

# IMPORTÂNCIA DA INGESTÃO DE SOJA NOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO, OSTEOPOROSE E DOENÇAS CARDIOVASCULARES

Andréa Name Colado Simão<sup>1</sup>  
Décio Sabbatini Barbosa<sup>1</sup>  
Liane Brescovici Nunes<sup>2</sup>  
Paula Godeny<sup>3</sup>  
Marcell Alysson Batisti Lozovoy<sup>4</sup>  
Isaias Dichi<sup>5</sup>

SIMÃO, A. N. C., BARBOSA, D. S., NUNES, L. B., GODENY, P., LOZOVY, M. A. B., DICHI, I. Importância da ingestão de soja nos sintomas do climatério, osteoporose e doenças cardiovasculares. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, Umuarama, v. 12, n. 1, p. 67-75, jan./abr. 2008.

**RESUMO:** A soja é um alimento consumido especialmente por orientais e seu consumo data de pelo menos 5.000 anos. Os grãos de soja são ricos em proteínas e em fitoestrógenos, as isoflavonas, e seu consumo tem sido implicado na prevenção de doenças. Estudos epidemiológicos demonstraram que, em países orientais, a taxa de morbidade e mortalidade para doenças cardiovasculares, diabetes e câncer é menor do que a dos países ocidentais. Outro fato que merece ser salientado é que mulheres orientais, na menopausa, queixam-se muito menos dos sintomas do climatério do que as ocidentais. Estes resultados parecem ser devido ao maior consumo de soja por aquela população. Esta revisão examina as evidências e os possíveis mecanismos envolvidos entre o consumo de soja, a melhora dos sintomas do climatério e a prevenção de doenças cardiovasculares e metabólicas. Os sintomas do climatério, como, por exemplo, os fogachos e o aumento da incidência de osteoporose, são atenuados com o consumo da soja. As isoflavonas, além de sua ação hipoglicêmica, têm sido implicadas na prevenção de doenças cardiovasculares, por melhorarem o perfil lipídico dos pacientes. Com relação aos biomarcadores e citocinas inflamatórias, apesar de incipientes, os resultados das pesquisas são promissores. Por outro lado, o metabolismo de ferro parece ser afetado pelo seu consumo. Embora ainda existam alguns resultados contraditórios quanto ao consumo de soja, esta é indicada a todos que desejam ter uma alimentação saudável, realizar um tratamento natural para os sintomas do climatério e, ao mesmo tempo, prevenir doenças metabólicas.

**PALAVRAS-CHAVE:** Soja; Isoflavonas; Climatério; Osteoporose; Fitoestrógenos.

## THE IMPORTANCE OF SOY INGESTION IN POSTMENOPAUSAL SYMPTOMS, OSTEOPOROSIS, AND CARDIOVASCULAR DISEASES

**ABSTRACT:** Soy based products are consumed by oriental people for more than 5000 years. Soy grains are rich in proteins and phytoestrogens, the isoflavones, and soy consume have been implicated in disease prevention. Epidemiological studies have shown that cardiovascular disease, diabetes and cancer present higher morbidity and mortality in occidental than oriental countries. Another issue that deserves consideration is that oriental postmenopausal women are less symptomatic than the occidental ones, and soy ingestion seems to be an important cause. This review analyses the evidences and possible mechanisms evolved in the action of soy and its relationship with postmenopausal symptoms, cardiovascular and metabolic diseases. Isoflavones, besides a hypoglycemic action, have been implicated in the prevention of cardiovascular disease by improving lipid profile. Inflammatory biomarkers and cytokines research, although incipient, show promising results. On the other hand, iron metabolism seems to be negatively affected by soy ingestion. In spite of some contradictory results, long term ingestion of soy based products seems an appropriate measure to all persons who wish to consume a healthy food diet, proportioning a natural treatment of postmenopausal symptoms and the prevention of cardiovascular diseases.

**KEYWORDS:** Soy; Isoflavones; Osteoporosis; Climateric; Phytoestrogens.

### Introdução

A soja pertence à família das leguminosas. Embora esta planta seja cultivada há milhares de anos, em países asiáticos, 50% da produção mundial encontram-se nos EUA. Os grãos de soja são ricos em proteínas, vitaminas, minerais e fibras. O termo “soja” é geralmente utilizado em relação a produtos feitos a partir de grãos integrais, enquanto proteína de soja refere-se à

extração da parte protéica dos mesmos (HENDRICH; MURPHY, 2001).

Tanto a soja, como a proteína de soja, contêm as isoflavonas, além de outros compostos fitoquímicos. As isoflavonas são classificadas como fitoestrógenos, em função de sua fraca atividade estrogênica, cerca de 100.000 vezes menor do que o estradiol, em mamíferos (HENDRICH; MURPHY, 2001). Foi observado que condições de cultivo e crescimento, ano da colheita,

<sup>1</sup>Docentes do Departamento de Patologia, Análises Cínicas e Toxicologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>2</sup>Acadêmica do curso de Medicina, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>3</sup>Acadêmica do curso de Farmácia-Bioquímica, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>4</sup>Docente da Faculdade Pitágoras, campus Metropolitana, Londrina, Paraná, Brasil.

<sup>5</sup>Doutor em Nutrição e Metabolismo (UNESP/Botucatu), Docente do Departamento de Clínica Médica, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina (UEL), Londrina, Paraná, Brasil.

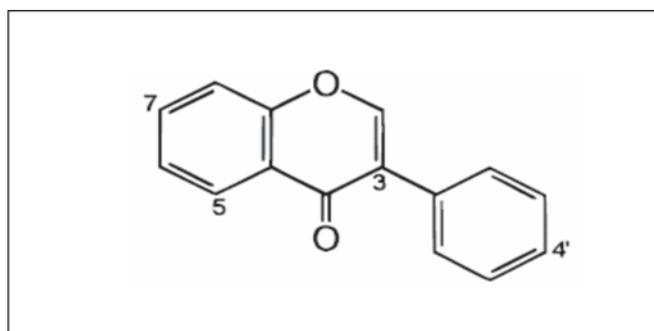
PR.  
Endereço para correspondência: Prof. Dr. Isaias Dichi - Hospital Universitário de Londrina - Rua Robert Koch nº 60 Bairro Cervejaria - Departamento de Clínica Médica - Centro de Ciências da Saúde Cep: 86038-440, Fone: (043) 3371-2332 celular: (43) 9993-8639, Fax: (043) 3371-2328, e-mail: deianame@yahoo.com.br

bem como o tipo de soja e processamento, influenciam na quantidade de isoflavonas no grão. O kinako (farinha de soja) tem demonstrado ser rico em isoflavonas e ser uma boa opção de consumo de soja (KENNETH; SETCHELL, 1999).

## Desenvolvimento

### METABOLISMO DAS ISOFLAVONAS NO ORGANISMO

As concentrações de isoflavonas são relativamente altas nas leguminosas e em particular na soja, a tabela 1 demonstra as principais isoflavonas encontradas em seus grãos e derivados incluindo a genisteína (4',5,7 trihidroxiflavona), daidzeína (4',7-dihidroxisoflavona), gliciteína, biochanina A e formonnetina (figura 1). A tabela 2 apresenta a quantidade de isoflavonas presentes em alguns alimentos derivados da soja.



**Figura 1:** Estrutura química das principais isoflavonas da soja. Adaptado de Coward et al. (1993).

**Tabela 1:** Isoflavonas Encontradas na Soja

	5	7	4
Genisteína	OH	OH	OH
Genistina	OH	Ogcl	OH
Daidzeína		OH	OH
Daidzina		Ogcl	OH
Biochanina A	OH	OH	OCH3
Formonnetina		OH	OCH3

**Tabela 2:** Quantidade encontrada de Isoflavonas em vários alimentos a base de soja. Adaptado de Palgan et al (2001).

Alimento	Quantidade de Genisteína (ug/g)	Quantidade de Daidzeína (ug/g)
Grão de soja	200	700
Semente de soja	1000	800
Broto de soja	150	100
Tofu	200	150
Farinha de Soja	800	650
Flocos de Soja	1000	500

Leite de soja em pó	570	680
Leite de soja	70	40
Molho de Soja	8	10

Na maioria das plantas são encontradas na forma de glicosídeos, ligada a uma molécula de açúcar, sendo conhecidas como genistina e daidzina. No intestino, a genistina é metabolizada por ação das enzimas bacterianas, perde o resíduo de açúcar e transforma-se em genisteína (COWARD et al., 1993), a sua forma aglicona mais ativa. A maior parte dos conjugados é de genisteína, sendo o restante daidzeína e pequenas quantidades de gliciteína. Já nos produtos fermentados de soja, predominam não só a genisteína, mas também a daidzeína, devido à ação das glicosidases bacterianas.

Em cada indivíduo, o efeito das isoflavonas se diferencia, dependendo da sua imunidade, hidrólise pelas bactérias intestinais, trânsito intestinal, idade, grupo étnico, dieta e presença ou não de doenças intestinais (SETCHELL, 1998). As isoflavonas são absorvidas no intestino delgado e grosso, onde sofrem hidrólise pelas bactérias intestinais e vão para o fígado, onde sofrem conjugação com o ácido glicurônico e em menor quantidade com o ácido sulfúrico, para então passarem a ter biodisponibilidade e atividade biológica no organismo. Portanto, as isoflavonas, encontradas no sangue e urina, estão basicamente na forma conjugada. A genisteína e daidzeína têm vida média no plasma circulante de 7,9 horas em adultos, cujo pico máximo após a administração é de 6 a 8 horas, independentemente da via de administração. Sugere-se que, para manter os níveis de isoflavonas constantes no plasma, seja preferível consumi-las pelo menos 2 a 3 vezes ao dia do que em uma única grande dose diária (KENNETH; SETCHELL, 1999; SETCHELL, 1998). A recomendação de isoflavonas é de 30 a 50 mg/dia sendo esta uma dosagem segura (KENNETH; SETCHELL, 1999; NAGATA et al., 1998). Os metabólitos das isoflavonas são encontrados em sua maior parte na urina, sendo proporcional à quantidade ingerida (DUCAN, 2003).

O consumo de soja ou de suas isoflavonas tem apresentado efeitos benéficos à saúde e à prevenção de doenças, além de não serem relatados efeitos adversos com o uso da soja. As isoflavonas podem prevenir a perda óssea pós-menopausa e a osteoporose. Os mecanismos pelos quais as isoflavonas podem exercer estes efeitos parecem depender, em parte, das suas propriedades agonistas-antagonistas estrogênicos. Outros mecanismos hipotéticos poderiam derivar de outras propriedades bioquímicas, tais como inibição da atividade enzimática e efeito antioxidante (BRANDI, 1997). A genisteína tem sido relacionada à proteção contra o câncer, doenças cardiovasculares e aumento na resposta imunológica (WATANABE et al., 2002). Os possíveis mecanismos de ação geral das isoflavonas, além dos já mencionados efeitos estrogênicos e anti-estrogênicos e

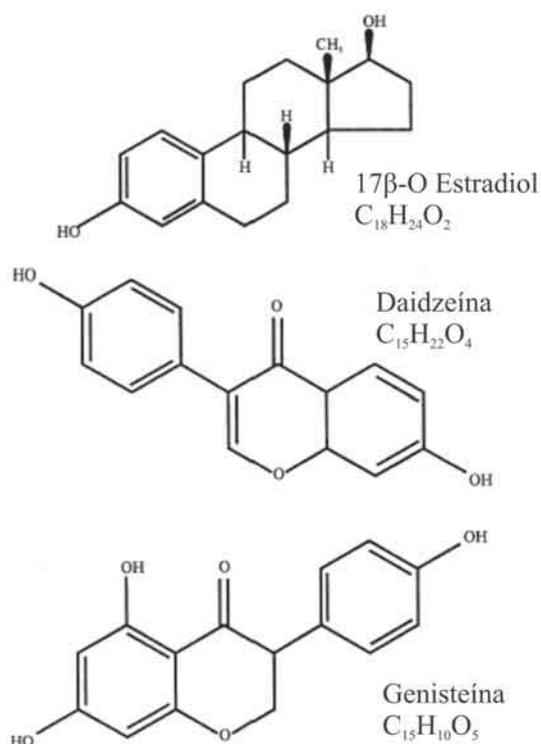
efeitos antioxidantes, incluem também a regulação da atividade das proteínas (especialmente das tirosinas quinases) e regulação do ciclo celular (KUZER, 1997).

## EFEITO DA SOJA E DAS ISOFLAVONAS NOS SINTOMAS DO CLIMATÉRIO E NA OSTEOPOROSE

### CLIMATÉRIO

As isoflavonas de soja são consideradas fitoestrógenos, devido a sua estrutura química ser bastante semelhante ao estrógeno humano (figura 2). As isoflavonas se comportam como estrógenos verdadeiros, ligando-se aos receptores de estrógeno, mas não sendo capazes de causar os mesmos efeitos colaterais que eles. Os receptores esteróides sexuais endógenos são do tipo alfa e beta. Os receptores alfa são encontrados principalmente na mama e útero, enquanto o receptor beta é encontrado frequentemente nos ossos e no sistema cardiovascular. As isoflavonas são seletivas para esses dois tipos de receptores. Embora o efeito estrogênico das isoflavonas seja considerado fraco, elas podem exercer ao mesmo tempo um efeito agonístico e antagonístico sobre os estrógenos endógenos, porque competem pelos mesmos receptores (PALGAN, 2001).

As isoflavonas têm um efeito de equilíbrio nos níveis de estrógenos endógenos que é benéfico durante toda a vida da mulher. Na pós-menopausa, quando as concentrações endógenas hormonais diminuem, os receptores de estrógeno ficam mais disponíveis, favorecendo a fraca ação estrogênica das isoflavonas, que acabam compensando a deficiência hormonal desta condição.



**Figura 2:** Semelhança entre as estruturas químicas do estradiol, daidzeína e genisteína. Adaptado de Palgan et al (2001).

Um estudo duplo-cego aleatorizado, realizado na Escola Paulista de Medicina, avaliou o efeito das isoflavonas nos sintomas do climatério, perfil lipídico e níveis hormonais. Mulheres em pós-menopausa que receberam 100 mg/dia por 16 semanas apresentaram redução nos sintomas de climatério, avaliados pelo índice de Kupperman, redução no colesterol total e aumento de estradiol (HAN et al., 2002). O Índice de Kupperman avalia a sintomatologia climatérica através de um escore composto de 11 sintomas ou queixas (sintomas vasomotores, insônia, parestesia, nervosismo, melancolia, vertigem, fraqueza, artralgia/mialgia, cefaléia, palpitação e zumbidos), os quais recebem diferentes pontuações segundo a sua intensidade e prevalência, sendo classificados em leves (até 19 pontos), moderados (entre 20 e 35 pontos) ou graves (mais de 35 pontos) (SOUSA et al., 2000).

Em um estudo multicêntrico (15 centros), duplo cego aleatorizado e controlado, 177 pacientes em pós-menopausa, com idade média em torno de 55 anos e que referiram ter cinco ou mais fogachos diários, receberam 50 mg/dia de isoflavonas ou de placebo durante 12 semanas. As isoflavonas produziram uma redução significativa dos fogachos a partir da segunda semana (UPMALIS, 2000).

Williamson-Hughes et al. (2006) analisaram 11 estudos que utilizaram doses equivalentes de isoflavonas. Em cinco destes estudos, totalizando 177 pacientes, foram fornecidas mais de 15 mg de genisteína por tratamento. Todos esses cinco estudos apresentaram diminuição estatisticamente significativa dos fogachos. Nos outros seis, foram selecionadas 201 pacientes tratadas com menos de 15 mg de genisteína, havendo apenas relato de um estudo em que houve diminuição estatisticamente significativa dos fogachos. Assim, a redução dos fogachos foi relacionada com a dose de genisteína e não com a quantidade total de isoflavonas contido no tratamento, demonstrando que o conteúdo individual das isoflavonas e sua heterogeneidade é muito mais importante do que a quantidade total administrada para o controle dos fogachos.

Simons et al. (2000) avaliaram pacientes em pós-menopausa e com disfunção endotelial importante. Estas pacientes foram acompanhadas ao longo de oito semanas ingerindo comprimidos com isoflavonas (80 mg/d) derivadas da soja. Estes pesquisadores concluíram que estes fitoestrógenos nesta concentração não influenciaram positivamente os níveis das lipoproteínas plasmáticas ou a disfunção endotelial. Já em 2003, um outro estudo avaliou o efeito das isoflavonas da soja sobre os sintomas do climatério e o perfil lipídico em 25 mulheres na menopausa. Estas pacientes receberam 60 mg/dia de germen de soja na forma glicosilada natural, por seis meses. Houve redução dos fogachos, aumento dos valores médios de estradiol, redução nos níveis de LDL e aumento do HDL (NAHÁS et al., 2003).

O efeito das isoflavonas sobre a citologia vaginal e as gonadotrofinas também foi investigado. Baird

et al. (1995) observaram aumento não significativo do percentual de células superficiais na citologia vaginal, sem redução dos níveis do hormônio folículo estimulante (FSH) e do hormônio luteinizante (LH) ou aumento da globina ligadora de hormônio sexual (SHBG). Um outro estudo em 1998 também tentou mostrar alguma ação estrogênica dos fitoestrógenos sobre a mucosa vaginal, não encontrando qualquer alteração na citologia vaginal após quatro semanas de uso dos mesmos (MURKIES et al., 1998).

## OSTEOPOROSE

Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a incidência da osteoporose pós-menopausa é menor na Ásia que no ocidente (COOPER et al., 1992; HO et al., 1993). Uma das possíveis explicações para esta diferença baseia-se na elevada ingestão de produtos de soja, ricos em isoflavonas, pelas mulheres asiáticas. Um estudo em Hong-Kong e nos EUA demonstrou que em Hong-Kong, aos 85 anos, observa-se uma taxa de apenas 1/3 das fraturas observadas nos EUA (HO et al., 1993).

Analisou-se o efeito da proteína de soja, com altas e baixas concentrações de isoflavonas, na densidade mineral óssea (DMO) de mulheres na pós-menopausa. Apenas pacientes, ingerindo altas concentrações de isoflavonas, obtiveram algum benefício em termos de aumento da DMO na coluna lombar, o mesmo não se observando em outros sítios do esqueleto; as pacientes com baixa ingestão não obtiveram alterações significativas da massa óssea (POTTER et al., 1998).

Os estudos clínicos têm demonstrado resultados controversos com alguns trabalhos, apresentando melhora na densidade mineral óssea (POTTER et al., 1998; ALEKEL et al., 2000) (DMO), enquanto outros não (GALLAGHER et al., 2000).

Foram avaliadas 69 mulheres perimenopáusicas por 24 semanas em um ensaio aleatorizado, onde as participantes foram divididas em três grupos: controle, soja com teor reduzido de isoflavonas e soja com alto teor de isoflavonas. Observou-se que um elevado teor de isoflavona de cerca de 80,4 mg/dia diminuía a perda de vértebras lombares destas mulheres, pois aumentava em 5,6% a densidade do osso e em 10,1% o conteúdo mineral deste. Concluiu-se que as isoflavonas isoladas da soja nesta concentração podem servir como adjuvante ou alternativa para mulheres em risco de osteoporose (ALEKEL et al., 2000).

Por outro lado, 65 mulheres na pós-menopausa, em uso de 40mg de proteína de soja ao dia, contendo 90mg de isoflavonas, foram estudadas por nove meses, mediante dosagem de marcadores ósseos a cada três meses e com a realização de densitometria óssea basal e após nove meses. Concluiu-se que o uso de proteína de soja não alterou a massa óssea, tanto em termos de variação dos marcadores, como também quanto a DMO de coluna lombar e fêmur (GALLAGHER et al., 2000).

Ikeda et al. (2006), no estudo de osteoporose baseado na população Japonesa (JPOS), compararam o consumo de grãos de soja fermentados - Natto (em japonês), que contém grande quantidade de menaquinona-7, com outros produtos à base de soja. Constataram que o consumo de Natto pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de osteoporose. Eles analisaram a possibilidade da associação entre a ingestão habitual de Natto, a densidade mineral óssea e sua variação com o tempo, em pesquisa com 944 mulheres saudáveis, entre 20 - 79 anos de idade, em seguimento por três anos. A densidade óssea foi avaliada na coluna, quadril e antebraço. Constatou-se aumento do total de massa óssea do quadril com a ingestão de Natto, acima da quantidade média habitual, em mulheres pós-menopausadas. Observou-se uma associação significativamente positiva entre a ingestão de Natto e a massa óssea do colo do fêmur e do terço distal do rádio. Os autores observaram que não houve associação significativa entre a ingestão de Tofu ou outros produtos de soja e variação da massa óssea em mulheres pós-menopausadas. Isto implica no fato de que a ingestão de Natto pode ajudar a prevenir a perda óssea pós-menopausa através da menaquinona-7 ou das isoflavonas biodisponíveis, que são mais abundantes nos grãos de soja fermentados (Natto) que em outros produtos de soja.

Resultados não tão otimistas foram obtidos por Willians et al. (1998). Eles verificaram que em modelos animais, a genisteína e o estradiol são tóxicos às células ósseas em altas concentrações (0,00010M) e que em baixas concentrações, a genisteína e o estradiol aumentam a produção de biomarcadores ósseos e fosfatase alcalina de maneira similar. Tem-se sugerido que os osteoblastos e os osteoclastos são as células alvo para a ação da genisteína e da daidzeína. Em culturas de células semelhantes a osteoblastos, sugere-se que a genisteína se combine com receptores de estrógenos e exerça seus efeitos pelo mesmo mecanismo que este hormônio. Por outro lado, ela pode exercer seus efeitos mediante mecanismos independentes de receptores estrógenos: 1) uma vez que os osteoclastos são dependentes da atividade dos receptores tirosina quinase (PTK) e as isoflavonas são mediadoras da atividade desta enzima, as isoflavonas seriam, deste modo, candidatas à prevenção da osteoporose; 2) a genisteína inibe a topoisomerase II (enzima responsável pela formação de dupla hélice do DNA), interferindo na progressão do ciclo celular; 3) ativa também os receptores peptídicos ligados à membrana, iniciando efeitos independentes aos dos estrógenos.

## IMPORTÂNCIA DA SOJA E DAS ISOFLAVONAS NOS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULARES

### PAPEL NA MELHORA DO PERFIL LIPÍDICO E NA PROTEÇÃO CONTRA A ATEROSCLEROSE.

Os mecanismos pelos quais a soja ou as isoflavonas de soja, são capazes de promover ação pro-

tetora contra doenças cardiovasculares não estão bem estabelecidos, mas vários mecanismos têm sido propostos, (ANTHONY et al., 1998); KIRK et al., 1998; POTTER., 1998; SIRTORI et al., 1998) tais como: 1) diminuição nos níveis de colesterol total, devido ao aumento na atividade de receptores da LDL; 2) atividade antioxidante; 3) atividade anti-proliferativa e anti-migratória sobre as células musculares lisas; 4) prevenção da formação de trombos; 5) manutenção da reatividade vascular normal; 6) melhora na função endotelial.

O mecanismo preciso pelo qual a proteína de soja diminui os níveis dos lipídeos plasmáticos ainda não está totalmente esclarecido. Possíveis mecanismos incluem diminuição na absorção do colesterol, diminuição na reabsorção de bile no intestino, mudança endócrina associada com substâncias biologicamente ativas, presentes nesta leguminosa, tais como as isoflavonas ou saponinas (BELLEVILLE, 2002).

Vários estudos têm sugerido que o efeito hipocolesterolêmico das proteínas vegetais, em particular da soja, seja devido à alta excreção fecal de esteróides, em consequência da redução na absorção intestinal. Uma grande excreção fecal de esteróides pode levar a um aumento na produção de ácidos biliares a partir do colesterol plasmático, reduzindo os níveis do mesmo. Entretanto, para alguns pesquisadores, este aumento na excreção de ácidos biliares fecais não justificaria tal efeito, visto que a proteína da soja poderia estimular a atividade da enzima hidroximetil glutaril coenzima A redutase (HMGCoA redutase), enzima chave na biosíntese do colesterol (KAPIOTIS et al., 1997).

Por outro lado, os radicais livres estão envolvidos no desenvolvimento de uma série de doenças, como o câncer, diabetes, doenças cardiovasculares, entre outras. Os radicais livres provêm do metabolismo normal, da resposta inflamatória e ainda do uso de medicamentos, entre outras fontes. O estresse oxidativo ocorre quando a produção dos radicais livres excede a capacidade de defesa antioxidante do organismo. Desta forma, estes compostos podem oxidar proteínas e lipídeos, interferindo em suas funções metabólicas e estruturais. A LDL oxidada é mais aterogênica que a sua forma nativa não-oxidada. Embora o mecanismo de ação destes flavonóides não esteja totalmente esclarecido, as isoflavonas, em especial a genisteína e daidzeína, estão envolvidas na proteção da LDL à oxidação devido a seus efeitos antioxidantes (KAPIOTIS et al., 1997).

A genisteína apresenta três grupamentos fenólicos que desempenham diferentes ações antioxidantes, de acordo com a sua posição. A ação antioxidante desta isoflavona contra radicais peróxil está diretamente relacionada à presença da hidroxila fenólica na posição C3' e C4' (CAO et al., 1997). Estudos sugerem que a ação antioxidante das isoflavonas seja parcialmente devido a sua ação sequestradora de radicais livres e como quelante de metais, e esses efeitos dependem diretamente da posição da hidroxila fenólica (ARORA et al., 1998). Isso é possivelmente devido a sua capacidade de rea-

gir com radicais livres do tipo peróxil (ROO<sup>•</sup>) e, assim, inibir a formação de radicais livres (RUIZ-LARREA et al., 1997), assim como estimular enzimas antioxidantes (KAMEOKA et al., 1999). Estes efeitos parecem ser devido à presença de grupamentos fenólicos que possuem propriedades antioxidantes.

Apesar de Wiseman et al. (2000), trabalhando com humanos saudáveis, terem observado uma maior resistência à oxidação da LDL após administração de proteína de soja, resultados controversos foram obtidos anteriormente por Hodgson et al. (1999) e Samman et al. (1999).

Tikkanen et al. (1998) sugeriram que as isoflavonas poderiam ser incorporadas as lipoproteínas e possivelmente poderiam proteger contra a oxidação, que é considerada aterogênica. Para verificar tal hipótese, indivíduos saudáveis receberam três porções de soja diariamente (12mg de genisteína e 7mg de daidzeína) por um período de três semanas. As LDL foram submetidas à oxidação *in vitro* mediada por cobre. A fase de retardo da oxidação da LDL (lag phase) foi prolongada em aproximadamente 20 minutos. Assim, sugere-se que antioxidantes derivados da soja, tais como genisteína e daidzeína possam promover proteção contra modificações oxidativas da LDL.

Em uma análise de vários estudos, Vicent e Fitzpatrick (2000) verificaram que, na maioria deles, dietas ricas em soja diminuem colesterol total, LDL e triacilglicerol. Ao contrário dos estrogênios que diminuem LDL e aumentam o HDL, raros autores conseguiram demonstrar aumento de HDL com fitoestrógenos.

Em um estudo clínico aleatorizado duplo-cego, 52 pacientes, moderadamente hipercolesterolêmicos, receberam Abacor® (proteína de soja isolada e com níveis altos e padronizados de isoflavonas e fibra de soja cotiledônia) ou placebo durante seis semanas. Este composto alimentar foi capaz de reduzir em 8,3% os níveis de colesterol total e 13,2% os níveis de LDL, com alterações importantes já a partir da primeira semana de intervenção. Os níveis de triacilglicerol, HDL, apolipoproteína B e lipoproteína (a) (Lpa) não sofreram alteração durante o período de estudo (PUSKA et al., 2002).

Hermansen et al. (2005) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, de intervenção paralela, com um total de 89 pacientes, subdivididos em 2 grupos: placebo e teste. Durante 24 semanas, o grupo placebo recebeu 30 gramas de caseína, enquanto o outro grupo recebeu o produto Abalon®, contendo 30 gramas de proteína de soja. Os autores avaliaram o perfil lipídico, TNF- $\alpha$ , homocisteína, apo B200, apo A1 e sensibilidade à insulina. Nenhuma diferença nos lipídeos plasmáticos ou na sensibilidade à insulina foi detectada entre os grupos. Apenas detectou-se um aumento pós-prandial no peptídeo insulínico dependente de glicose (GIP).

Duas meta-análises revelaram que o efeito do consumo de proteína de soja em humanos (ANDER-

SON et al., 1995; ZHAN et al., 2005) reduz o colesterol total, a LDL e os triacilgliceróis em 3,8-9,3%, 5,3-12,9% e 7,3-10,5%, respectivamente, e aumenta a HDL em 2,4-3%.

Por outro lado, Yeung e Yu (2003) realizaram uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados controlados do efeito de isoflavonas nos lipídeos séricos. Tabletes de isoflavonas, isolados ou misturas com um máximo de 150mg/dia demonstraram não ter nenhum efeito estatisticamente significativo nos lipídeos séricos.

## PREVENÇÃO DO DIABETES

Resultados benéficos foram obtidos com a suplementação, por 12 semanas, com 30g/dia de proteína de soja em 32 mulheres na pós-menopausa com diabetes tipo 2 dieta-controlada. A suplementação com fitoestrógenos da soja alterou favoravelmente a resistência à insulina, o controle glicêmico e as lipoproteínas séricas destas pacientes (JAYAGOPAL et al., 2002).

Pacientes diabéticos foram alocados em 2 grupos. Um grupo recebeu um plano de dieta suplementado com soja e o outro recebeu o plano de dieta recomendado pelo "American Diabetes Association". Os pacientes que consumiram soja na dieta apresentaram maior perda de peso (4,57% X 2,25%) em 12 meses, com redução significativamente maior nos níveis de glicose de jejum (apenas em 6 meses, mas não em 12 meses) e melhor controle nos níveis de hemoglobina A1C. Estes dados demonstram que o consumo de soja é uma estratégia viável para a redução de peso de pacientes diabéticos, proporcionando mudanças favoráveis no controle glicêmico (LI et al., 2005).

Efeitos da genisteína na liberação de insulina foram estudados usando células MIN6, que são células pertencentes a uma linha de insulinoma, sensíveis à glicose. Em concentrações estimulantes (mínimo de 20µmol/ml) a genisteína aumentou significativamente a liberação da insulina. Observou-se que a genisteína aumenta a liberação de insulina induzida por glicose, devido à sua contribuição para um acúmulo de AMPc e modulação do cálcio, o que depende do cálcio extracelular (ASCROFT, 1994).

Os efeitos da genisteína no estímulo à secreção de insulina em células beta do pâncreas de camundongos foram avaliados por Jonas et al. (1995). A genisteína provocou um aumento na liberação de insulina, reversível e dependente da concentração 10 a 100 micromol. O aumento da liberação de insulina foi interrompido aos 100 micromol de genisteína, através da adrenalina ou falta da ação de cálcio extracelular, não sendo observado também o aumento nas concentrações de AMPc, inositol fosfato ou nucleotídeo adenina. Apesar da genisteína ter inibido os canais de potássio sensíveis ao ATP, quando estes foram abertos, diminuiu o influxo de cálcio nas células beta e, por isso, este efeito não explica sua ação na liberação de insulina. A daidzeína não inibiu as tirosinas quinases, sendo menos potente nos

canais de cálcio e potássio, mas aumentou a secreção de insulina de maneira similar. Concluiu-se que o que leva ao aumento da secreção de insulina envolve muito mais que a inativação de tirosina quinase. Também os estudos em fígado de rato sugerem um processo regulatório complexo, por meio do qual a genisteína têm mostrado ação ativadora das proteínas tirosina fosfatase (PTPs) que podem agir via desfosforilação seletiva da forma ativa do receptor de insulina (IRK), e estimulando a secreção de insulina (DRAKE; POSNER, 1998).

## OUTROS EFEITOS PROTETORES DA SOJA

Jenkins et al. (2002) determinaram o efeito do consumo por um mês de alimento com baixa e alta quantidade de isoflavonas nos biomarcadores inflamatórios e nas citocinas pró-inflamatórias. Foi demonstrado que mulheres que consumiram altas doses de isoflavonas tiveram maiores nível séricos de interleucina-6 (IL-6). Por outro lado, independentemente da dose, nem homens nem mulheres tiveram alterações nos níveis de fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), proteína C Reativa (PCR) ou amilóide sérico A. Estes resultados demonstram uma possível melhora da resposta imunológica em mulheres que consomem altas quantidades de isoflavonas.

Estudo duplo-cego aleatorizado, com mulheres na pós-menopausa, conduzido por seis semanas, observou o efeito das isoflavonas de soja e de fitatos nos níveis séricos de homocisteína e PCR e no status de ferro. Constatou-se que o consumo de soja com fitatos nativos reduziu significativamente os níveis de homocisteína, o que favoreceria a prevenção de doenças cardiovasculares, mas por outro lado, reduziu também a saturação de transferrina e ferritina, o que poderia favorecer, futuramente, anemia ferropriva nestas mulheres. Já o consumo de proteína de soja com isoflavonas nativas não demonstrou nenhum efeito nestas variáveis (HANSON et al., 2006).

## Considerações Finais

O consumo de soja, e das isoflavonas nela presentes, tem demonstrado efeitos benéficos muito importantes na prevenção dos sintomas do climatério e de doenças metabólicas e não têm sido relatados na literatura efeitos colaterais relacionados ao seu consumo. Os sintomas do climatério como, por exemplo, os fogachos e o aumento da incidência de osteoporose também são atenuados com o consumo da soja. As isoflavonas têm sido implicadas na prevenção de doenças cardiovasculares, por melhorarem o perfil lipídico dos pacientes, reduzindo os níveis de triglicédeos, colesterol total e LDL-colesterol e aumentando o HDL. Outro efeito bastante favorável do consumo da soja é, sem dúvida, sua ação anti-glicêmica, ajudando na prevenção e tratamento da diabetes. Os biomarcadores inflamatórios, as citocinas pró-inflamatórias e até o metabolismo de ferro, também têm sido alvos de pesquisas com soja,

mas os resultados ainda são incipientes. Embora ainda existam algumas controvérsias quanto ao consumo de soja, como por exemplo, a dose ideal diária a ser consumida ou real efetividade na prevenção e tratamento de doenças, podemos concluir que o consumo de soja é indicado àqueles que desejam ter uma alimentação saudável, realizar um tratamento natural para os sintomas do climatério e, ao mesmo tempo, prevenir doenças metabólicas.

## Referências

ALEKEL, D. L.; GERMAIN, A. S.; PETERSON, C. T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. **Am J Clin Nutr.** v. 72, p. 844-852, 2000.

ANDERSON, J. W.; JOHNNSTONE, B. M.; COOK-NEWELL, M. E. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. **N Engl J Med.** v. 333, p. 276-278, 1995.

ANTHONY, M. S.; CLARKSON, T. B.; KOUDY, W. J.; Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potencial mechanism. **Am J Clin Nutr.** v. 68, p. S1390-1393, 1998.

ARORA, A.; NAIR, M. G.; STRASBURG, M. Antioxidant activities of isoflavones and their biological metabolites in a liposomal system. **Arch Biochem Biophys,** v. 356, n. 2, p. 133-134, 1998.

BAIRD, D. D. et al. Dietary intervention study to assess estrogenicity of dietary soy among post-menopausal women. **J Clin Endocrinol Metab.** v. 80, p. 1685-1690, 1995.

BRANDI, M. L. Natural and syntetic isoflavones in the prevention and treatment chronic diseases. **Calc Tis Intern.** v. 61, n. 1, p. S1-8, 1997.

BELLEVILLE, J. Hypocholesterolemic effect of soy protein. **Nutrition,** v. 18, n. 7/8, p. 684-686, 2002.

CAO, G.; SOFIC, E.; PRIOR, R. L. Antioxidant and prooxidant behavior of flavonoids: structure, activity relationships. **Free Radical Bio Med.** v. 22, n. 5, p. 749-760, 1997.

COOPER, C.; CAMPION, G.; MELTON, L. J. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. **Osteoporos Int.** v. 2, p. 285-289, 1992.

COWARD, L. et al. The antitumoral isoflavones genistein and daidzein in soybean food of American and Asian diets. **J Agric Food Chem.** v. 41, p. 1961-1967, 1993.

DRAKE, P. G.; POSNER, B. I. Insulin receptor-associated protein tyrosine phosphatase(s): role in insulin action. **Mol Cell Biochem.** v. 182, n. 1-2, p. 79-89, 1998.

DUCAN, A. Phyto-estrogens. **Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.** v. 17, n. 2, p. 253-271, 2003.

GALLAGHER, J. C. et al. The effect of soy protein on bone metabolism. **J Nutr.** v. 130S, p. 667, 2000.

HAN, K. et al. Efeitos dos fitoestrógenos sobre alguns parâmetros clínicos e laboratoriais no climatério. **Rev Bras Ginecol Obstet.** v. 24, n. 8, p. 547-552, 2002.

HANSON, L. N. et al. Effects of soy isoflavones and phytate on homocysteine, c-reactive protein, and iron status in postmenopausal womem. **Am J Clin Nutr.** v. 84, p. 774-780, 2006.

HENDRICH, S.; MURPHY, P. A. Isoflavones: source and metabolism. In: REC, W. **Handbook of nutraceuticals and functional foods.** USA: CRC, 2001. p. 55-75.

HERMANSEN, K.; et al. Effects of soy supplementation on blood lipids and arterial function in hypercholesterolaemic subjects. **Eur J Clin Nutr.** v. 59, p. 843-850, 2005.

HO, S. C. et al. Hip fracture rates in Hong Kong and the United States, 1998 through 1989. **Am J Public Health,** v. 83, p. 694-697, 1993.

HODGSON, J. M. et al. Isoflavonoids do not inhibit in vivo lipid peroxidation in subjects with high-normal blood pressure. **Atherosclerosis,** v. 145, p. 167-172, 1999.

IKEDA, Y. et al. Intake of fermented soybeans, *natto*, is associated with reduced bone loss in postmenopausal women: japanese population-based osteoporosis (JPOS) study. **J Nutr.** v. 136, p. 1323-1328, 2006.

JAYAGOPAL, V. et al. Beneficial Effects of Soy Phytoestrogen Intake in Postmenopausal Women With Type 2 Diabetes. **Diabetes Care,** v. 25, p. 1709-1714, 2002.

JENKINS, D. J. A. et al. Effects of high- and low-isoflavones (phytoestrogen) soy foods on inflammatory biomarkers and proinflammatory cytokines in middle-aged men and womem. **Metabolism,** v. 51, n. 7, p. 919-924, 2002.

JONAS, J. C.; PLAT, T. D.; GINLON, P. Multiple effects and stimulation of insulin secretion by tyrosine kinase inhibitor genistein in normal mouse islets. **B J**

- Pharm London**, v. 114, n. 4, p. 872-880, 1995.
- KAMEOKA, S. et al. Expression of antioxidant properties in human intestinal CaCo.2 cells treated with dietary isoflavonoids. **Cancer Lett**, v. 146, p. 161-167, 1999.
- KAPIOTIS, S. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. **Arterioscler Thromb Biol**, v. 17, n. 11, p. 2868-2874, 1997.
- KENNETH, D. R.; SETCHELL, C. A. Dietary Isoflavones. Biological Effect and Relevance to Human Health. **J Nutr**, v. 129, p. S758-767, 1999.
- KIRK, E. A.; SUTHERLAND, P.; WANG, S. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. **J Nutr**, v. 128, p. 954-959, 1998.
- KUZER, M. S.; XU, X. Dietary phytoestrogens. **An Rev Nutr**, v. 17, p. 353-381, 1997.
- LI, Z. et al. Long-term efficacy of soy-based meal replacements vs an individualized diet plan in obese type II DM patients: relative effects on weight loss, metabolic parameters, and C-reactive protein. **Eur J Clin Nutr**, v. 59, n. 3, p. 411-418, 2005.
- MURKIES, A. L.; WILCOX, G.; DAVIS, S. R. Clinical review 92: Phytoestrogens. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 83, p. 297-303, 1998.
- NAHÁS, E. A. P. et al. Efeitos da isoflavona sobre os sintomas climatéricos e o perfil lipídico na mulher em menopausa. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 25, n. 5, p. 337-343, 2003.
- NAGATA, C. et al. Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. **J. Nutr**, v. 128, p. 209-213, 1998.
- PALGAN, K. Isoflavones and menopause. **Case Rep Clin Pract Rev**, v. 2, n. 4, p. 283-289, 2001.
- POTTER, S. M. Soy proteins and cardiovascular disease: the impact of bioactive components in soy. **Nutr Rev**, v. 56, p. 231-235, 1998.
- POTTER, S. M, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. **Am J Clin**, v. 68S, p. S1375-1379, 1998.
- PUSKA, P. et al. Soy in hypercholesterolaemia: a double-blind, placebo-controlled trial. **Eur J Clin Nutr**, v. 56, p. 352-357, 2002.
- RUIZ-LARREA, M. B. et al. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. **Free Rad Res**, v. 26, p. 63-70, 1997.
- SAMMAN, S. et al. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidizability of low density lipoprotein in premenopausal women. **Atherosclerosis**, v. 147, p. 277-283, 1999.
- SETCHELL, K. D. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and applications for health of soy isoflavones. **Am J Clin Nutr**, v. 134, n. 6Suppl, p. S1333-1343, 1998.
- SIMONS, L. A. et al. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. **Am J Cardiol**, v. 85, n. 11, p. 1297-1301, 2000.
- SIRTORI, C. M. et al. Reduction of serum cholesterol by soy proteins: clinical experience and potential molecular mechanism. **Nutr Metab Cardiovasc Dis**, v. 8, p. 34-40, 1998.
- SOUSA, R. L.; SOUSA, E. S. S.; SILVA, J. C. B. Fidedignidade do teste-reteste na aplicação do Índice Menopausal de Blatt e Kupperman. **Rev Bras Ginecol Obstet**, v. 22, n. 8, p. 481-487, 2000.
- TIKKANEN, M. J.; WAHALA, K.; OJALA, S. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, Washington DC, v. 95, n. 6, p. 3106-110, 1998.
- UPMALIS, D. H.; LOBO, R.; BRADLEY, L. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Menopause**, v. 7, p. 236-242, 2000.
- VICENT, A.; FITZPATRICK, L. A. Soy isoflavones: are they useful in menopause? **Clin Proc**, v. 75, p. 1174-1184, 2000.
- WATANABE, S.; UESUGI, S.; KIKUCHI, Y. Isoflavones for prevention of cancer, cardiovascular diseases, gynecological problems and possible immune potentiation. **Biomed Pharmacother**, v. 56, p. 302-312, 2002.
- WILLIAMS, J. P.; JORDAN, S. E.; BARNES, S. Tyrosine kinase inhibitor effects on osteoclastic acid transport. **Am J Clin Nutrition**, v. 68, n. 6S, p. S1369-

1374, 1998.

WILLIAMSON-HUGHES, P.S. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. **Menopause**. v. 13, n. 5, p. 831-839, 2006.

WISEMAN, H. et al. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F<sub>2</sub>-isoprostane concentrations and increase resistance of low density lipoprotein to oxidation in humans. **Am J Clin Nutr**. v. 72, p. 395-400, 2000.

YEUNG, J.; YU, T-F. Effects of isoflavones (soy phyto-estrogens) on serum lipids : a meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutr. J.** v. 2, p. 15-23, 2003.

ZHAN, S.; HO, S. C. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. **Am J Clin Nutr**. v. 81, p. 397-408, 2005.

---

Recebido em: 04/03/2008

Aceito em: 10/05/2008

Received on: 04/03/2008

Accepted on: 04/03/2008