

UTILIZAÇÃO DAS ISOFLAVONAS PRESENTES NA SOJA (*Glycine max* (L) Merril) NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DE DOENÇAS CRÔNICAS – UMA BREVE REVISÃO.

Ana Paula Peron¹; Juliana Franzoni dos Santos²; Daniel Mantovani³; Veronica Elisa Pimenta Vicentini⁴.

Peron AP, Santos JF, Mantovani D, et. al. Utilização das isoflavonas presentes na soja (*Glycine max* (L) Merril) na prevenção e tratamento de doenças crônicas – uma breve revisão. Arq Mudi. 2008; 12(2.3):50-57.

RESUMO: A alimentação tem sido considerada um importante fator de tratamento para vários tipos de doenças. Durante as últimas décadas, evidências científicas vêm demonstrando que as isoflavonas, presentes na soja, podem trazer benefícios no controle de doenças tais como câncer, osteoporose, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus, mas os mecanismos pelos quais estes processos ocorrem ainda não estão totalmente elucidados. Em função da importância econômica e alimentar da soja, este trabalho teve por objetivo fazer um relato sucinto de algumas pesquisas, que já foram ou então estão sendo desenvolvidas, sobre a prevenção e o tratamento de algumas doenças crônicas, pelo uso dos isoflavonóides constituintes da soja, na dieta.

PALAVRAS-CHAVE: soja, isoflavonas, doenças crônicas.

Peron AP, Santos JF, Mantovani D, et. al. Utilisation of isoflavones present in soybean (*Glycine max* (L) Merril) in prevention and treatment of chronic diseases – a brief review Arq Mudi. 2008; 12(2.3):50-57.

ABSTRACT: Feeding has been considered an important factor of treatment for many kinds of diseases. During the last decades, scientific evidences have been showing that the isoflavones present in soybean, can bring benefits in the control of diseases such as cancer, osteoporosis, cardiovascular diseases and mellitus diabetes, but the mechanisms in which these process occur aren't totally elucidated yet. Because of the economic and feeding importance of soybean, this work has as an objective to make a succinct report of some researches, that had already been solved or are still being developed, about the preservation and treatment of some chronic diseases, by the use of isoflavones components of soybean, on the diet.

KEY-WORDS: soybean, isoflavones, chronic diseases.

INTRODUÇÃO

Muitas sementes representam excelentes fontes de proteínas usadas na dieta, cujos teores protéicos em relação à matéria seca variam de 10% nos cereais, a 40% em certos legumes e sementes de oleaginosas (Carbonaro, 2000). Dentre as sementes de leguminosas mais utilizadas na alimentação, destaca-se a soja (*Glycine max* (L) Merril), sendo considerada uma das maiores fontes de óleo e de proteína vegetal, tanto para a alimentação humana como animal (Costa & Manica, 1996; Brasil, 2008).

Na constituição da semente da soja ocorre a

presença de isoflavonas, saponinas, fitatos, inibidores de protease, peptídeos com baixo peso molecular, oligossacarídeos e ácidos graxos poliinsaturados. Esta semente também é uma boa fonte de minerais como ferro, potássio, magnésio, zinco, cobre, fósforo, manganês e vitaminas do complexo B (Carrão-Panizzi et. al., 1998).

Nas últimas décadas tem havido um grande interesse em fitoestrógenos e em particular nos potenciais benefícios que uma dieta rica nestes compostos pode conferir no controle de muitas doenças crônicas. Em adição a sua atividade como

¹Doutoranda do Curso de Pós-graduação em Genética e Melhoramento da Universidade Estadual de Maringá – UEM. Docente da Faculdade de Apucarana – FAP. e-mail: anapegenpes@hotmail.com

²Mestranda do Curso de Pós-graduação em Genética e Melhoramento da Universidade Estadual de Maringá – UEM. e-mail: julianafs77@hotmail.com

³Mestrando do Curso de Pós-graduação em Agronomia da Universidade Estadual de Maringá – UEM. e-mail: mantovanidaniel@hotmail.com

⁴Professora Doutora Associado C do Departamento de Biologia Celular e Genética da Universidade Estadual de Maringá – UEM. e-mail: arbvepv@wnet.com.br

receptores de estrógeno, estes fitoestrógenos possuem diversas propriedades biológicas que podem influenciar em muitos processos bioquímicos e fisiológicos no organismo (Setchell, 1998; Esteves & Monteiro, 2001).

As isoflavonas da soja, também chamadas de isoflavonóides, representam uma classe de compostos químicos conhecidos como fitoestrógenos, ligados ou não a moléculas de açúcar, e compreendem as agliconas: genisteína (5,7,4-trihidroxiisoflavona), gliciteína (7,4-dihidroxi-6-metoxiisoflavona) e daidzeína (7,4-dihidroxiisoflavona). Estes isoflavonóides podem atuar tanto como agonistas quanto antagonistas do estrógeno, ou como moduladores dos receptores seletivos de estrógenos (Eugenbio, 2001; Ferrari & Demiate, 2001; Barnes *et. al.*, 2002)

Segundo Aguiar (2002), as isoflavonas ainda possuem atividade antifúngica, bactericida, antimutagênica e antitumoral, inibem a redução da perda de massa óssea pós-menopausa, auxiliam na diminuição do colesterol do sangue e previnem a aterosclerose.

Considerando o potencial terapêutico das isoflavonas, presentes na soja, somado a sua grande utilização na medicina, este trabalho teve por objetivo fazer uma breve revisão bibliográfica das principais doenças que estão sendo prevenidas e tratadas por estes isoflavonóides.

DESENVOLVIMENTO

Estudos recentes têm mostrado a relação direta entre dieta e saúde, somado ao crescente interesse da população em consumir alimentos mais saudáveis. Estes fatores têm proporcionado à indústria farmacêutica e alimentícia uma maior comercialização de produtos conhecidos como “alimentos funcionais” e estes tem como principal função proporcionar a redução do risco de doenças crônico-degenerativas.

Os alimentos a base de soja são considerados alimentos funcionais e têm recebido considerável atenção pelo seu potencial na prevenção e tratamento de doenças crônicas tais como o câncer, osteoporose, doenças cardiovasculares e diabetes mellitus (Esteves & Monteiro, 2001).

Os efeitos das isoflavonas da soja variam de tecido para tecido no organismo, estas apresentam afinidade por receptores específicos. Tais efeitos ainda não são suficientemente elucidados em nível molecular. Entretanto, pesquisas têm demonstrado que as isoflavonas possuem mecanismos gerais de ação que podem interferir no metabolismo de

muitos nutrientes (Anderson *et. al.*, 1997). Além da ação estrogênica e anti-estrogênica promovida, sabidamente, por essas isoflavonas, acredita-se que esses compostos também participam da regulação da atividade de proteínas (especialmente das tirosina quinases), regulação do ciclo celular e possuem efeitos antioxidantes (Kurzer & Xu, 1997).

A UTILIZAÇÃO DAS ISOFLAVONAS DA SOJA NA PREVENÇÃO E TRATAMENTO DO CÂNCER

O câncer, de modo geral, é definido como o crescimento descontrolado de células para formar um tumor que, em alguns casos, pode invadir os tecidos adjacentes e se propagar, por processo de metástase, formando tumores secundários em outras partes do corpo (Tolomen, 1990).

Foi demonstrado por Shertzer (1999) que as isoflavonas genisteína e a daidzeína apresentam efeito anticancerígeno. Estudos epidemiológicos mostram que populações que consomem uma dieta rica em soja e em seus derivados, têm incidência menor de determinados tipos de câncer, como os de pele, mama e próstata, quando comparada com a incidência destes cânceres em populações que não consomem ou consomem pouco esse tipo de alimento (Aguiar, 2002).

Os mecanismos pelos quais as isoflavonas inibem a carcinogênese ainda não estão bem definidos (Shertzer, 1999), mas sugere-se que seus efeitos protetores podem estar relacionados à inibição de enzimas que participam do processo de proliferação celular, como é o caso da S6-quinase ribossomal, proteína quinase C (PKC) e enzimas de reparo em geral (Gamet-Payrastra *et. al.*, 1999) e DNA topoisomerase II (Skibola & Smith, 2000).

Um estudo feito por Lamartiniere *et. al.* (1995), avaliou a atividade anti-carcinogênica da genisteína em camundongos com câncer de pele, e verificou que a administração diária de 250 ppm de genisteína na dieta desses animais, por 30 dias, aumentou significativamente a atividade de enzimas oxidantes que combatem este tipo de câncer.

Wei *et. al.* (1998), verificaram que dosagens específicas de genisteína inibem significativamente o desenvolvimento de câncer de pele em camundongos induzido pela droga sabidamente carcinogênica, 7,12-dimetilbenzoantraceno (DMBA). Estes pesquisadores sugerem que a genisteína exerce efeitos anti-iniciais e anti-promocionais na carcinogênese de pele através da inibição de mudanças em bases específicas do DNA. Em outro estudo feito por Wei *et. al.* (2003), foi verificado que a genisteína inibiu o

desenvolvimento de câncer de pele induzido pela luz ultravioleta, em ratos. Os autores afirmam que este resultado é devido ao efeito protetor da genisteína ao material genético das células da pele.

Sharma e Sultana (2004), avaliaram o efeito das isoflavonas em células da pele de camundongos sob a ação da 12-O-tetradecanoil phorbol (TPA), um potencializador no desenvolvimento de câncer de pele, que age promovendo alterações em sequências específicas da molécula do DNA e também intensifica a duplicação dessas células alteradas. A partir dos resultados obtidos, os autores verificaram que as isoflavonas, principalmente as genisteína e dadzeína, são potencialmente protetoras contra a TPA em células da pele desses roedores, estimulando a ação de enzimas de reparo.

Não foram encontrados dados na literatura sobre a ação das isoflavonas na inibição do câncer de pele em humanos, mas alguns pesquisadores sugerem que a ação desses compostos, principalmente da genisteína, na inibição do desenvolvimento de tumores na pele de mamíferos pequenos, seja similar em humanos (Sharma & Sultana, 2004)

Estudos epidemiológicos demonstraram que uma dieta rica em isoflavonas, como a dos países asiáticos, propicia proteção contra determinadas formas de câncer como de mama e da próstata. Segundo a Food and Drug Administration (FDA), a recomendação de ingestão diária de isoflavona é de 30-60 mg, para mulheres e para homens (Adlercreutz et. al., 2000). No levantamento feito por Lu et. al. (2000), eles constataram que a população asiática que emigrou para países do ocidente e adotou seus hábitos alimentares, apresentou risco maior de desenvolver câncer de próstata do que os habitantes do país de origem.

Weber et. al. (2001), afirmaram que uma alimentação rica em soja é capaz de diminuir os níveis de testosterona e o peso da próstata, e concluem que a baixa incidência de câncer de próstata entre os japoneses está relacionada com o consumo de altos níveis de isoflavonas. Mentor-Marcel et. al. (2001), sugeriram que a ingestão de genisteína no início da puberdade protege contra o desenvolvimento do câncer de próstata e pode regular os esteróides sexuais e fatores de crescimento em modelos animais.

Segundo Ferrari e Torres (2002), a genisteína promove a apoptose de células de carcinoma da próstata em sistema de teste *in vivo*, principalmente em roedores. Em uma pesquisa desenvolvida por Araldi et. al. (2008), foi verificada a incidência de câncer de próstata e a base alimentar de homens da

América do Norte e foi constatado que os homens que possuem uma dieta rica em isoflavonas têm um índice de câncer de próstata significativamente menor que homens que não consomem alimentos com esses compostos. Vaishampayan et. al. (2007), avaliando a ação da genisteína através de um modelo *in vitro*, verificaram a indução de apoptose e a inibição da proliferação celular do câncer de próstata promovido pela ação dessa isoflavona.

A partir dos estudos, relatados acima, sobre o câncer de próstata relacionado com a ação das isoflavonas, entende-se que a utilização desses compostos na alimentação pode prevenir e até mesmo auxiliar no combate ao desenvolvimento desse tipo de câncer. Até alguns anos atrás, uma alimentação rica em soja era somente indicada para as mulheres, mas atualmente, está sendo recomendada também para os homens, em função das isoflavonas possuírem ação nos órgãos sexuais hormônio-dependentes de ambos os sexos.

Há algum tempo as isoflavonas estão sendo recomendadas na prevenção do câncer de mama. Segundo Garófolo (2004), o papel preventivo contra o câncer de mama feminina, observado nas populações que fazem uso habitual da soja na alimentação, tem como possível explicação o seu elevado teor de isoflavonas. Esses isoflavonóides revelam um comportamento semelhante ao do medicamento tamoxifen, utilizado no tratamento desta neoplasia.

Um estudo clínico mostrou que as isoflavonas levam a maior conversão de estradiol em estrogênio hidroxilado, mas reduzem os níveis de 17 β -hidroxiestrona, um estimulante do câncer de mama. Este mesmo estudo indica que os fitoestrogênios também reduzem a bioatividade dos estrogênios, ocupando seus receptores e produzindo efeito antiestrogênico (Schleider et. al., 1999; Wu et. al., 2000; Wu et. al., 2008).

Há autores que contestam a ação protetora das isoflavonas, afirmando que mulheres com dieta rica em isoflavonas poderiam ter proliferação pré-maligna e aumento de risco de câncer de mama, sendo que o tempo de exposição seria o determinante para esse efeito (Frey et. al., 2001), mas segundo Bedani e Rossi (2005), o consumo precoce de uma alimentação rica em isoflavonas, iniciando já na infância, poderia proteger contra o desenvolvimento do câncer de mama na fase adulta.

Muitos estudos ainda estão sendo feitos para comprovar a ação das isoflavonas presentes na soja, no combate ao desenvolvimento do câncer de mama. Os resultados obtidos até agora mostram

que as isoflavonas tem sido benéficas no controle deste tipo de carcinogênese.

Segundo Esteves e Monteiro (2001), o controle de outros tipos de cânceres sob a ação das isoflavonas também tem sido estudado, como é o caso da leucemia, câncer de estômago e cólon. Acredita-se que até o ano de 2010 muitos outros tipos de neoplasias serão tratadas e prevenidas com a ajuda desses isoflavonóides.

Isoflavonas e tratamento e prevenção da osteoporose.

A osteoporose é uma enfermidade crônica que ocorre quando a taxa de degradação óssea dos osteoclastos excede a sua formação. A osteoporose pós-menopausa é a forma mais freqüente de osteoporose (Aguiar, 2002).

Erdaman Jr. *et. al.* (1996), investigaram mudanças na densidade óssea e no conteúdo mineral do osso em mulheres, por um período de seis meses de alimentação rica em isoflavonas. Mulheres em período pós-menopausa receberam 40g de proteína por dia, proveniente de isolado protéico de soja com uma quantidade específica de isoflavonas. Os resultados indicaram aumentos significativos no conteúdo mineral e densidade do osso dessas mulheres. Estudos epidemiológicos sugeriram que a incidência de osteoporose pós-menopausa é menor na Ásia que no ocidente. Uma das possíveis explicações para esta diferença se baseia na elevada ingestão de produtos a base de soja pelas mulheres asiáticas (Potter *et. al.*, 1996).

As terapias de tratamento e prevenção de osteoporose em mulheres pós-menopausa incluem reposição hormonal. Estes tratamentos são discutíveis pelo aumento de risco de desenvolvimento de câncer de mama, e mesmo que estes efeitos não tenham sido completamente comprovados, foi observado que a substituição deste tratamento pelo uso de isoflavonas da soja teve resultados bem promissores na redução da perda óssea (Williams *et. al.*, 1998).

Estudos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a isoflavona inibe a reabsorção óssea mediada por osteoclasto e estimula a sua formação em alguns sistemas celulares (LEITE, 1999). Clapauch (2002), em um trabalho com 132 mulheres chinesas na faixa de 30 a 40 anos, observadas por 38 meses, verificou dados nutricionais através de questionários que continham uma avaliação precisa da quantidade de proteínas oriundas da soja (leite de soja e tofu), e também realizou densitometria óssea aos 0, 12, 24 e 36 meses. A partir dos resultados obtidos nessa pesquisa, o autor concluiu que em mulheres na pré-

menopausa uma maior ingestão de alimentos a base de soja está diretamente ligado a um significativo incremento e manutenção do pico de massa óssea na coluna lombar.

Algumas pesquisas sugerem uma relação proporcional entre o consumo de isoflavonas e a potencialização da osteoporose, mas esses dados não são conclusivos. Sugere-se ainda que, esses resultados possam ser verdadeiros, quando a utilização das isoflavonas é feita por um longo período de tempo e sem acompanhamento médico, portanto, sem constatação comprovada.

ISOFLAVONAS E O TRATAMENTO E PREVENÇÃO DE DOENÇAS CARDIOVASCULARES.

As enfermidades cardiovasculares incluem o infarto e a aterosclerose, que podem causar problemas vasculares como o derrame cerebral. A causa principal destas enfermidades é a obstrução do fluxo de sangue nos vasos sanguíneos em virtude da formação de placas gordurosas que reduzem o fluxo até que, em caso extremo, chegam a obstruí-lo por completo. Um dos principais fatores que levam à ocorrência destas enfermidades, são os níveis elevados de colesterol no sangue, pois este é um dos maiores constituintes das placas de ateroma (Grundy, 1983).

O consumo de soja tem sido associado à redução de doenças cardiovasculares, especialmente da aterosclerose em modelos animais. Em adição, evidências epidemiológicas sugerem que populações que consomem dieta rica em soja e de seus derivados, apresentam uma menor taxa de mortalidade por doenças coronarianas em função da redução dos níveis de colesterol no sangue (Lichtenstein, 1998).

Segundo Marques (2008), diferentes estudos sustentam que o consumo de soja permite redução do colesterol total, do LDL-colesterol e dos triglicerídeos. Todavia os mecanismos responsáveis por esses eventos ainda não foram elucidados, mas supõe-se que os fitoestrógenos estimulam a secreção de sais biliares e em conseqüência, aumentam a taxa de excreção do colesterol.

Tose *et. al.* (2000), observaram que administrando isoflavona de soja em roedores, na dose média de 25g/dia, ou 6,25g, quatro vezes ao dia, consegue-se reduzir o colesterol total, o LDL-colesterol e os triglicerídios, sem alterar o HDL-colesterol. Esses mesmos autores afirmaram que as proteínas da soja e/ou os isoflavonóides podem aumentar a reatividade vascular, melhorar a função endotelial e inibir os eventos que levam à lesão e à

formação das placas de ateroma.

O mecanismo de ação das isoflavonas na prevenção e tratamento de doenças cardiovasculares ainda não está totalmente definido. Alguns mecanismos são sugeridos e o mais aceito é que ocorre a ligação das isoflavonas aos receptores de estrógenos, de maneira semelhante ao estradiol, o que influencia no metabolismo do colesterol e das lipoproteínas (Esteves & Monteiro, 2002).

ISOFLAVONAS E O TRATAMENTO DO DIABETES MELLITUS.

O diabetes mellitus é uma patologia de evolução contínua, com conseqüências drásticas, devido à micro e à macroangiopatia. A insulina é o principal hormônio que regula o metabolismo da glicose. Nas células, os receptores para insulina são enzimas estimuladas por ela própria, com a atividade da proteína tirosina quinase (Fernandes *et. al.*, 2001).

No início do século XX, antes que a insulina fosse descoberta e que os médicos tivessem melhor conhecimento sobre o tratamento do diabetes por meio da dieta, já havia algumas especulações sobre os efeitos da soja no tratamento desta patologia. Em 1917, dois pesquisadores estudiosos da soja, os doutores J. Friedwald e J. Ruhrah publicaram um trabalho científico no *American Journal of Medical Science*, onde relataram que os pacientes diabéticos que consumiam soja apresentavam baixos teores de açúcar (glicose) na urina, o que era um sinal de controle da doença (MandarinO *et. al.*, 2003).

Segundo Kahn (1998), a genisteína é um inibidor da proteína tirosina e vem sendo estudada como um composto regulador da secreção da insulina, cuja liberação é controlada por mecanismos complexos de sinalização celular que envolve a ação destes receptores.

Nakajima *et. al.* (2001), estudaram o efeito da genisteína na permeabilidade vascular da retina em ratos diabéticos e verificaram que essa substância aumentou a vascularização da retina nesses animais.

Os mecanismos pelos quais as isoflavonas, especialmente a genisteína, exercem efeito no controle do diabetes ainda não estão elucidados. Sabe-se que a genisteína é um potente inibidor das proteínas tirosina quinase, que são receptores para insulina, e sua ligação a estes receptores promove o aumento da secreção de insulina (Esteves & Monteiro, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As isoflavonas, presentes na soja, estão sendo testadas, principalmente em modelos animais, contra vários tipos de câncer, osteoporose, doenças

cardiovasculares e diabetes. Alguns resultados promissores de prevenção e tratamento, utilizando esses isoflavonóides, já foram evidenciados em humanos. Muito ainda se pretende avançar nas pesquisas para comprovar a ação das isoflavonas da soja na amenização e até no combate de doenças crônicas. Estes estudos são muito importantes devido à alta incidência destas doenças na maioria das populações e podem contribuir para se encontrar maneiras alternativas, não medicamentosas para o controle destas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Adlercreutz H, Mazur W, Bartels P, Eloma V, Watanabe S, Wahala K, Lanstrom M, Lundin E, Bergh A, Damber JE, Aman P, Widmark A, Johansson A, Zhang JX, Hallmans G. Phytoestrogens and prostate disease. *The Journal of Nutrition.* 2000; 130: 658-659.

Aguiar, C. L. Isoflavona de soja e propriedades biológicas. B. *CEPPA.* 2002; 20(2): 323-334.

Anderson JJB, Anthony M, Messina M, Garner SC. Effects of phyto-estrogens on tissues. *Nutr. Res. Rev.* 1997; 12(1): 75-116.

Araldi EM, Dell'acqua I, Sogno I, Lorusso G, Garbisa S, Albina A. Natural and synthetic agents targeting inflammation and angiogenesis for chemoprevention of prostate cancer. *Curr. Cancer Drug Target.* 2008; 8(2): 146-155.

Barnes S, Kirk M, Coward L. Isoflavones and their conjugates in foods: extraction conditions and analysis by HPLC – mass spectrometry. *J. Agr. Food Chem.* 2002; 42(11): 2466-2474.

Bedani R, Rossi EA. Isoflavonas: bioquímica, fisiologia e implicações para a saúde. B. *CEPPA.* 2005; 23(2): 231-264.

Brasil ICFB. Biochemical and nutritional evaluation of commercial soybeans submitted to different heating treatments. *UFC.* 2008; 1(1): 1-10.

Carbonaro M. Perspectives into factors limiting in vivo digestion of legume protein: Antinutritional compounds or storage proteins? *Journal of Agricultural and Food chemistry.* 2000; 48(3): 742-749.

Carrao-Panizzi MC, Kitamura K, Beleia AD, Oliveira MCN. Influence of growth locations on isoflavone contents in Brazilian soybeans cultivars. *Breeding Science.* 1998; 48: 409-413.

Clapauch R. Fitoestrogênio: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM). *Arq. Bras. Endocrinol. Metab.* 2002; 46(6): 679-695.

- Costa J A, Manica I. **Cultura da soja**. Porto Alegre: I. Manica; J. A. Costa, 1996. 233p.
- Erdaman Jr JW, Stillman RJ; Lee KF. Short-term effect of soybean isoflavones on bone in postmenopausal women. **International Symposium on the role of soy in preventing and treating chronic disease**; 1996; Belgium, 1996. p. 21.
- Esteves EA, Monteiro JBR. Efeitos benéficos das isoflavonas de soja em doenças crônicas. **Rev. Nutr.** 2001; 14(1): 43-52.
- EUGENBIO, **Novo conceito de hormônio feminino**; 2001. Disponível: <http://www.eugenbio.com>. Data de acesso: 22.11.2001.
- Fernandes SIC, Silva AMSP, Freira CRS, Moura WCB, Pereira GMA, Peres M, EL Mouallem SR. Tratamento oral do Diabetes Mellitus: uma nova categoria de antidiabético oral. **J. Bras. Med.** 2001; 80(6): 52-62.
- Ferrari RA, Demiate IM. Isoflavonas de soja – uma breve revisão. **PUBLICATIO UEPG-Biological and Health Sciences**. 2001; 7(1): 39-46.
- Ferrari CLB, Torres EAFS. Novos compostos dietéticos com propriedades anticarcinogências. **Revista Brasileira de Cancerologia**. 2002; 48(3): 375-382.
- Frey RS, Li J, SIngletary KW. Effects of genistein on cell proliferation and cell cycle arrest in nonneoplastic human mammary epithelial cells: involvement of Cdc2, p21^{waf/cip1}, p27^{kip1}, and Cdc25C expression. **Biochem Pharmacol.** 2001; 61(8):979-989.
- Gamet-Payraastre L, Manenti S, Gratacap MP, Tulliez J, Chap H, Payraastre B. Flavonoids and the inhibition of PKC and PI 3-kinase. **General Pharmacology**. 1999; 32: 279-286.
- Garófolo A. Dieta e câncer: um enfoque epidemiológico. **Rev.Nutr.** 2004; 17(4): 1-10.
- Grundy SM. Absorption and metabolism of dietary cholesterol. **Annual Review of Nutrition**. 1983; 3:71-96.
- KAHN, C.R. Section on cellular and Molecular physiology. **JOSLIN Magazine**. 1998; 11(3): p17-22.
- Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. **Annual Review of Nutrition**. 1997; 17: 353-381.
- Lamartiniere CA.; Moore J, Holland M. Neonatal genistein chemopreventives mammary cancer. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**. 1995; 208(1): 120-123.
- Leite MOR. Tratamento da osteoporose pós-menopausa. **Arq. Bras. Endocrinol. Metab.** 1999; 43(6): 442-445.
- Lichtenstein AH. Soy protein, isoflavones and cardiovascular disease risk. **Journal of Nutrition**. 1998; 128(10): 1589-1592.
- Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soy diet: implications for breast cancer prevention. **Cancer and Research**. 2000; 60: 4112-4121.
- Mandarino JMG, Benassi V de T, Silva I V, Aligleri C dos S. Transferência de tecnologia para utilização adequada da soja na alimentação humana (06.04,01.337.03) In: HOFFMANN-Campo CB, Saraiva OF. (Org). **Resultados de pesquisa da Embrapa Soja 2002: sementes e transferência de tecnologia**. Londrina: Embrapa Soja, 2003. p. 52-64.
- Marques A. Chronic lyme disease: a review. **Infect Dis Clin North Am.** 2008; 22(2): 341-360.
- Mentor-Marcel R, Lamartiniere CA, Greenberg NM, Elgavish A. Genistein in the diet reduces the incidence of prostate tumor in a transgenic mouse (TRAMP). **Cancer Research**. 2001; (61): 6777-6782.
- Nakajima M, Cooney MJ, Tu AH, Chang KY, Cao J, Ando A, Na GJ, Melia M, De Juan Jr E. Normalization of retinal vascular permeability in experimental diabetes with genistein. **Invest Ophthalmol Vis Sci**. 2001; 42(9): 2110-2114.
- Potter SM, Pertile J, Berber-Jimenez MD. Soy protein concentrate and isolated soy protein similarly lower blood serum cholesterol but differently affect thyroid hormones in hamsters. **Journal of Nutrition**. 1996; 126(8): 2007-2011.
- Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. **The American Journal of Clinical Nutrition**. 1998; 68: 1333-1346.
- Sharma S, Sultana S. Modulatory effect of soy isoflavones on biochemical alterations mediated by TPA in mouse skin model. **Food Chem Toxicol**. 2004; 42(10): 1669-1675.
- Shertzer HG. Inhibition of CYP1A1 enzyme activity in mouse hepatoma cell culture by soybean isoflavones. **Chemico Biological Interaction**. 1999; 123(1): 31-49.
- Skibola CF, Smith MT. Potential health impacts flavonoid intake. **Free Radical Biology and Medicine**. 2000; 29(3-4): 375-383.
- Tolonem M. **Vitamins and minerals in health and nutrition**. 1. Ed. London: Ellis Horwood Series in Food Science and Technology; 1990. 231p.
- Tose H, Neves AR N das, Neves MB das. Valor da soja como alimento funcional nas doenças cardiovasculares ateroscleróticas. **Rev. bras. nutr. clin.** 2000; 15(2): 316-320.

Vaishampayan U, Hussan M, Banerjee M, Seren S, Sarkar FH, Fontana J, Forman JD, Cher MR, POWELL I, Pontes JE, Kucuk O. Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate câncer. 2007; 59(1): 1-7.

Weber KS, Setchell KD, Stocco DM, Lephart ED. Dietary soy-phytoestrogens decrease testosterone levels and prostate weight without altering LH, prostate 5 alpha-reductase or testicular steroidogenic acute regulatory peptide levels in adult male Sprague-Dawley rats. **The Journal of Endocrinology.** 2001; 170: 591-599.

Wei H, Bowen R, Zhang X. Isoflavone genistein inhibits the initiation and promotion of two stage skin carcinogenesis in mice. **Carcinogenesis**. 1998; 19(8): 1509-1514.

Wei H, Saladi R, Lu Y, Wang Y, Palep SR, Moore J, Phelps R, Shyong E, Lebwohl MG. Isoflavone genistein: photoprotection and clinical implications in dermatology. **J. Nutr.**, 2003; 133(11): 3811-3819.

Williams JP, Jordan SE, Barnes S. Tyrosine kinase inhibitor effects on osteoclastic acid transport. **American Journal of Clinical Nutrition.** 1998; 68(6):1369-1374.

Wu AH, Yang D, Pike MC. A meta-analysis of soyfoods and risk of stomach cancer: the problem of potential confounders. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention.** 2000; 9: 1051-1058.

Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MCE. Epidemiology of soy exposures and breast câncer risk. **Br J Cancer.** 2008; 98(1): 9-14.