superior al reportado en el estudio de las mujeres mexicanas.

De acuerdo con la figura 3, el porcentaje de energía consumida estimada a través de recordatorio de 24 horas proveniente de los macronutrimentos estuvo dentro de los intervalos establecidos para la distribución de energía en el caso de los carbohidratos, que corresponde a 55-63%. Sin embargo, para el caso de grasas y proteínas estuvo por encima de los valores recomendados los cuales corresponden de 25-30% y 10-12% respectivamente (Bourges et al., 2005). Por otro lado, en la misma figura también se observa que los porcentajes de energía consumida provenientes de los macronutrimentos estimados a través del CFCA se encontraron dentro de los intervalos establecidos por Bourges et al. (2005) mencionados anteriormente.

Tabla 3. Consumo de energía y nutrimentos de la población de estudio (n=132).

Percentiles	Recordatorio de 24 horas			CFCA		
	25	50	75	25	50	75
Energía (kcal)	1154	1566.9	2002.2	1846.9	2407.9	3313.5
Proteína (g)	40	54	76.1	59.3	78.3	101.3
Grasa (g)	36.3	53.4	81.9	59.4	77.6	106.2
Carbohidratos (g)	151.7	201	284.1	261.3	357.2	492
Fibra (g)	10.9	16.8	26.1	29.6	38.8	56.3
Colesterol (mg)	96.2	190.6	316.2	147.6	215.9	330.4

Valores expresados como la mediana (percentil 50) e intervalo intercuartilar (percentiles 25 y 75)
CFCA = Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

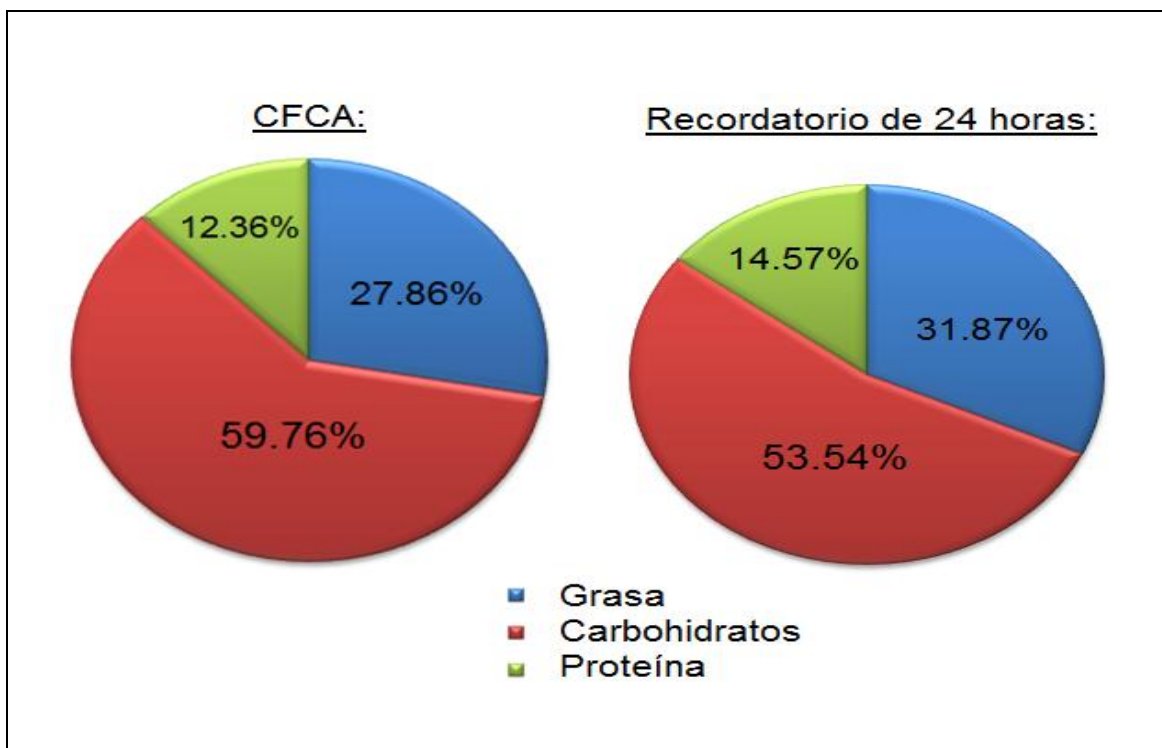


Figura 3. Porcentaje de energía proveniente de macronutrientes en la dieta de las mujeres del estudio estimado por recordatorio de 24 horas y Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos (CFCA) (n=132).

Fitoestrógenos

La estimación del consumo de fitoestrógenos se presenta en las tablas 4, 5 y 6 para isoflavonas, lignanos y flavonoides, respectivamente. Debido a que el consumo de fitoestrógenos totales y particulares mostró una distribución sesgada, éstos se describen utilizando la mediana (percentil 50) y el intervalo intercuartilar (percentiles 25 y 75).

De acuerdo a la mediana de consumo obtenida utilizando el recordatorio de 24 horas, el grupo de fitoestrógenos de mayor consumo perteneció al de los flavonoides, seguido por el de las isoflavonas, lignanos y cumestrol. Los fitoestrógenos de mayor consumo fueron la quercetina (2239.4 µg/día), genisteína (77.8 µg/día) y daidzeína (65.6 µg/día). Los fitoestrógenos de menor consumo fueron el ecuol (2.2 µg/día), luteolina (4.6 µg/día) y formononetina

(4.9µg/día). El consumo promedio de fitoestrógenos totales fue mayor a 10 mg/día.

Con base a las medianas de consumo de fitoestrógenos obtenidas a través del CFCA, el fitoestrógeno de mayor consumo en la población de estudio fue la quercetina (6518.1 µg/día), que pertenece al grupo de los flavonoides, seguido del cumestrol con 1475.2 µg/día y posteriormente la naringenina con 1337.1 µg/día. El resto de los fitoestrógenos particulares fueron consumidos en cantidades menores a 1 mg/día. El total de fitoestrógenos obtenidos como la suma de isoflavonas, lignanos, cumestrol, flavonoides y resveratrol consumidos por día y reportados como la mediana de consumo fue de 15.3 mg para las mujeres del estudio. Tal como se observó en los datos sobre consumo de energía y nutrimentos de la Tabla 3, en el caso de los fitoestrógenos el consumo parece estar sobreestimado utilizando el CFCA con relación al recordatorio de 24 horas.

Tabla 4. Ingestión dietaria de isoflavonas en la población de estudio (n=132)

Fitoestrógeno µg/día	Recordatorio de 24 horas Percentiles			CFCA Percentiles		
	25	50	75	25	50	75
Daidzeína	16.5	65.6	181.7	141.2	252.4	550.6
Genisteína	18.8	77.8	209.9	148.9	281.8	696.1
Gliciteína	3	11	33.9	12.3	20.1	34
Biocanina A	10.2	47.7	105	87.8	238.5	455.5
Formononetina	1	4.9	27.4	3.8	6.1	13.9
Ecuol	0.58	2.2	4.5	5.5	8.8	14.1
Total de Isoflavonas	114.1	301.7	640.6	594.3	983.9	1674.7

Valores expresados como la mediana (percentil 50) e intervalo intercuartilar (percentiles 25 y 75). Total de isoflavonas es la suma de daidzeína, genisteína, gliciteína, biocanina A, formononetina y ecuol.

Tabla 5. Ingestión dietaria de lignanos, cumestrol y resveratrol en la población de estudio (n=132)

Fitoestrógeno μg/día	Recordatorio de 24 horas Percentiles			CFCA Percentiles		
	25	50	75	25	50	75
Secoisolariciresinol	19.4	36.8	62.7	86.8	134.1	208.6
Matairesinol	3	6.2	12.5	10.3	14.3	21
Enterodiol	0.8	5.2	12.5	21.1	32	55.6
Enterolactona	4.5	19.1	41	49.5	89.4	148
Lariciresinol	7.7	25.8	57.3	69.1	103.8	165.9
Pinoresinol	0.44	7	20.7	26.4	45.7	80.9
Total de lignanos	70.1	116.6	233.8	296.6	477.9	737.3
Cumestrol	1.2	32.2	433.3	530.6	1475.2	2908.4
Resveratrol	0	0.05	0.31	0.88	4.2	16.4

Valores expresados como la mediana (percentil 50) e intervalo intercuartilar (percentiles 25 y 75). Total de lignanos es la suma de secoisolariciresinol, matairesinol, enterodiol, enterolactona, lariciresinol y pinoresinol.

Dentro de los principales alimentos aportadores de fitoestrógenos en las mujeres del estudio fueron para el grupo de isoflavonas los productos derivados de la soya y los alimentos que son fortificados con ésta, como el jamón y los productos de panificación. El principal alimento aportador de lignanos en la dieta fue el pan multigrano, debido a que los lignanos se encuentran en la cáscara de los granos. Destacaron como principales alimentos aportadores de cumestrol en la dieta, las bebidas (café y cerveza), frijol y vegetales como brócoli y tomate. Para alimentos aportadores de flavonoides estuvieron la cebolla, chile verde, naranja, limón y mandarina.

Tabla 6. Ingestión dietaria de flavonoides y fitoestrógenos totales en la población de estudio (n=132)

Fitoestrógeno μg/día	Recordatorio de 24 horas			CFCA		
	Percentiles			Percentiles		
	25	50	75	25	50	75
Naringenina	4.6	33	153.1	510.9	1337.1	4681.1
Luteolina	0.1	4.6	141.3	225	454.2	882.4
Kaempferol	2.3	40.2	235.1	295.2	573.1	902.5
Quercetina	241.5	2239.4	5494.2	4183.7	6518.1	10535.8
Total Flavonoides	203.8	2531.7	8001.4	6989.8	10367.8	17505.1
Total Fitoestrógenos	1293.9	3692.7	8854.2	10238	15388.4	23128.1

Valores expresados como la mediana (percentil 50) e intervalo intercuartilar (percentiles 25 y 75). Fitoestrógenos totales es la suma de isoflavonas, lignanos, cumestrol, flavonoides y resveratrol.

Perfil de Lípidos Plasmáticos de la Población de Estudio

Los niveles de lípidos séricos se muestran en la Tabla 7, los cuales se estratificaron por estado de menopausia, observándose que los resultados para el colesterol total, LDL, VLDL y triglicéridos fueron mayores en el grupo de mujeres postmenopáusicas ($p < 0.05$). Para el caso del colesterol HDL no se presentaron diferencias entre las participantes pre y postmenopáusicas. Dentro de los intervalos de niveles óptimos de perfil de lípidos séricos establecidos por la American Heart Association (2011), se observa que para el colesterol total y triglicéridos los valores obtenidos en las mujeres postmenopáusicas se encuentran por arriba de los niveles óptimos, los cuales corresponden para colesterol total < 200 mg/dl y para triglicéridos < 150 mg/dl. Para el colesterol HDL, los valores en las mujeres pre y postmenopáusicas se encuentran en el límite inferior del nivel óptimo, el cual debe ser mayor a 50 mg/dl. El colesterol LDL se encontró por encima de los niveles óptimos (< 100 mg/dl) para ambos grupos.

Tabla 7. Concentración de lípidos plasmáticos en las mujeres del estudio estratificadas por estado de menopausia.

Lípidos Plasmáticos (mg/dl)	Total n = 132	Premenopausia n = 82	Postmenopausia* n= 50
Colesterol Total†	201.2 ± 35	189.4 ± 33 ^a	220.6 ± 30 ^b
Colesterol HDL†	50.5 ± 8.5	50.2 ± 7.7 ^a	50.9 ± 9.7 ^a
Colesterol LDL†	119.2 ± 32.	111.3 ± 31 ^a	132 ± 29 ^b
Colesterol VLDL††	31.4 ± 15	27.8 ± 13 ^a	37.4 ± 16 ^b
Triglicéridos††	157.3 ± 76	139.1 ± 66 ^a	187.1 ± 81 ^b

Valores expresados como la media ± desviación estándar; n=tamaño de muestra. *Menopausia natural o por cirugía. Superíndices diferentes entre las columnas del estado de menopausia indican diferencias significativas ($p < 0.05$). †Prueba t para muestras independientes. †† Prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Asociación entre Lípidos Plasmáticos y Fitoestrógenos Dietarios Estimados por CFCA y Recordatorio de 24 Horas

Las asociaciones entre el colesterol total y la ingestión de fitoestrógenos ($\mu\text{g}/\text{día}$) estimados por el CFCA y el recordatorio de 24 horas se muestran en la Tabla 8. Se encontró una asociación negativa y significativa ($\beta = -24.1$, $p < 0.01$) entre el colesterol total y el segundo tercil de consumo de naringenina estimado por el CFCA. Es decir que aquellas mujeres cuyo consumo de naringenina estuvo entre 0.78 y 2.5 mg tuvieron un mejor nivel de colesterol total con respecto a aquellas cuyo consumo de naringenina estuvo dentro del primer tercil (0.09-0.7 mg). Sin embargo, no se observó ninguna asociación entre el tercer tercil de ingestión de naringenina (consumo más elevado) y el colesterol total. En el caso de los demás fitoestrógenos individuales y totales no se observaron asociaciones significativas con el colesterol total.

En la Tabla 9 se presentan las asociaciones entre el colesterol HDL y la ingestión de fitoestrógenos estimados por el CFCA y el recordatorio de 24

horas, observándose que no se presentó ninguna asociación significativa ($p>0.05$). En cuanto a la asociación entre el colesterol LDL y la ingestión de fitoestrógenos (Tabla 10), solamente se asoció de forma negativa ($\beta=-19.4$, $p=0.00$) al segundo tercil de consumo de naringenina en el caso del CFCA. Utilizando el recordatorio de 24 horas, el colesterol LDL únicamente se asoció de manera negativa al fitoestrógeno lariciresinol para el segundo ($\beta=-20.8$, $p=0.00$) tercil de consumo y con una tendencia a la significancia para el tercer tercil ($\beta=-15.4$, $p=0.07$) con respecto al primer tercil de referencia. Es decir que aquellas mujeres que tuvieron un consumo mayor de este fitoestrógeno (0.012-0.4 mg/día ó 0.05-0.4 mg/día) estimado por recordatorio de 24 horas presentaron mejores niveles de colesterol LDL con respecto a aquellas mujeres con bajo consumo (0-0.01 mg/día).

En el caso del colesterol VLDL y triglicéridos (tablas 11 y 12) no se presentó una asociación con el consumo de los diferentes fitoestrógenos totales e individuales estimados por el CFCA. Sin embargo, estas fracciones lipídicas fueron las que presentaron más asociaciones con los fitoestrógenos dietarios estimados por recordatorio de 24 horas. El colesterol VLDL presentó una asociación negativa con gliciteína ($\beta=-9.9$, $p=0.00$) y cumestrol ($\beta=-9.3$, $p=0.02$) entre los extremos categóricos de consumo, lo cual indica que a mayor consumo de gliciteína o cumestrol, el colesterol VLDL será menor. Se observó una asociación positiva para las isoflavonas totales ($\beta=18.4$, $p=0.00$) entre los extremos de consumo, lo cual indicaría que a mayor consumo de isoflavonas, sería mayor también el colesterol VLDL. Para los demás fitoestrógenos totales e individuales no se mostraron asociaciones ($p>0.05$). Los triglicéridos presentaron el mismo comportamiento ya que se asociaron de manera negativa a la gliciteína y cumestrol ($\beta=-49.9$, $p=0.00$ y $\beta=-46.6$, $p=0.02$ respectivamente) y tuvieron una asociación positiva con la tercera categoría de consumo de las isoflavonas ($\beta=92.1$, $p=0.00$). Este comportamiento similar para triglicéridos y VLDL era de esperarse ya que el colesterol VLDL es calculado a partir de triglicéridos.

Tabla 8. Asociaciones entre Colesterol total y fitoestrógenos dietarios (n=132).

Fitoestrógeno	Modelo CFCA	Fitoestrógeno	Modelo Recordatorio 24 horas
Isoflavonas		Isoflavonas	
0.11-0.69 mg	referencia	0.004-0.16 mg	referencia
0.70-1.36 mg	$\beta=0.9$ $p=0.90$	0.17-0.47 mg	$\beta=2.2$ $p=0.77$
1.38-15.18 mg	$\beta=-3.4$ $p=0.68$	0.52-144.2 mg	$\beta=17.2$ $p=0.07$
Lignanos		Lignanos	
0.11-0.33 mg	referencia	0.009-0.07 mg	referencia
0.34-0.60 mg	$\beta=15.5$ $p=0.05$	0.08-0.17 mg	$\beta=1.5$ $p=0.86$
0.61-4.8 mg	$\beta=15.9$ $p=0.08$	0.18-6.2 mg	$\beta=4.4$ $p=0.65$
Naringenina		Naringenina	
0.09-0.7 mg	referencia	0.06-11.02 mg	referencia
0.78-2.5 mg	$\beta=-24.1$ $p=0.00^*$	12.74-66.03 mg	$\beta=-9.2$ $p=0.21$
2.7-98.9 mg	$\beta=0.8$ $p=0.92$	70-993701 mg	$\beta=-3.6$ $p=0.64$
Flavonoides		Flavonoides	
0.91-7.8 mg	referencia	0-0.46 mg	referencia
7.9-15 mg	$\beta=-11.4$ $p=0.19$	0.47-5.72 mg	$\beta=4.2$ $p=0.65$
15.2-118.40 mg	$\beta=-23.7$ $p=0.08$	5.87-515.87 mg	$\beta=-4.2$ $p=0.73$
Cumestanos		Cumestanos	
0.03-0.81 mg	referencia	0-0.002 mg	referencia
0.82-2.03 mg	$\beta=3.3$ $p=0.63$	0.003-0.14 mg	$\beta=-3.1$ $p=0.69$
2.06-8.76 mg	$\beta=0.6$ $p=0.94$	0.15-11.41 mg	$\beta=-10.2$ $p=0.29$
Fitoestrógenos totales		Fitoestrógenos totales	
3.15-11.46 mg	referencia	0-1.98 mg	referencia
11.57-19.72 mg	$\beta=-7.8$ $p=0.42$	2.03-6.91 mg	$\beta=-0.6$ $p=0.95$
20.3-121.12 mg	$\beta=8.3$ $p=0.60$	6.94-230.15 mg	$\beta=5.0$ $p=0.72$

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m^2), consumo de alcohol (si/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica). **CFCA:** Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Tabla 9. Asociaciones entre Colesterol HDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).

Fitoestrógeno	Modelo CFCA	Fitoestrógeno	Modelo Recordatorio 24 horas
Isoflavonas		Isoflavonas	
0.11-0.69 mg	referencia	0.004-0.16 mg	referencia
0.70-1.36 mg	$\beta=0.9$ p=0.66	0.17-0.47 mg	$\beta=-3.2$ p=0.09
1.38-15.18 mg	$\beta=1.9$ p=0.41	0.52-144.2 mg	$\beta=-3.1$ p=0.20
Lignanos		Lignanos	
0.11-0.33 mg	referencia	0.009-0.07 mg	referencia
0.34-0.60 mg	$\beta=-2.3$ p=0.29	0.08-0.17 mg	$\beta=-1.2$ p=0.56
0.61-4.8 mg	$\beta=-1.5$ p=0.56	0.18-6.2 mg	$\beta=1.2$ p=0.62
Flavonoides		Flavonoides	
0.91-7.8 mg	referencia	0-0.46 mg	referencia
7.9-15 mg	$\beta=0.3$ p=0.91	0.47-5.72 mg	$\beta=0.8$ p=0.74
15.2-118.40 mg	$\beta=0.6$ p=0.86	5.87-515.87 mg	$\beta=-0.3$ p=0.92
Cumestanos		Cumestanos	
0.03-0.81 mg	referencia	0-0.002 mg	referencia
0.82-2.03 mg	$\beta=1.9$ p=0.32	0.003-0.14 mg	$\beta=-0.3$ p=0.86
2.06-8.76 mg	$\beta=2.5$ p=0.30	0.15-11.41 mg	$\beta=-1.5$ p=0.53
Fitoestrógenos totales		Fitoestrógenos totales	
3.15-11.46 mg	referencia	0-1.98 mg	referencia
11.57-19.72 mg	$\beta=-2.3$ p=0.40	2.03-6.91 mg	$\beta=0.9$ p=0.72
20.3-121.12 mg	$\beta=-1.2$ p=0.78	6.94-230.15 mg	$\beta=-2.0$ p=0.57

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m²), consumo de alcohol (si/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica). **CFCA:** Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Tabla 10. Asociaciones entre Colesterol LDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).

Fitoestrógeno	Modelo	Fitoestrógeno	Modelo
	CFCA		Recordatorio 24 horas
Isoflavonas		Isoflavonas	
0.11-0.69 mg	referencia	0.004-0.16 mg	referencia
0.70-1.36 mg	$\beta=-1.1$ $p=0.88$	0.17-0.47 mg	$\beta=2.0$ $p=0.77$
1.38-15.18 mg	$\beta=-1.5$ $p=0.85$	0.52-144.2 mg	$\beta=7.6$ $p=0.39$
Lignanós		Lignanós	
0.11-0.33 mg	referencia	0.009-0.07 mg	referencia
0.34-0.60 mg	$\beta=11.8$ $p=0.12$	0.08-0.17 mg	$\beta=8.2$ $p=0.33$
0.61-4.8 mg	$\beta=14.2$ $p=0.11$	0.18-6.2 mg	$\beta=6.4$ $p=0.51$
Naringenina		Lariciresinol	
0.09-0.7 mg	referencia	0-0.01 mg	referencia
0.78-2.5 mg	$\beta=-19.4$ $p=0.00^*$	0.012-0.04 mg	$\beta=-20.8$ $p=0.00$
2.7-98.9 mg	$\beta=7.2$ $p=0.37$	0.05-0.4 mg	$\beta=-15.4$ $p=0.07$
Flavonoides		Flavonoides	
0.91-7.8 mg	referencia	0-0.46 mg	referencia
7.9-15 mg	$\beta=-12.9$ $p=0.13$	0.47-5.72 mg	$\beta=9.3$ $p=0.29$
15.2-118.40 mg	$\beta=-19.2$ $p=0.14$	5.87-515.87 mg	$\beta=7.2$ $p=0.54$
Cumestanos		Cumestanos	
0.03-0.81 mg	referencia	0-0.002 mg	referencia
0.82-2.03 mg	$\beta=-0.6$ $p=0.93$	0.003-0.14 mg	$\beta=1.1$ $p=0.88$
2.06-8.76 mg	$\beta=-4.1$ $p=0.62$	0.15-11.41 mg	$\beta=-1.9$ $p=0.83$
Fitoestrógenos totales		Fitoestrógenos totales	
3.15-11.46 mg	referencia	0-1.98 mg	referencia
11.57-19.72 mg	$\beta=-5.9$ $p=0.52$	2.03-6.91 mg	$\beta=-1.4$ $p=0.88$
20.3-121.12 mg	$\beta=3.2$ $p=0.83$	6.94-230.15 mg	$\beta=-3.7$ $p=0.77$

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m²), consumo de alcohol (si/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica). **CFCA:** Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Tabla 11. Asociaciones entre Colesterol VLDL y fitoestrógenos dietarios (n=132).

Fitoestrógeno	Modelo	Fitoestrógeno	Modelo
	CFCA		Recordatorio 24 horas
Gliciteína		Gliciteína	
4.96-15.32 mg	referencia	0-0.004 mg	referencia
15.54-27.98 mg	$\beta=-0.6$ $p=0.86$	0.005-0.019 mg	$\beta=-5.8$ $p=0.08$
28.3-580.73 mg	$\beta=-3.3$ $p=0.42$	0.02-0.92 mg	$\beta=-9.9$ $p=0.00^*$
Isoflavonas		Isoflavonas	
0.11-0.69 mg	referencia	0.004-0.16 mg	referencia
0.70-1.36 mg	$\beta=1.3$ $p=0.72$	0.17-0.47 mg	$\beta=5.7$ $p=0.08$
1.38-15.18 mg	$\beta=-1.9$ $p=0.63$	0.52-144.2 mg	$\beta=18.4$ $p=0.00^*$
Lignanós		Lignanós	
0.11-0.33 mg	referencia	0.009-0.07 mg	referencia
0.34-0.60 mg	$\beta=5.6$ $p=0.15$	0.08-0.17 mg	$\beta=5.0$ $p=0.15$
0.61-4.8 mg	$\beta=3.2$ $p=0.49$	0.18-6.2 mg	$\beta=6.2$ $p=0.12$
Flavonoides		Flavonoides	
0.91-7.8 mg	referencia	0-0.46 mg	referencia
7.9-15 mg	$\beta=0.2$ $p=0.96$	0.47-5.72 mg	$\beta=-1.4$ $p=0.71$
15.2-118.40 mg	$\beta=-5.5$ $p=0.42$	5.87-515.87 mg	$\beta=-3.9$ $p=0.44$
Cumestanos		Cumestanos	
0.03-0.81 mg	referencia	0-0.002 mg	referencia
0.82-2.03 mg	$\beta=1.6$ $p=0.64$	0.003-0.14 mg	$\beta=-4.4$ $p=0.17$
2.06-8.76 mg	$\beta=2.2$ $p=0.61$	0.15-11.41 mg	$\beta=-9.3$ $p=0.02^*$
Fitoestrógenos totales		Fitoestrógenos totales	
3.15-11.46 mg	referencia	0-1.98 mg	referencia
11.57-19.72 mg	$\beta=-0.3$ $p=0.95$	2.03-6.91 mg	$\beta=-1.8$ $p=0.66$
20.3-121.12 mg	$\beta=3.1$ $p=0.69$	6.94-230.15 mg	$\beta=4.3$ $p=0.46$

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m^2), consumo de alcohol (si/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica). **CFCA:** Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Tabla 12. Asociaciones entre Triglicéridos y fitoestrógenos dietarios (n=132).

Fitoestrógeno	Modelo	Fitoestrógeno	Modelo
	CFCA		Recordatorio 24 horas
Gliciteína		Gliciteína	
4.96-15.32 mg	referencia	0-0.004 mg	referencia
15.54-27.98 mg	$\beta=-3.1$ $p=0.86$	0.005-0.019 mg	$\beta=-28.9$ $p=0.08$
28.3-580.73 mg	$\beta=-16.4$ $p=0.42$	0.02-0.92 mg	$\beta=-49.9$ $p=0.00^*$
Isoflavonas		Isoflavonas	
0.11-0.69 mg	referencia	0.004-0.16 mg	referencia
0.70-1.36 mg	$\beta=6.5$ $p=0.72$	0.17-0.47 mg	$\beta=28.4$ $p=0.08$
1.38-15.18 mg	$\beta=-9.9$ $p=0.63$	0.52-144.2 mg	$\beta=92.1$ $p=0.00$
Lignanós		Lignanós	
0.11-0.33 mg	referencia	0.009-0.07 mg	referencia
0.34-0.60 mg	$\beta=27.9$ $p=0.15$	0.08-0.17 mg	$\beta=25.1$ $p=0.15$
0.61-4.8 mg	$\beta=15.8$ $p=0.49$	0.18-6.2 mg	$\beta=31.1$ $p=0.12$
Flavonoides		Flavonoides	
0.91-7.8 mg	referencia	0-0.46 mg	referencia
7.9-15 mg	$\beta=0.9$ $p=0.96$	0.47-5.72 mg	$\beta=-6.9$ $p=0.71$
15.2-118.40 mg	$\beta=-27.4$ $p=0.42$	5.87-515.87 mg	$\beta=-19.7$ $p=0.44$
Cumestanos		Cumestanos	
0.03-0.81 mg	referencia	0-0.002 mg	referencia
0.82-2.03 mg	$\beta=7.8$ $p=0.64$	0.003-0.14 mg	$\beta=-22.0$ $p=0.17$
2.06-8.76 mg	$\beta=11$ $p=0.61$	0.15-11.41 mg	$\beta=-46.6$ $p=0.02^*$
Fitoestrógenos totales		Fitoestrógenos totales	
3.15-11.46 mg	referencia	0-1.98 mg	referencia
11.57-19.72 mg	$\beta=-1.4$ $p=0.95$	2.03-6.91 mg	$\beta=-9.0$ $p=0.66$
20.3-121.12 mg	$\beta=15.5$ $p=0.69$	6.94-230.15 mg	$\beta=21.7$ $p=0.46$

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m²), consumo de alcohol (sí/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica). **CFCA:** Cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos.

Fitoestrógenos en Orina y su asociación con el Perfil de Lípidos Plasmáticos

A través de la excreción urinaria de fitoestrógenos de las participantes se exploró una posible asociación con las diferentes fracciones lipídicas, ya que la excreción urinaria de fitoestrógenos es proporcional al consumo, aunque en cantidades menores. Es decir, aquellas mujeres con un consumo mayor de fitoestrógenos presentan una concentración más alta de fitoestrógenos en orina que aquellas con bajos consumos. Los valores de excreción urinaria de fitoestrógenos por grupo y totales se muestran en la Tabla 13 para una submuestra de 84 mujeres pre y postmenopáusicas. Se observa que el grupo de fitoestrógenos de mayor excreción urinaria pertenece a los flavonoides ($365.2 \pm 502.6 \mu\text{g/g}$ creatinina) y el grupo de menor excreción a los cumestanos ($2.15 \pm 1.92 \mu\text{g/g}$ creatinina).

Las asociaciones entre la excreción urinaria de fitoestrógenos categorizada en tertiles y el perfil de lípidos plasmáticos se muestran en la tabla 14. En el caso del colesterol total se presentó una asociación negativa con la excreción de resveratrol para el segundo ($\beta=-24.5$, $p=0.01$) y tercer ($\beta=-17.0$, $p=0.06$) tercil con respecto al de referencia, por lo que aquellas mujeres cuya excreción de resveratrol fue mayor, presentaron menores niveles de colesterol total. Así también el colesterol total presentó una tendencia de asociación negativa con la excreción mayor (tercera categoría) de fitoestrógenos totales ($\beta=-34.8$, $p=0.06$). Un comportamiento similar se presentó con el colesterol LDL, ya que también se presentó una asociación negativa con la segunda y tercera categoría de resveratrol ($\beta=-23.0$, $p=0.01$ y $\beta=-17.3$, $p=0.04$ respectivamente) y una tendencia de asociación con la tercera categoría de los fitoestrógenos urinarios totales ($\beta=-32.7$, $p=0.06$). El colesterol HDL no se asoció con ninguno de los fitoestrógenos individuales y totales presentes en orina ($p>0.05$).

En el caso del colesterol VLDL, éste se asoció de manera negativa con la categoría más alta de excreción de lignanos totales ($\beta= -8.7$, $p=0.04$, p de tendencia=0.039), lo que significa que por cada microgramo más de lignanos en

orina, el colesterol VLDL será 8 miligramos menor. Además, la p de tendencia fue significativa, lo que indica una relación dosis respuesta (conforme aumenta el contenido de lignanos en orina, la asociación o β con el colesterol VLDL será mayor). Al igual que con el colesterol VLDL, los triglicéridos se asociaron con los lignanos totales en su tertil de mayor excreción ($\beta=-43.5$, $p=0.04$, p de tendencia= 0.039).

Tabla 13. Fitoestrógenos urinarios en una submuestra de la población de estudio (n=84).

Fitoestrógeno µg/g creatinina	Media ± DE	Percentiles		
		25	50	75
Isoflavonas	359.17 ± 465.20	86.18	168.84	406.37
Lignanos	138.17 ± 136.83	36.47	98.93	182.95
Cumestanos	2.15 ± 1.92	0.63	1.84	3.19
Flavonoides	365.22 ± 502.59	74	169.51	432.72
Resveratrol	34.39 ± 293.85	0	0.70	3.48
Fitoestrógenos Totales	864.73 ± 746.67	332.28	621.53	1098.37

DE = Desviación estándar. Isoflavonas es la suma de daidzeína, genisteína, gliciteína, biocanina A, formononetina y ecul. Lignanos es la suma de secoisolariciresinol, matairesinol, enterodiol y enterolactona. Flavonoides es la suma de naringenina, luteolina, kaempferol y quercetina. Fitoestrógenos totales es la suma de isoflavonas, lignanos, cumestanos, flavonoides y resveratrol.

Tabla 14. Asociaciones entre lípidos plasmáticos y fitoestrógenos en orina en una submuestra de las mujeres del estudio (n=84).

Fitoestrógenos (µg/g creatinina)	Colesterol total mg/dl	HDL mg/dl	LDL mg/dl	VLDL mg/dl	Triglicéridos mg/dl
Isoflavonas					
6.5-107.8	Referencia	referencia	referencia	referencia	referencia
111-335.7	β=-5.6 p=0.56	β=-1.7 p=0.51	β=-6.1 p=0.50	β=2.2 p=0.50	β=10.9 p=0.50
348.8-2810.2	β=15.5 p=0.20	β=-4.5 p=0.17	β=17.6 p=0.13	β=2.4 p=0.56	β=11.8 p=0.56
Lignanos					
2.1-56.3	Referencia	Referencia	Referencia	referencia	Referencia
57.4-140.2	β=1.0 p=0.92	β=0.4 p=0.87	β=5.8 p=0.55	β=-5.3 p=0.13	β=-26.5 p=0.13
152.9-723.7	β=-4.6 p=0.71	β=1.7 p=0.61	β=2.5 p=0.83	β=-8.7 p=0.04	β=-43.5 p=0.04
Flavonoides					
4.8-92.7	Referencia	Referencia	referencia	referencia	Referencia
96.4-312.8	β=-4.2 p=0.67	β=-2.1 p=0.43	β=-1.7 p=0.85	β=-0.4 p=0.91	β=-1.8 p=0.91
326.6-2925.7	β=18.7 p=0.17	β=-3.5 p=0.34	β=17.1 p=0.19	β=5.1 p=0.27	β=25.5 p=0.27
Cumestanos					
0-1.0	Referencia	Referencia	referencia	referencia	Referencia
1.2-2.8	β=-1.9 p=0.84	β=-0.3 p=0.92	β=0.9 p=0.92	β=-2.5 p=0.45	β=-12.4 p=0.45
2.8-8.3	β=15.1 p=0.20	β=0.6 p=0.86	β=8.9 p=0.43	β=5.7 p=0.16	β=28.3 p=0.16
Resveratrol					
0	Referencia	Referencia	referencia	referencia	referencia
0.1-2.4	β=-24.5 p=0.01	β=-3.1 p=0.24	β=-23.0 p=0.01	β=1.56 p=0.63	β=7.8 p=0.63
2.47-2695.4	β=-17.0 p=0.06	β=0.6 p=0.79	β=-17.3 p=0.04	β=-0.35 p=0.90	β=-1.8 p=0.90
Fitoestrógenos totales					
81.58-477.3	Referencia	Referencia	referencia	referencia	referencia
484.2-885.7	β=-17.9 p=0.17	β=3.2 p=0.35	β=-21.0 p=0.09	β=-0.12 p=0.97	β=-0.6 p=0.97
890.6-3797.8	β=-34.8 p=0.06	β=1.0 p=0.84	β=-32.7 p=0.06	β=-3.14 p=0.61	β=-15.7 p=0.61

Modelo: Ajustado por consumo de energía (kilocalorías/día), edad (años), IMC (kg/m²), consumo de alcohol (si/no), consumo de grasa total (g/día), estado de menopausia (premenopáusica/postmenopáusica).

DISCUSIÓN

Se observó un gran interés de las mujeres hermosillenses por participar y concluir con las diferentes actividades que formaron parte del estudio. En cuanto a la valoración antropométrica, la mayor parte de nuestra población de estudio presentó problemas de sobrepeso y obesidad en un 85% de acuerdo a los valores de índice de masa corporal obtenidos. Este porcentaje sobrepasa al valor reportado para mujeres adultas a nivel nacional (71.9%), así como a nivel estatal (77.5%) publicado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Olaiz-Fernández et al., 2006).

Menos de la mitad del total de la población de estudio reportó padecer una enfermedad cardiovascular hipertensiva (31%), este porcentaje es similar al publicado en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición en el 2006 (30.6%) a nivel nacional. La proporción de mujeres que reportaron haber sido diagnosticadas previamente con hipercolesterolemia fue de 32.5%, lo que es un dato que se encuentra por debajo a lo reportado a nivel nacional (45%) en mujeres mayores de 20 años por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (Olaiz-Fernández et al., 2006).

El grupo de mujeres postmenopáusicas presentaron una prevalencia mayor de hipertensión, lo cual se debe principalmente a que tienen una mayor edad que las mujeres premenopáusicas, y se sabe que el riesgo de adquirir esta condición aumenta con la edad (Martell et al., 2002). Además de la edad, el aumento de la tensión arterial también se relaciona al déficit estrogénico que sufren las mujeres durante la menopausia, ya que los estrógenos tienen un papel en la regulación del tono vascular y del crecimiento de las células miocitarias vasculares, así como en el incremento de la sensibilidad a la sal. Otros factores contribuyentes a padecer hipertensión en este período de la vida son el exceso de peso, un aporte dietético de calcio deficiente y los posibles trastornos psicológicos asociados (Barrera y Osorio, 2006).

En cuanto a la ingestión dietaria de energía y macronutrientes, los resultados que se obtuvieron en este estudio son similares a los encontrados en un estudio previo en mujeres de 12 a 49 años en la zona norte de México. La media para el consumo de energía en el estudio mencionado fue de 2449 Kcal/día, de fibra 42.7 g/día y de proteína 77.6g/día (Rivera-Dommarco et al., 2001). También se encuentra otro estudio previo en el sur del país, el cual utilizó como herramienta un CFCA (Galván-Portillo et al., 2007) para calcular la ingestión de energía y macronutrientes, los resultados son similares a excepción del consumo de carbohidratos, el cual fue inferior (273.6 ± 26.8 g/día) a lo reportado en el presente estudio.

A través del CFCA se obtuvieron resultados que proveen información sobre el consumo de fitoestrógenos en un grupo de mujeres de Hermosillo, Sonora. Una observación importante es que con respecto a la técnica de recordatorio de 24 horas, el CFCA parece estar sobreestimando el consumo, tal como se menciona en el estudio de Campa (2012). En México existen muy pocos estudios que cuantifican el consumo de fitoestrógenos a partir de la dieta utilizando un CFCA como herramienta. Uno de ellos es el realizado por Galván-Portillo et al. (2007), en donde a través de una cohorte longitudinal con una muestra de 50 mujeres del estado de Morelos, se midió la ingestión y reproducibilidad de la medición dietaria de 9 fitoestrógenos. Entre los fitoestrógenos que se cuantificaron en este estudio y que pueden compararse con los obtenidos en el estudio de Galván, se encuentra el cumestrol con una media de consumo diario (1.9 ± 1.8 mg/día), ligeramente superior al obtenido para las mujeres del estado de Morelos (1.7 ± 1.1 mg/día). Sin embargo, el promedio de consumo diario obtenido para otros fitoestrógenos como el lignano matairesinol para las mujeres sonorenses (17.1 ± 12.7 µg/día) fue mucho mayor al obtenido para las mujeres del estado de Morelos (1.3 ± 0.9 µg/día). También se encontraron diferencias en el consumo de secoisolariciresinol para las mujeres de este estudio (283.3 ± 536 µg/día) con respecto a las mujeres de Morelos (122.7 ± 63.6 µg/día). Esto se puede explicar debido a que el patrón dietario así como los platillos típicos, son diferentes de una región a otra. Por

otro lado, en el estudio de Galván se utilizaron tablas de composición de diferentes países y, aunque en este estudio también se realizó lo anterior, la diferencia está en que se utilizaron datos de 39 alimentos de la dieta sonoreNSE, los cuales fueron analizados en un estudio anterior realizado en CIAD (Campa, 2012).

Uno de los estudios que ha evaluado el consumo de fitoestrógenos en mujeres occidentales es el realizado por Kleijn et al. (2001) en mujeres de los Estados Unidos, en el cual se estimó el consumo diario de isoflavonas, cumestanos y lignanos a través de un CFCA. Las medianas obtenidas del consumo diario de los diferentes tipos de fitoestrógenos en las mujeres de Hermosillo, fueron superiores a las obtenidas en el estudio antes mencionado. Un valor menor a 1 mg/día de consumo promedio de fitoestrógenos fue reportado para las estadounidenses a diferencia del obtenido en este estudio para las sonorenses que fue de 5.3 mg/día en promedio (expresado como la suma de isoflavonas, lignanos y cumestanos). Sin embargo, estos valores siguen siendo bajos si se comparan con los obtenidos en mujeres orientales cuyo consumo diario promedio es de 11 a 54 mg/día, siendo las isoflavonas, que provienen de los alimentos a base de soya, la principal fuente de fitoestrógenos (Yamamoto et al., 2001).

Otra encuesta dietaria que se utilizó para estimar el consumo actual de fitoestrógenos fue el recordatorio de 24 horas, sin embargo muy pocos estudios han usado esta técnica, ya que la mayoría se ha centrado en el uso de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos. En este estudio se obtuvo un consumo promedio de isoflavonas de 2.5 ± 1.4 mg/día el cual está dentro del intervalo reportado en otros estudios en mujeres americanas (Horn-Ross et al., 2006; Chun et al., 2009). Sin embargo, en comparación con otras poblaciones como es el caso de las mujeres japonesas, este consumo se encuentra muy por debajo, ya que los consumos en Japón son mayores a 40 mg/día (Arai et al., 2000) al utilizar recordatorios de 24 horas. En un estudio realizado por Surh et al. (2006) en población coreana, se obtuvo un consumo

promedio de isoflavonas de 23.3 mg/día, el cual fue constituido por 14.2 mg de daidzeína, 6.7 mg de genisteína, 0.9 mg de gliciteína, 1.0 mg de formononetina y 0.2 mg de biocanina A; estos consumos de fitoestrógenos individuales son superiores a los reportados para el presente estudio.

En el caso del cumestrol, el cual fue uno de los fitoestrógenos de mayor consumo por la población Sonorense, se encuentra por encima del estimado en otras poblaciones Occidentales como la Americana (Horn-Ross et al., 2006) para la cual se ha reportado un consumo promedio de 157 $\mu\text{g}/\text{día}$, siendo cinco veces menor al de la población sonorense. Esto se debe a que en Sonora, el consumo de frijol (fuente de cumestrol) forma parte fundamental de la dieta diaria (Ortega, 2010). Para el caso de lignanos totales en la población antes mencionada, se ha reportado un consumo de 165 $\mu\text{g}/\text{día}$, estando por debajo del correspondiente a las mujeres del presente estudio ($298.2 \pm 784 \mu\text{g}/\text{día}$). Esto podría deberse a la inclusión del consumo de enterolactona, proveniente de los alimentos de origen animal, en la suma de los lignanos totales, así también al alto consumo de alimentos como la tortilla y pan, ya que los granos son fuente importante de lignanos.

En cuanto a los flavonoides estimados a través de recordatorio de 24 horas, se obtuvo un consumo promedio de $10.1 \pm 45.4 \text{ mg}/\text{día}$, estos valores se encuentran muy por debajo al de otras poblaciones occidentales como la Estadounidense, para la cual se ha reportado un consumo promedio mayor a 100 $\text{mg}/\text{día}$ (Chun et al., 2005). Sin embargo, es importante mencionar que para esta población fueron considerados otros flavonoides individuales en la suma total, los cuales no se tomaron en cuenta en el presente estudio y que estos estuvieron presentes principalmente en frutas y verduras como la cebolla, chile verde, chile serrano, naranja, limón y mandarina.

A través de las muestras de sangre obtenidas para cada una de las participantes se determinó el nivel de lípidos plasmáticos. De acuerdo a un estudio previo realizado en mujeres Sonorenses (Valenzuela, 2010) se obtuvieron valores muy similares ($200 \pm 43.2 \text{ mg}/\text{dl}$ de colesterol total, $150 \pm$

103 mg/dl para triglicéridos, 46.4 ± 11.7 mg/dl de colesterol HDL, 124 ± 36.4 mg/dl de colesterol LDL y 30 ± 20.6 mg/dl de colesterol VLDL) con respecto a los encontrados en las participantes de este estudio. También observamos que los niveles promedio de lípidos plasmáticos obtenidos para este estudio estuvieron por encima a los recomendados por la American Heart Association (2011) para el caso del colesterol total, LDL y triglicéridos. Esto a su vez coincide con el estudio realizado por Aguilar et al. (2002) en 2256 personas adultas Mexicanas entre 20 y 69 años, el cual reveló que la prevalencia de dislipidemias en adultos mexicanos es muy elevada y se encuentra dentro de las más elevadas del mundo.

En este estudio con 132 mujeres sonorenses se observó que fueron pocas las asociaciones encontradas entre los fitoestrógenos dietarios estimados por CFCA y recordatorio de 24 horas con las diferentes fracciones lipídicas. Las asociaciones entre isoflavonas y lignanos totales así como individuales estimados a través del CFCA con las diferentes fracciones lipídicas no fueron significativas. Estos resultados son similares a los reportados en un estudio transversal con población occidental realizado por Kleijn et al. (2002) en donde tampoco se observó una asociación entre isoflavonas y lignanos totales con colesterol total, HDL y LDL ($p > 0.05$). Sin embargo, a diferencia de la presente investigación, en el estudio de Kleijn se encontraron asociaciones negativas ($p < 0.05$) entre triglicéridos e isoflavonas y lignanos totales. En otro estudio de corte transversal en población occidental (Kreijkamp-Kaspers et al., 2004), se obtuvieron resultados similares al presente estudio en donde al categorizar el consumo de isoflavonas de 301 mujeres en tertiles, no se presentaron asociaciones con las diferentes fracciones lipídicas (colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos).

A pesar de que en el presente estudio no se encontraron asociaciones entre isoflavonas dietarias estimadas por CFCA y el perfil de lípidos plasmáticos, otros estudios con poblaciones orientales han encontrado esta relación, como el realizado por Ho et al. (2000). En el estudio mencionado se

estimó el consumo de isoflavonas en mujeres chinas (pre y postmenopáusicas) a través de un CFCA. Los autores estimaron un promedio de consumo diario mayor a 10 mg/día en comparación al del presente estudio que fue menor a 2 mg diarios. En el mismo estudio se encontró una asociación negativa ($\beta = -0.002$, $p < 0.05$) entre el consumo de isoflavonas y colesterol total y LDL.

Otro estudio que obtuvo resultados similares fue el realizado por Rosell et al. (2004), en donde se estimó el consumo de isoflavonas provenientes de la soya con 1033 mujeres pre y postmenopáusicas de Gran Bretaña, obteniendo un consumo promedio diario de 10 mg/día, similar al obtenido por las mujeres chinas. En este caso también se observó una asociación negativa entre el consumo de isoflavonas categorizadas en cuartiles con el colesterol total y LDL. Es decir que aquellas mujeres que estuvieron en el cuartil de mayor consumo presentaron un mejor nivel de colesterol total y LDL con respecto a aquellas mujeres cuyo consumo de isoflavonas estuvo en el cuartil mas bajo. Los resultados de estos estudios con respecto al nuestro sugieren que la falta de asociaciones entre isoflavonas y las diferentes fracciones lipídicas se debe al bajo consumo de este grupo de fitoestrógenos en la población sonoreNSE, de tal manera que no se logra observar el efecto de las isoflavonas sobre el perfil lipídico.

Por otro lado, al utilizar un recordatorio de 24 horas como encuesta dietaria para estimar el consumo de fitoestrógenos, se observó que las isoflavonas y lignanos totales no estuvieron asociados con las diferentes fracciones lipídicas, coincidiendo con los resultados obtenidos cuando se utilizó un CFCA en este estudio, y con otros estudios transversales en poblaciones occidentales (Kreijkamp-Kaspers et al., 2004; Kleijn et al., 2002). Sin embargo, la diferencia es que los estudios transversales previos únicamente han utilizado un CFCA para estimar el consumo de fitoestrógenos sin utilizar recordatorios de 24 horas, por lo que no tuvimos referencia de estudios previos utilizando esta técnica dietaria.

A pesar de no presentarse una asociación entre lignanos totales estimados por recordatorio de 24 horas y lípidos plasmáticos, se observó una asociación negativa ($p < 0.05$) para el fitoestrógeno lariciresinol (lignano) con el colesterol LDL, es decir que aquellas mujeres cuyos consumos fueron mayores a 0.0126 mg/día de lariciresinol presentaron mejores niveles de colesterol LDL. No existen estudios transversales previos que evalúen la asociación entre lariciresinol y lípidos plasmáticos, sin embargo este resultado es similar a un ensayo clínico realizado por Wu et al. (2006). En este estudio se evaluó el efecto de la ingestión de la semilla de sésamo que presenta altas concentraciones de este fitoestrógeno, sobre el perfil de lípidos en mujeres postmenopáusicas. A través de este ensayo clínico controlado, aleatorizado y cruzado que incluyó a 26 mujeres postmenopáusicas, se concluyó que el consumo diario de 50 gramos de semilla de sésamo por un periodo de 5 semanas disminuyó el colesterol LDL en un 10% ($p < 0.05$).

En el caso de las isoflavonas individuales estimadas por recordatorio de 24 horas, únicamente la gliciteína se asoció de forma negativa al colesterol VLDL ($\beta = -9.9$, $p = 0.00$) y triglicéridos ($\beta = -49.9$, $p = 0.00$). Aquellas mujeres cuyo consumo fue mayor a 0.02 mg/día de gliciteína presentaron mejores niveles de colesterol VLDL y triglicéridos con respecto a aquellas cuyo consumo fue menor a 0.019 mg/día. Estos resultados se respaldan con una serie de ensayos clínicos realizados en poblaciones orientales y occidentales, en donde a través de una suplementación de isoflavonas se ha visto que los niveles de colesterol VLDL y triglicéridos mejoran después de un cierto periodo de consumo (Merz-Demlow et al., 2000; Wangen et al., 2001; Zhuo et al., 2004; Zhan et al., 2005). Kleijn et al. (2002), estimaron el consumo de isoflavonas en mujeres occidentales, observando que para el cuartil más alto de ingestión de isoflavonas (mayor a 0.788 mg/día), los niveles de triglicéridos plasmáticos fueron 0.16 mmol/L más bajos comparados con el cuartil más bajo de ingestión de isoflavonas (menor a 0.407 mg/día), sin embargo en ese estudio utilizaron un CFCA como encuesta dietaria.

Para los flavonoides estimados a través del CFCA se observó que dentro de los fitoestrógenos individuales para este grupo únicamente la naringenina estuvo asociada al colesterol total. La principal fuente de naringenina en la dieta Sonorense es el limón, la naranja y mandarina. A pesar de que no existen estudios transversales previos que evalúen la asociación entre la naringenina y las diferentes fracciones lipídicas en humanos, existen algunos estudios en animales que han evaluado el efecto de este fitoestrógeno sobre el perfil lipídico. Uno de ellos es el realizado por Seon-Min et al. (2007), en donde se observó que aquellos ratones que fueron suplementados con naringenina tuvieron niveles más bajos de colesterol total y triglicéridos y niveles más altos de colesterol HDL ($p < 0.05$) que aquellos no suplementados.

Dentro de los flavonoides totales estimados por CFCA, es importante mencionar que en el caso del colesterol total se presentó una tendencia de asociación significativa ($p = 0.08$) entre los extremos categóricos (tertiles) de consumo de los flavonoides. Es decir que aquellas mujeres cuyos consumos de flavonoides fueron mayores a 15 mg/día presentaron mejores niveles de colesterol total con respecto a aquellas cuyo consumo fue inferior a 7.8 mg/día. Muy pocos estudios transversales han evaluado las asociaciones entre flavonoides y perfil de lípidos séricos, ya que en su mayoría se han centrado en el consumo de isoflavonas. Sin embargo, los resultados obtenidos en este estudio son similares a los reportados por Hakim et al. (2003) en donde se evaluó la asociación entre el consumo de té negro y el perfil de lípidos séricos en 1,764 mujeres árabigas (pre y postmenopáusicas). En el estudio se concluye que un consumo mayor a 480 ml de esta bebida aportadora de flavonoides está asociado ($p < 0.05$) con una disminución en las concentraciones de colesterol total, por lo que el consumo de esta bebida pudiera proporcionar efectos benéficos sobre el perfil lipídico.

No se presentó ninguna asociación entre el grupo de cumestanos (cumestrol) estimado por CFCA con las diferentes fracciones lipídicas. Sin embargo, es importante mencionar que no existen estudios previos que

evalúen la asociación de cumestrol con los lípidos plasmáticos, por lo que no se pudo contrastar con los datos de algún estudio previo. En el caso de los cumestanos estimados por recordatorio de 24 horas, observamos una asociación significativa con el colesterol VLDL ($\beta=-9.3$, $p=0.02$) y triglicéridos ($\beta=-46.6$, $p=0.02$) entre los extremos categóricos del tercil de consumo. Esto es importante ya que no existen estudios que evalúen el consumo de cumestrol asociado a lípidos plasmáticos. Además, este resultado es de considerarse, ya que el cumestrol está presente en el frijol, que es un alimento que forma parte de la canasta básica de alimentación para la población sonoreense. Aquellas mujeres con consumos mayores a 6 mg/día de este fitoestrógeno presentaron mejores niveles de colesterol VLDL y triglicéridos.

En el caso de los fitoestrógenos totales estimados por CFCA y recordatorio de 24 horas, expresados como la suma de 18 fitoestrógenos individuales, tampoco se encontró relación con las diferentes fracciones lipídicas. Al no haber estudios previos que consideraran todos estos fitoestrógenos en la evaluación de una posible asociación con el perfil lipídico, no pudimos compararlo con otros resultados.

Al explorar la posible asociación entre el perfil lipídico y el consumo de fitoestrógenos utilizando un marcador biológico del consumo, que en este estudio fue la orina, se encontró que los lignanos totales urinarios estuvieron asociados al colesterol VLDL ($\beta=-8.7$, $p=0.04$) y triglicéridos ($\beta=-43.5$, $p=0.04$). Estos resultados son similares a los reportados por Peñalvo et al. (2012) en donde se observó una asociación negativa y significativa ($p<0.05$) entre los extremos categóricos de los tertiles de excreción urinaria con los triglicéridos en mujeres americanas en un modelo de regresión lineal múltiple. Para el estudio de las mujeres americanas además se encontró una asociación significativa y positiva ($p<0.05$) entre la excreción urinaria de lignanos y el colesterol HDL, a diferencia del presente estudio en donde no se presentó dicha asociación.

Así también se encontró una asociación negativa y significativa entre los extremos categóricos de los tertiles de excreción urinaria de resveratrol con el

colesterol LDL ($\beta=-17.3$, $p<0.04$) y una tendencia a asociarse con el colesterol total ($\beta=-17.0$, $p=0.06$). A pesar de que no existen estudios transversales previos que evalúen dicha asociación, resultados similares se han encontrado en ensayos clínicos como el realizado por Zhu et al. (2008). En este estudio se dividió a 32 ratones en tres grupos, dos de ellos suplementados con 30 y 70 mg de resveratrol/kg de peso y un grupo control. Estos ratones fueron alimentados con dietas hiperlipidémicas durante 4 semanas y se observó que aquellos ratones que fueron suplementados con resveratrol disminuyeron sus niveles de colesterol total y triglicéridos ($p<0.05$).

Para los fitoestrógenos totales presentes en orina se presentó una tendencia de asociación con el colesterol total y LDL ($p=0.06$), lo que nos hace suponer que si se incrementara el tamaño de muestra (en el caso de fitoestrógenos urinarios solo se tuvieron 84 mujeres) estos resultados podrían ser significativos.

Estudios previos (Chavéz, 2012; Tseng et al., 2008; Lee et al., 2007) han mostrado que los fitoestrógenos dietarios estimados por encuestas dietarias como recordatorio de 24 horas y CFCA se correlacionan con los fitoestrógenos urinarios, mostrando que el consumo de estos compuestos es proporcional a la presencia de ellos en orina y que ambos son indicadores válidos del consumo de fitoestrógenos. A pesar de que el tamaño de muestra utilizado en el caso de fitoestrógenos urinarios fue menor al tamaño de muestra empleado con las encuestas dietarias, se encontraron asociaciones significativas que no fueron observadas con el CFCA y recordatorio de 24 horas. Así, se puede suponer que con un tamaño de muestra mayor se hubieran podido encontrar más asociaciones significativas entre fitoestrógenos urinarios y lípidos plasmáticos.

El presente estudio presentó limitaciones al ser un estudio epidemiológico de tipo transversal y con un gran potencial de estar asociado a variables de confusión. Sin embargo, fue posible ajustar nuestro modelo de regresión lineal múltiple a factores de riesgo cardiovascular y dietarios entre ellos el consumo de grasas (saturadas, monosaturadas, poliinsaturadas y

colesterol dietario), edad, consumo de alcohol, entre otras. Así, a través de un análisis bivariado previo se seleccionaron aquellas variables que resultaron estar asociadas de manera significativa con las diferentes fracciones lipídicas y otras que fueron seleccionadas en base a la literatura (Kreijkamp-Kaspers et al., 2004; Kleijn et al., 2002).

Se observó también que el cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos tiende a sobreestimar el consumo de fitoestrógenos. Otra limitante fue el tamaño de muestra empleado para el análisis de fitoestrógenos en orina; sin embargo, se tiene la ventaja de que se utilizó una técnica muy novedosa para analizarlos. Además y a pesar del tamaño de muestra, se obtuvieron algunas asociaciones significativas entre fitoestrógenos urinarios y perfil lipídico. En este estudio se utilizó una muestra de participantes empleando criterios de inclusión y exclusión, por lo que los resultados no se pueden generalizar a todo el estado de Sonora o a otros grupos de población.

CONCLUSIÓN

En este estudio se obtuvieron datos del consumo de fitoestrógenos en un grupo de mujeres de Hermosillo, Sonora, en donde los principales fitoestrógenos consumidos fueron la naringenina, quercetina y cumestrol estimados a través de un cuestionario de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas. Al utilizar un CFCA como encuesta dietaria, se presentó una relación entre el consumo de naringenina y el colesterol total y VLDL. Para el caso del recordatorio de 24 horas, se presentaron un mayor número de asociaciones con fitoestrógenos individuales: el lariciresinol se asoció al colesterol LDL y la gliciteína y cumestrol al colesterol VLDL y triglicéridos. Se encontró relación de los fitoestrogenos urinarios totales con el colesterol total y LDL, así como de los lignanos urinarios totales con el colesterol VLDL y triglicéridos.

Como conclusión, se tiene que no se encontró un efecto protector del consumo de isoflavonas de la dieta sonoreense sobre el perfil lipídico en mujeres adultas aparentemente sanas. Sin embargo, los resultados de este estudio permiten concluir también que el consumo de otros fitoestrógenos como la naringenina, lariciresinol y cumestrol en la dieta de las mujeres sonorenses puede contribuir a la prevención de un perfil lipídico de riesgo. Esto será posible cuando se tenga un consumo relativamente elevado, sobre todo de algunos fitoestrógenos individuales, como el cumestrol, la naringenina y los lignanos, así como para los fitoestrógenos totales.

Los resultados obtenidos en este estudio servirán de base para estudios futuros con la finalidad de identificar la función de los fitoestrógenos en la prevención de enfermedades crónicas en la población mexicana; tales como las enfermedades cardiovasculares. Éste es el primer estudio mexicano que evalúa el consumo de fitoestrógenos como parte de la dieta regular en población sonoreense con la finalidad de buscar una asociación con el perfil lipídico en mujeres.

BIBLIOGRAFÍA

- Aguilar S, Rojas R, Gómez P, Valles V, Franco A, Olaiz G, et al. Características de los casos con dislipidemias mixtas en un estudio de población: resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas. *Salud Pública de México*. 2002; 44: 546-553.
- Ainsworth BE, Haskell W, Whitt M, Irwin M. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc*. 2000; 32(9): 498-504.
- Allain C, Poon L, Chan C, Richard W. Enzymatic determination of total serum cholesterol. *Clin Chem*. 1974; 20: 470-475.
- American Heart Association. 2011. <http://www.heart.org/HEARTORG/>. Fecha de consulta: 1 de junio del 2011.
- Anthony M, Clarkson T, Bullock B, Wagner J. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 2524-2531.
- Anthony M, Clarkson T, Hughes C. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr*. 1996; 126: 43-50.
- Arai Y, Uehara M, Sato Y, Kimira M, Eboshida A, Adlercreutz H, et al. Comparison of Isoflavones Among Dietary Intake, Plasma Concentration and Urinary Excretion for Accurate Estimation of Phytoestrogen Intake. *J. Epidemiol*. 2000; 10(2): 127-135.
- Balk E, Chung M, Chew P, Raman G, Kupelnick B, Tatsioni A, Sun Y, Devine D, Lau J. Effects of soy on health outcomes: Evidence report/Technology assessment. Agency for Healthcare Research and Quality. 2005; 126.
- Ballesteros M, Cabrera R, Saucedo M, Aggarwal D, Shachter N, Fernandez M. High intake of saturated fat and early occurrence of specific biomarkers may explain the prevalence of chronic disease in Northern Mexico. *The Journal of Nutrition*. 2005; 135(1): 70-73.
- Barrera J, Osorio S. Hipertensión arterial en mujeres climatéricas. *Rev Cubana Invest Bioméd*. 2006; 25(4): 1561-3011.
- Blake G, Otvos J, Rifai N, Ridker P. Low-Density lipoproteina particle concentration and size as determined by Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy as predictors of Cardiovascular Disease in Women. *Circulation*. 2002; 106(15):1930-1937.
- Blakesmith S, Lyons-Wall P, George C, Joannou G, Petocz P, Samman S. Effects of supplementation with purified red clover (*Trifolium pratense*) isoflavones on plasma lipids and insulin resistance in healthy premenopausal women. *British Journal of Nutrition*. 2003; 89: 467-474.

- Bernardo J, Fernández L, Terrazas S, Ibarra K, Higuera M, Rosendo J, et al. Anuario Estadístico de Salud de Sonora. 2010.
- Bolca S, Wyns C, Possemiers S, Depypere H, De Keukeleire D, Bracke M, et al. Cosupplementation of Isoflavones, Prenylflavonoids, and Lignans Alters Human Exposure to Phytoestrogen-Derived 17β -Estradiol Equivalents. *J Nutr.* 2009; 139(12): 2293-2300.
- Bourges H, Casanueva E, Rosado J. Recomendaciones de ingestión de nutrimentos para la población mexicana, bases fisiológicas Tomo II. México: Medica panamericana; 2005.
- Branca F. Dietary phytoestrogens and bone health. *Proceedings of Nutritional Society.* 2003; 62: 877-887.
- Branca F, Lorenzetti S. Health effects on phytoestrogens. *Forum of Nutrition.* 2005; 55: 100-111.
- Camberos M. La pobreza regional de Sonora de cara al siglo XXI. *Revista Sonarida.* 2008: 21-24.
- Cameron. The methods of auxological anthropometry. In Falkner Rand Tanner JM. *Human Growth. Post natal growth.* Plenum press, London. 1978.
- Campa M. Estimación del consumo de fitoestrógenos a través de frecuencia de consumo de alimentos y recordatorio de 24 horas en mujeres sanas del Noroeste de México. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Hermosillo, Sonora, México. 2012.
- Cassidy A, Hansley B, Lamuela-Raventos RM. Isoflavones, lignans and stilbenes—origins, metabolism and potential importance to human health. *J Sci Food Agric.* 2000; 80:1044–62.
- Castelli W, Doyle J, Gordon T, Hames C, Hjortland M, Hulley S, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation.* 1977; 55(5): 767-772.
- Catalán R, Fernández P, Hinostroza R, Fuentes V. Prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en adultos. *Salud Pública de México.* 2008; 50: 198-199.
- Chávez K. Correlación entre los niveles urinarios y la ingestión de fitoestrógenos estimada por encuestas dietarias en mujeres adultas Hermosillenses. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Hermosillo, Sonora, México. 2012.
- Chen Y, Ho S, Lam S, Ho S, Woo J. Soy Isoflavones Have a Favorable Effect on Bone Loss in Chinese Postmenopausal Women with Lower Bone Mass: A Double-Blind, Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88: 4740-4747.

- Chun OK, Chung SJ, Song WO. Urinary Isoflavones and their Metabolites Validate the Dietary Isoflavone Intake in US Adults. *J Am Diet Assoc.* 2009; 109: 245-254.
- Chun OK, Kim D-O, Smith N, Schroeder D, Han JT, Lee CY. Daily consumption of phenolics and total antioxidant capacity from fruit and vegetables in the American diet. *J Sci Food Agric.* 2005; 85: 1715-1724.
- Clavel T, Henderson G, Alpert CA, Philippe C, Rigottier-Gois L, Dore J, et al. Intestinal Bacterial Communities that Produce Active Estrogen-Like Compounds Enterodiol and Enterolactone in Humans. *Appl Environ Microbiol.* 2005; 71(10): 6077-6085.
- Clarkson T, Hughes C. Plant and mammalian estrogen effects on plasma lipids of female monkeys. *Circulation.* 1994; 90: 1-235.
- Coca A, Cea-Calvo L, Lozano J, Inaraja V, Fernández-Pérez C, Navarro J, Bonet A, Redón J. Colesterol HDL y enfermedad cardiovascular en mujeres hipertensas de España. *Rev Esp Cardiol.* 2009; 62(9): 1022-1031.
- Córdoba J, Hernández M, Ortiz M, et al. Programa de Acción Específico 2007-2012: Riesgo Cardiovascular. 2008: 18.
- Crook D. Interpreting the plasma lipoprotein profile of the postmenopausal women. *The Menopause.* 2006: 33-40.
- Day A, Cañada F, Díaz J, Kroon P, McLauchlan R, Faulds C. Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS (Fed Eur Biochem Soc) Lett.* 2000; 468(2):166-170.
- Díaz I, Munévar L. Fitoestrógenos: Revisión de tema. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología.* 2009; 60(3): 274-280.
- Dixon RA. Phytoestrogens. *Annu Rev Plant Biol.* 2004; 55(1): 225-261.
- Dodin S, Lemay A, Jacques H, Légaré F, Forest J, Masse B. The Effects of Flaxseed Dietary Supplement on Lipid Profile, Bone Mineral Density, and Symptoms in Menopausal Women: A Randomized, Double-Blind, Wheat Germ Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 1390–1397.
- Drago M, López M, Saenz T. Componentes Bioactivos de Alimentos Funcionales de Origen Vegetal. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas.* 2006; 37(4): 59-68.
- Duerden MG. British Hypertension Society. Guidelines from the British Hypertension Society: BHS is set to bankrupt NHS. *BMJ.* 2004; 329(7465):569-570.
- Faure E, Chantre P, Mares P. Effects of a standardized soy extract on hot flushes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause.* 2002; 9(5): 329-334.
- Flores M, Melgar H, Cortés C, Rivera M, Rivera J, Sepúlveda J. Consumo de energía y nutrimentos en mujeres mexicanas en edad reproductiva. *Salud Publica Mex.* 1998; 40: 161-171.

- Food Standards Agency. COT Report-Phytoestrogens and Health. 2003. Disponible: http://www.food.gov.uk/science/ouradvisor/toxicity/COTwg/wg_phyto/. Fecha de consulta: 23 de abril del 2011.
- Friedwald W, Levy R, Fredrickson D. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma. *Clin Chem*. 1972; 18: 499-502.
- Galvan-Portillo M, Wolff M, Torres L, López M, López L. Assessing phytochemical intake in a group of Mexican women. *Salud Publica Mex*. 2007; 49(2): 126-131.
- García-Campaña A, Baeyens W, Zhang X, Alés F, Gámiz L. Quimioluminiscencia: una interesante alternativa para la detección analítica en sistemas de flujo. *Ars Pharmaceutica*. 2001; 42(1): 81-107.
- Garrido A, Pía M, Valladares L. Fitoestrógenos dietarios y sus potenciales beneficios en la salud del adulto humano. *Rev Méd Chile*. 2003; 131: 1321-1328.
- Gómez B y Bautista-Samperio L. Detección de factores de riesgo cardiovascular y nivel de conocimientos de los mismos por el adulto. *Rev Fac Med UNAM*. 2009; 52(6): 248-252.
- Goodman M, Shvetsov Y, Wilkens L, Franke A, Le Marchand L, Kakazu K, et al. Urinary phytoestrogen excretion and postmenopausal breast cancer risk: The multiethnic cohort study. *Cancer Prev Res*. 2009; 2(10): 887-894.
- Grundy S, Balady G, Criqui M, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka L, et al. Primary Prevention of Coronary Heart Disease: Guidance From Framingham. A Statement for Healthcare Professionals From the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation*. 1998; 97: 1876-1887.
- Haggarty P, Valencia ME, McNeill G, Gonzalez NL, Moya SY, Pinelli A, Quihui L, Saucedo MS, Esparza J, Ashton J, Milne E, James WPT. Energy Expenditure During Heavy Work and its Interaction with Body Weight. *Br J Nutr* 1997; 77: 359-73.
- Hakim I, Alsaif M, Aloud A, Alduwaihy M, Al-Rubeaan K, Al-Nuaim, Al-Attas O. Black tea consumption and serum lipid profiles in Saudi women: a cross-sectional study in Saudi Arabia. *Nutrition Research*. 2003; 23(11): 1515-1526.
- Hernández J, Mariscal M, Rivas A, Feriche B, Velasco J, Olea F. Estimación de la ingesta de fitoestrógenos en población femenina. *Nutrición Hospitalaria*. 2009; 24(4): 445-451.
- Ho S, Woo J, Leung S, Sham A, Lam T, Janus E. Intake of Soy Products Is Associated with Better Plasma Lipid Profiles in the Hong Kong Chinese Population. *J. Nutr*. 2000; 130: 2590–2593.

- Horn-Ross PL, Barnes S, Lee VS, Collins CN, Reynolds P, Lee MM, et al. Reliability and validity of an assessment of usual phytoestrogen consumption (United States). *Cancer Causes and Control*. 2006; 17: 85-93.
- IDF. "The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome". International Diabetes Federation. 2007; 2-23.
- Jefferson A. Dietary phytoestrogens: a role in women's health. *Nutr Food Science*. 2003; 33: 16-22.
- Jelliffe BD, Jelliffe P. *Community Nutritional Assessment*. Oxford Medical Publications. N.Y. 1989.
- Juonala M, Jarvisalo M, Maki T, Kahonen M, Viikari J, Raitakari O. Risk factors identified in childhood and decreased carotid artery elasticity in adulthood. *Circulation*. 2005; 112(10): 1486-1493.
- Kapiotis S, Herman M, Held I, Seelos C, Ehringer H. Genistein, the dietary derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997; 17: 2868–2874.
- Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr*. 1998; 128: 954-959.
- Kleijn M, Schouw Y, Wilson P, Grobbee D, Jacques P. Dietary Intake of Phytoestrogens Is Associated with a Favorable Metabolic Cardiovascular Risk Profile in Postmenopausal U.S. Women: The Framingham Study. *J Nutr*. 2002; 132: 276-282.
- Kleijn M, Schouw Y, Wilson P, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee D, Jacques P. Intake of Dietary Phytoestrogens Is Low in Postmenopausal Women in the United States: The Framingham Study. *J Nutr*. 2001; 131: 1826–1832.
- Kreijkamp-Kaspers S, Kok L, Bots M, Grobbee D, Schouw Y. Dietary phytoestrogens and plasma lipids in Dutch postmenopausal women; a cross-sectional study. *Atherosclerosis*. 2004; 178: 95-100.
- Kurzer M. Phytoestrogen Supplement Use by Women. *J. Nutr*. 2003; 133: 1983S–1986S.
- Kurzer M, Xu X. Dietary Phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr*. 1997; 17: 353–381.
- Lamarche B, Tchernof A, Moorjani S, Cantin B, Dagenais G, Lupien P, Després J. Small, Dense Low-Density Lipoprotein Particles as a Predictor of the Risk of Ischemic Heart Disease in Men: Prospective Results from the Quebec Cardiovascular Study. *Circulation*. 1997; 95(1): 69-75.
- Lampe J, Atkinson C, Hullar M. Assessing exposure to lignans and their metabolites in humans. *J AOAC Int*. 2006; 89(4): 1174-1181.

- Lee S-A, Shu X-O, 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(6): 1920-1926.
- Lee S-A, Wen W, Xiang YB, Barnes S, Dake L, Cai Q, et al. Assessment of dietary isoflavone intake among middle-aged Chinese men. *J Nutr.* 2007; 137(4): 1011-1016.
- López-Luengo, M. Fitoestrógenos. *Fitoterapia OFFARM.* 2002; 21(8): 136-140.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5): 727-747.
- Manach C, Williamson G, Morand C, Scalbert A, Remesy C. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(1):230S-42.
- Martell N, Ruiz M, Vivas F. Menopausia e hipertensión arterial. *Hipertensión.* 2002; 19(8): 351-358.
- Mendelsohn M, Karas R. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999; 340: 1801-1811.
- Mense SM, Hei TK, Ganju RK, Bhat HK. Phytoestrogens and Breast Cancer Prevention: Possible Mechanisms of Action. *Environmental Health Perspectives.* 2008; 116(4): 426-433.
- Merz-Demlow B, Duncan A, Wangen K, Xu X, Carr T, Phipps W, Kurzer M. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic, premenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition.* 2000; 71: 1462-1469.
- Milder I, Arts I, Van P, Venema D, Hollman P. Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol. *Br J Nutr.* 2005; 93: 393-402.
- Murkies A, Lombard C, Strauss B, Wilcox G, Burger H, Morton M. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: Effect of soy and wheat. *Elsevier.* 1995; 21(3): 189–195.
- Nagata C. Factors to Consider in the Association Between Soy Isoflavone Intake and Breast Cancer Risk. *J Epidemiol.* 2010; 20(2): 83-89.
- Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy Product Intake and Hot Flashes in Japanese Women: Results from a Community-based Prospective Study. *Am J Epidemiol.* 2001; 153: 790–793.
- Nikander E, Metsa-Heikkila M, Ylikorkala O, Tiitinen A. Effects of phytoestrogens on bone turnover in postmenopausal women with to history of breast cancer. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2004; 89: 1207- 1212.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando S, Hernández M. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 [Internet]. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaria de Salud;

- 2006 [Consultado Abril 14, 2012]; Disponible en: <http://www.insp.mx/ensanut/ensanut2006.pdf>.
- Organización Mundial de la Salud. 2011. <http://www.who.int/es/http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/index.html>. Fecha de consulta: 1 de junio del 2011.
- Ortega M. La dieta sonorese. 2010. Disponible en <http://www.iesa.gob.mx/sonarida/22/dieta-sonorese.htm>. Fecha de consulta: 10 de mayo del 2011.
- Ortega M, Quizán P, Morales G, Preciado M. Cálculo de ingestión dietaria y coeficientes de adecuación a partir de registro de 24 horas y frecuencia de consumo de alimentos. Estimación del consumo de alimentos Hermosillo, Sonora: Centro de Investigación en alimentación y Desarrollo, AC. 1999.
- Peñalvo J, López-Romero P. Urinary enterolignan concentrations are positively associated with serum HDL cholesterol and negatively associated with serum triglycerides in U.S. adults. *J Nutr.* 2012; 142(4): 751-756.
- Peñalvo JL, Heinonen S-M, Aura A-M, Adlercreutz H. Dietary Sesamin Is Converted to Enterolactone in Humans. *J Nutr.* 2005;135(5):1056-62.
- Petronijevic A, Terzic M, Argirovic R. *The Menopause*. Belgrade: Medical Book, 1992.
- Pilsakova L, Riečanský I, Jagla F. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiological Research.* 2010; 59: 651-664.
- Potter S, Baum J, Teng H, Stillman R, Shay N, Erdman J. Soy protein and isoflavones, their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition.* 1998; 68: 1375-1379.
- Price K, Colquhoun I, Barnes K, Rhodes M. Composition and content of flavonol glycosides in green beans and their fate during processing. *J. Agric. Food Chem.* 1998; 46: 4898–4903.
- Quizán-Plata T, Ortega MI. Diseño y validación de una herramienta para identificar riesgo dietario en mujeres adultas de bajo ingreso (Design and validation of a tool dietary risk in low-income adult women). *Nutrición Clínica.* 2000; 3(4): 4.
- Reinli K, Block G. Phytoestrogen content of foods—a compendium of literature values. *Nutr Cancer.* 1996; 26: 123–48.
- Rishi R. Phytoestrogens in health and illness. *Indian Journal of Pharmacology.* 2002; 34: 311-320.
- Rivera-Dommarco J, Shamah T, Villalpando S, González T, Hernández B, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Nutrición 1999. Estado nutricional de niños y mujeres en México. Cuernavaca, Morelos, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2001.

- Rohan T, Negassa A, Chlebowski R. Conjugate equine estrogen and risk of benign proliferative breast disease: A randomized controlled. *J Natl Cancer Inst.* 2008; 100: 563-571.
- Rosell M, Appleby P, Spencer E, Key T. Soy intake and blood cholesterol concentrations: a cross-sectional study of 1033 pre- and postmenopausal women in the Oxford arm of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 1391–1396.
- Rudy, S F. Haga una lectura fiable de la tensión arterial. *Nursing.* 1987; 2(5): 16.
- Samman S, Lyons P, Chan G, Smith S, Petocz P. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in premenopausal women. *Atherosclerosis.* 1999; 147(2): 277-283.
- Secretaria de Salud. 2008. Disponible: www.salud.gob.mx. Fecha de consulta: 1 de julio del 2011.
- Seon-Min J, Hae K, Hye-Jin K, Gyeong-Min D, Tae-Sook J, Yong P, Myung-Sook C. Hypocholesterolemic and antioxidative effects of naringenin and its two metabolites in high-cholesterol fed rats. *Elsevier.* 2007; 149(1): 15-21.
- Setchell KDR, Brown NM, Desai P, Zimmer-Nechemias L, Wolfe BE, Brashear WT, cols. Bioavailability of Pure Isoflavones in Healthy Humans and Analysis of Commercial Soy Isoflavone Supplements. *J Nutr.* 2001;131(4):1362S-75.
- Sharrett A, Ballantyne C, Coady S, Heiss G, Sorlie P, Catellier D, Patsch W. Coronary Heart Disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein (a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions. *Journal of the American Heart Association. Circulation.* 2001; 104: 1108-1113.
- Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W, et al. Soy Food Intake and Breast Cancer Survival. *JAMA.* 2009; 302(22): 2437-2443.
- Sistema Nacional de Información en Salud. 2008. <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>. Fecha de consulta: 1 de agosto del 2012.
- Spierto FW, Hannon WH, Gunter EW, Smith SJ. Stability of urine creatinine. *Clin Chim Acta.* 1997; 264(2): 227-232.
- Surh J, Kim MJ, Koh E, Kim YK, Kwon H. Estimated intakes of isoflavones and coumestrol in Korean population. *Int J Food Sci Nutr.* 2006; 57(5): 325-344.
- Taku K, Umegaki K, Sato Y, Taki Y, Endoh K, Watanabe S. Soy isoflavones lower serum total and LDL cholesterol in humans: a meta-analysis of 11 randomized controlled trials. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2007; 85: 1148-1156.

- Taku K, Umegaki K, Ishimi Y, Watanabe S. Effects of extracted soy isoflavones alone on blood total and LDL cholesterol: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Therapeutics and Clinical Risk Management*. 2008; 4(5): 1097-1103.
- Terzic MM, Dotlic J, Maricic S, Mihailovic T, Tomic-Race B. Influence of red clover-derived isoflavones on serum lipid profile in postmenopausal women. *Journal Obstet. Gynaecol. Res*. 2009; 35(6): 1091-1095.
- Texas Heart Institute. 2011. <http://www.texasheartinstitute.org>. Fecha de consulta: 1 de junio del 2011.
- Torres-Sanchez, Galván-Portillo M, Wolff MS, Lopez-Carrillo L. Dietary consumption of phytochemicals and breast cancer risk in Mexican women. *Public Health Nutr*. 2009; 12(6): 825-831.
- Tseng M, Olufade T, Kurzer MS, Wähälä K, Fang CY, van der Schouw YT, Daly MB. Food frequency questionnaires and overnight urines are valid indicators of daidzein and genistein intake in U.S. women relative to multiple 24-h urine samples. *Nutr Cancer*. 2008;60(5):619-26.
- Valencia M, Hoyos L, Ballesteros M, Ortega M, Palacios M, Astondo J. Canasta de consumo de alimentos en el Estado de Sonora. *Revista Estudios Sociales*. 1998; 8(15): 11-39.
- Valenzuela L. Consumo de ácidos grasos trans y su asociación con las concentraciones de HDL-C en población Sonorense. Tesis de Maestría. Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo A.C. Hermosillo, Sonora, México. 2010.
- Wahlefield A, Bergmeyer H. *Methoden der Enzymatischen Analyze*. Verlag Chemir, Wheinheim P. 1974; 3(2).
- Wangen K, Duncan A, Xu X, Kurzer M. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2001; 73: 225-231.
- Warnick G, Benderson J, Albers J. Dextran-sulphate-Mg²⁺ precipitation procedure for quantitation of high-density-lipoprotein cholesterol. *Clin Chem*. 1982; 28: 1379-1388.
- Wei H, Bowen R, Cai Q, Barnes S, Wang Y. Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc Soc Exp Bio Med*. 1995; 208:124 –130.
- World Health Organization. 2007. www.who.int/growthref/thewhoanthroplus/softwareforpc. Fecha de consulta: 10 de octubre del 2012.
- Wroblewski L, Cooke J. Phytoestrogens and Cardiovascular Health. *Journal of the American College of Cardiology*. 2000; 35(6): 1403-1410.

- Wu W, Kang Y, Wang N, Jou H, Wang T. Sesame Ingestion Affects Sex Hormones, Antioxidant Status, and Blood Lipids in Postmenopausal Women. *J. Nutr.* 2006; 136: 1270-1275.
- Wyns C, Bolca S, De Keukeleire D, Heyerick A. Development of a high-throughput LC/APCI-MS method for the determination of thirteen phytoestrogens including gut microbial metabolites in human urine and serum. *J Chromat B.* 2010; 878(13-14): 949-56.
- Yamamoto S, Sobue T, Sasaki S, Kobayashi M, Arai Y, Uehara M, et al. Validity and Reproducibility of a Self-Administered Food-Frequency Questionnaire to Assess Isoflavone Intake in a Japanese Population in Comparison with Dietary Records and Blood and Urine Isoflavones. *J. Nutr.* 2001; 131: 2741–2747.
- Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global Burden of Cardiovascular Diseases. *Journal of the American Heart Association: Circulation.* 2001; 104: 2746- 2753.
- Zhan S, Ho S. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *The American Journal of Clinical Nutrition.* 2005; 81: 397-408.
- Zhu L, Luo X, Jin Z. Effect of Resveratrol on Serum and Liver Lipid Profile and Antioxidant Activity in Hyperlipidemia Rats. *J. Anim. Sci.* 2008; 21(6): 890-895.
- Zhuo X, Melby M, Watanabe S. Soy Isoflavone intake lowers serum LDL Cholesterol: A meta-analysis of 8 Randomized Controlled Trials in Humans. *The Journal of Nutrition.* 2004: 2395-2400.