

ARTIGO DE REVISÃO

PAPEL DA INGESTÃO DE SOJA NA NEFROPATIA DIABÉTICA

ROLE OF SOY INTAKE IN DIABETIC NEPHROPATHY

Flávia Moraes Silva¹, Jussara Carnevale de Almeida²

RESUMO

O papel específico das modificações da dieta no tratamento da nefropatia diabética (ND) ainda não está elucidado. A substituição de proteína de origem animal por soja em pacientes com Diabetes Mellito (DM) poderia ser benéfica para a função renal. O objetivo do presente manuscrito foi revisar criticamente as evidências acerca do papel da soja na ND. Foram selecionados seis ensaios clínicos randomizados conduzidos em pacientes com DM, dentre os quais cinco demonstraram melhora de pelo menos um marcador de função renal com a dieta com soja. Os mecanismos através dos quais essas dietas promoveriam melhora da ND não foram elucidados, assim como não está estabelecido ainda se há distinção no efeito benéfico aos rins dos diferentes produtos à base de soja disponíveis no mercado. Novos estudos são necessários para que tais questões possam ser elucidadas e para que os benefícios da soja na ND possam ser confirmados.

Unitermo: Dieta; proteínas de soja; alimentos de soja; proteínas vegetais; nefropatia diabética; diabetes melito.

ABSTRACT

The specific role of dietary changes in the treatment of diabetic nephropathy (DN) has not yet been elucidated. The animal source protein replacement for soy in patients with Diabetes Mellitus (DM) may provide potential benefits for renal function. The aim of the present manuscript was to perform a critical review of evidence about the role of soy in DN. Six randomized clinical trials conducted in patients with DM were selected, and five of them showed improvement of at least one marker of renal function with the soy diet. However, the mechanisms by which these diets promote improvement in DN have not been elucidated. It is not yet known whether there are distinguishable renal benefits ensured by different soy-based products available on the market. Further studies are needed to clarify these aspects and to confirm the benefits of soy in DN.

Keywords: Die; soybean proteins; soy foods; vegetable proteins; diabetic nephropathy; diabetes mellitus

Rev HCPA 2009;29(1):60-69

O Diabetes Mellito (DM) é uma doença metabólica caracterizada por hiperglicemia, a qual pode ser decorrente de defeitos na ação e/ou secreção de insulina e está associada, em longo prazo, ao surgimento de complicações crônicas micro e macrovasculares, tais como nefropatia, retinopatia e neuropatia diabética (1).

A nefropatia diabética (ND) é uma complicação crônica microvascular frequentemente observada em pacientes com DM. Essa complicação acomete até 40% dos pacientes com DM e é considerada a principal causa de insuficiência renal crônica naqueles pacientes que ingressam em programa de tratamento para substituição renal (2). Nos Estados Unidos, cerca de 40% dos pacientes em programas de substituição renal são portadores de DM (3). No Rio Grande do Sul, no ano de 1996, 26% dos casos admitidos em programas de diálise foram pacientes com DM (4). Além de apresentar uma prevalência elevada, a ND está associada à elevada mortalidade cardiovascular (2).

A primeira evidência clínica de ND é a microalbuminúria, a qual é caracterizada por valores de excreção urinária de albumina (EUA) de 30 a 299 mg/ 24 h ou 20 a 199 µg/ml (2,5). Portanto, o aumento da EUA na ausência de outras doenças renais é o que define a ND, a qual é classificada em estágios. O primeiro estágio é a microalbuminúria, também denominado nefropa-

tia incipiente. No estágio de macroalbuminúria, ou nefropatia clínica, a EUA é maior ou igual a 300 mg/ 24 h ou 200 µg/ml (2). Além da dosagem da EUA, a Associação Americana de Diabetes (ADA) recomenda que também seja feita a medida plasmática de creatinina pelo menos uma vez ao ano em adultos com DM, a qual deve ser empregada para estimar a taxa de filtração glomerular (TFG) (6). Alguns pacientes com DM podem apresentar diminuição da TFG na presença de valores normais de EUA. Estes pacientes normoalbuminúricos e com TFG < 60 mL/min apresentam hipertrigliceridemia e síndrome metabólica com maior frequência do que aqueles pacientes normoalbuminúricos com valores superiores de TFG (7). Ainda, deve ser lembrado que valores elevados de EUA em indivíduos com DM tipo 2 podem também estar relacionados à presença de hipertensão arterial, condição clínica frequentemente observada nesses pacientes.

Fatores de risco para a nefropatia diabética

Fatores de risco genéticos e não genéticos estão relacionados ao desenvolvimento e à progressão da ND. Estudos epidemiológicos (8,9) e familiares (10,11) têm demonstrado que a susceptibilidade genética contribui para o surgimento da ND tanto em pacientes com DM tipo 1

1. Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Curso de Nutrição, Departamento de Medicina Social, Faculdade de Medicina, UFRGS.

Contato: Flávia Moraes Silva, e-mail: flavia.moraes.silva@hotmail.com, (Porto Alegre, RS, Brasil).

como em pacientes com DM tipo 2. A predisposição genética para o desenvolvimento da ND é sugerida a partir da observação de que apenas uma parcela de pacientes com DM é afetada e de que ocorre uma agregação familiar da ND (10). Dentre os principais fatores de risco potencialmente modificáveis pode-se citar a hiperglicemia e a hipertensão (2). A dislipidemia e o tabagismo também parecem desempenhar importante papel no desenvolvimento da doença, assim como os valores de EUA, a hiperfiltração glomerular, a presença de retinopatia diabética e de neuropatia autossômica (12) e aspectos da dieta (13,14).

De fato, o papel da dieta também tem sido investigado como um potencial fator de risco para a ND, especialmente em relação ao conteúdo protéico (13) e lipídico (14). Estudos transversais permitiram estabelecer a associação não só da quantidade, mas também do tipo de proteína, com a ND. O consumo de proteínas inferior a 20% do total de energia diária foi associado a valores menores de EUA em pacientes com DM tipo 1 (15). Em outro estudo, também com pacientes DM tipo 1, a maior ingestão de proteína proveniente de peixe foi associada a uma menor chance para a presença de microalbuminúria (16).

A ingestão de lipídios também pode interferir na hemodinâmica renal e atuar como um fator de risco para o desenvolvimento da ND. Estudos observacionais sugerem uma associação entre a quantidade de gordura ingerida (17) ou a maior ingestão de ácidos graxos saturados (18, 19) com doença renal em pacientes com DM. A associação entre consumo de gordura saturada e progressão de ND também foi evidenciada em estudo multicêntrico que acompanhou 93 pacientes com DM tipo 1 e 99 pacientes com DM tipo 2 por sete anos (20). Em estudo transversal publicado recentemente, envolvendo pacientes com DM tipo 2 brasileiros, o consumo de ácidos graxos poliinsaturados e de óleos vegetais foi inversamente associado com a presença de microalbuminúria (21).

Papel da dieta no tratamento da nefropatia diabética

O papel específico das modificações da dieta no tratamento da ND ainda não está completamente elucidado. Dietas hipoprotéicas são apontadas como sendo úteis em retardar a perda da função renal em pacientes com DM tipo 1 (22,23) e tipo 2 (24,25), através de redução da TFG e da EUA. Contudo, uma metanálise de oito ensaios clínicos randomizados (ECR) não mostrou redução significativa da progressão da doença renal (avaliada através da TFG, da proteinúria e da EUA) com dietas hipoprotéicas nesses pacientes (26). Porém, o consumo médio de proteína no grupo de restrição protéica foi

0,90 g /Kg/dia, sendo que uma dieta é considerada hipoprotéica quando o conteúdo de proteína for inferior a 0,80 g/Kg/dia (6). A ausência de benefício sobre a função renal atribuído às dietas hipoprotéicas também foi demonstrado por revisão sistemática recente que incluiu nove ECR e três estudos do tipo antes e depois (27). Destaca-se que o consumo de proteína das intervenções variou de 0,7 a 1,1 g/Kg/dia. Portanto, em ambas as revisões sistemáticas (26,27) as intervenções dietéticas não foram, de fato, restritas no conteúdo protéico e os resultados devem, pois, ser interpretados com cautela. As revisões sistemáticas citadas incluíram seis ensaios clínicos em comum.

O efeito de diferentes fontes protéicas na função renal em pacientes com DM também tem sido investigado. Em pacientes com DM tipo 2 e microalbuminúria, uma dieta normoprotéica à base de frango reduziu os valores séricos de colesterol e foi melhor do que uma dieta hipoprotéica lactovegetariana em reduzir a EUA após quatro semanas de seguimento (28). Recentemente, em pacientes DM tipo 2 com macroalbuminúria alocados para três tipos de dietas distintas [usual *versus* normoprotéica à base de frango *versus* ovolactovegetariana com restrição de proteínas], a retirada da carne vermelha da dieta usual foi efetiva em reduzir a EUA (29). A melhora da função renal atribuída a essa dieta foi comparável àquela obtida com a dieta ovolactovegetariana com restrição de proteínas.

Como visto, diferentes manipulações dietéticas têm sido investigadas como alternativas para o tratamento dietoterápico da ND. As dietas hipoprotéicas parecem contribuir para a melhora da função renal de pacientes com DM. Entretanto, observa-se que muitos estudos falham em assegurar o consumo de dietas com a restrição protéica desejada (26,27), o que sugere que tais dietas são de difícil aderência. A utilização de diferentes fontes protéicas, especialmente o uso de proteínas provenientes de carnes brancas (frango e peixe) ou fontes vegetais em substituição às carnes vermelhas podem representar prováveis alternativas ao tratamento dietoterápico da ND.

Segundo Brenner e cols. (30) o consumo de proteínas em excesso causa hiperfiltração e hipertensão glomerular, resultando em deterioração progressiva da função renal, que causa nefropatia em alguns pacientes com DM. Alguns pesquisadores sugerem que a substituição de proteína de soja por proteína animal em portadores de DM promoveria menor hiperfiltração e hipertensão glomerular, protegendo para o desenvolvimento de ND. Similarmente, tal substituição poderia ter valor terapêutico na ND, reduzindo a deterioração da função renal e a proteinúria (31). De fato, o fluxo sanguíneo renal aumenta significativamente após o consumo de proteínas e as mudanças pós-prandiais na fun-

ção renal estão relacionadas com o tipo de proteína consumida (30). A ingestão de 1 g/Kg/dia de carne de gado parece promover mudanças na TFG do que a ingestão de quantidade semelhante de carnes brancas e a ingestão normoprotéica de soja parece não alterar significativamente a função renal no período pós-prandial (32,33).

Como citado anteriormente, a hiperlipidemia é considerada um fator de risco para a ND (2), sendo apontada também como o principal fator de risco associado à elevada prevalência de doença cardiovascular em pacientes com DM e ND. Neste contexto, existe a hipótese do papel benéfico da ingestão de soja na prevenção e retardo da progressão da ND, a qual sugere que a substituição da proteína animal por proteína de soja, resulta em modificações dos marcadores lipídicos e da hipertensão glomerular (34). Uma metanálise de 23 ensaios clínicos controlados com duração média de oito semanas e publicados entre 1995 e 2002 demonstrou que a proteína de soja contendo isoflavonas (mediana de consumo de isoflavonas igual a 70,5 mg, variando de 3 a 185 mg) foi efetiva em reduzir em 3,8% os valores de colesterol total, em 5,3%

os valores de LDL-colesterol e em 7,3% os valores de triacilgliceróis e aumentar em 3,0% os valores de HDL-colesterol (35). A maioria dos estudos incluídos nesta metanálise envolveu mulheres pós-menopáusicas ou pacientes com hipercolesterolemia. Apenas um dos ECR (36) foi realizado com pacientes com DM tipo 2, cujos achados corroboram os resultados da metanálise.

Os produtos à base de soja contêm carboidratos complexos, proteínas vegetais, fibras dietéticas, oligossacarídeos, fitoquímicos (especialmente as isoflavonas) e minerais (37). O elevado conteúdo de carboidrato complexo e de fibras contribui para reduzir o índice glicêmico destes produtos, o que é benéfico no controle glicêmico de pacientes com DM (38). Os grãos de soja são ricos em lipídios e contêm gordura saturada, monoinsaturada e poliinsaturada (esta última em maiores quantidades). A quantidade de isoflavonas presentes em 100 gramas de grão de soja é cerca de 189 mg, podendo variar de acordo com o tipo de grão, a área de cultivo e o processamento (37). No Quadro 1 estão apresentados os componentes nutricionais em 100 gramas do grão de soja cozido.

Quadro 1 - Composição nutricional do grão de soja (em 100 gramas do produto).

Nutriente	Quantidade	Nutriente	Quantidade
Carboidratos (g)	10	Colesterol (mg)	0
Proteínas (g)	17	Fibras (g)	6
Gorduras totais (g)	9	Cálcio (mg)	102
Saturada (g)	1,3	Potássio (mg)	515,1
Monoinsaturada (g)	2	Ferro (mg)	5,1
Poliinsaturada (g)	5,1	Sódio (mg)	1,2

Fonte: Adaptado de USDA (39).

Estratégias que promovem redução da EUA e melhora do perfil lipídico podem contribuir para minimizar os riscos para doença cardiovascular e para progressão da ND em pacientes com DM. O presente manuscrito tem por objetivo revisar criticamente as evidências científicas acerca do papel da soja na ND. Para atender ao objetivo deste manuscrito foi realizada uma revisão da literatura na base de dados do *PubMed* e *Lilacs* utilizando os descritores (*Medical Subjects Headings*) *soybean proteins OR soy foods OR plant proteins OR vegetable proteins AND Diabetes Mellitus*. Foram selecionados estudos realizados em humanos e publicados em inglês, português ou espanhol; cujo delineamento tivesse sido ensaio clínico, ECR ou metanálise, além de publicações específicas da área médica e de nutrição até março de 2009. Os desfechos de interesse avaliados foram marcadores de função renal, dentre eles: EUA, TFG, uréia e creatinina (urinária e sérica).

Papel da soja no tratamento dietoterápico da nefropatia diabética

Foram selecionados onze ECR (31,34,36,40-47), sendo que seis (31,34,42-44,47) estudos compararam os efeitos de uma dieta com proteína de soja a uma dieta controle nos marcadores de função renal em pacientes com DM. Um ECR (41) foi excluído por não descrever o tipo de fonte de proteína vegetal utilizada na intervenção e três estudos (40) por não avaliarem marcadores de função renal como desfechos (41,45,46). Um estudo (40) foi encontrado somente o resumo, sem disponibilidade de contato eletrônico com autores, não sendo incluído o mesmo na presente revisão. A Figura 1 descreve o fluxograma da seleção dos artigos incluídos na presente revisão. Na Tabela 1 estão apresentadas as características referentes à qualidade metodológica dos estudos selecionados para a presente revisão segundo alguns critérios apontados pelo *CONSORT* (48).

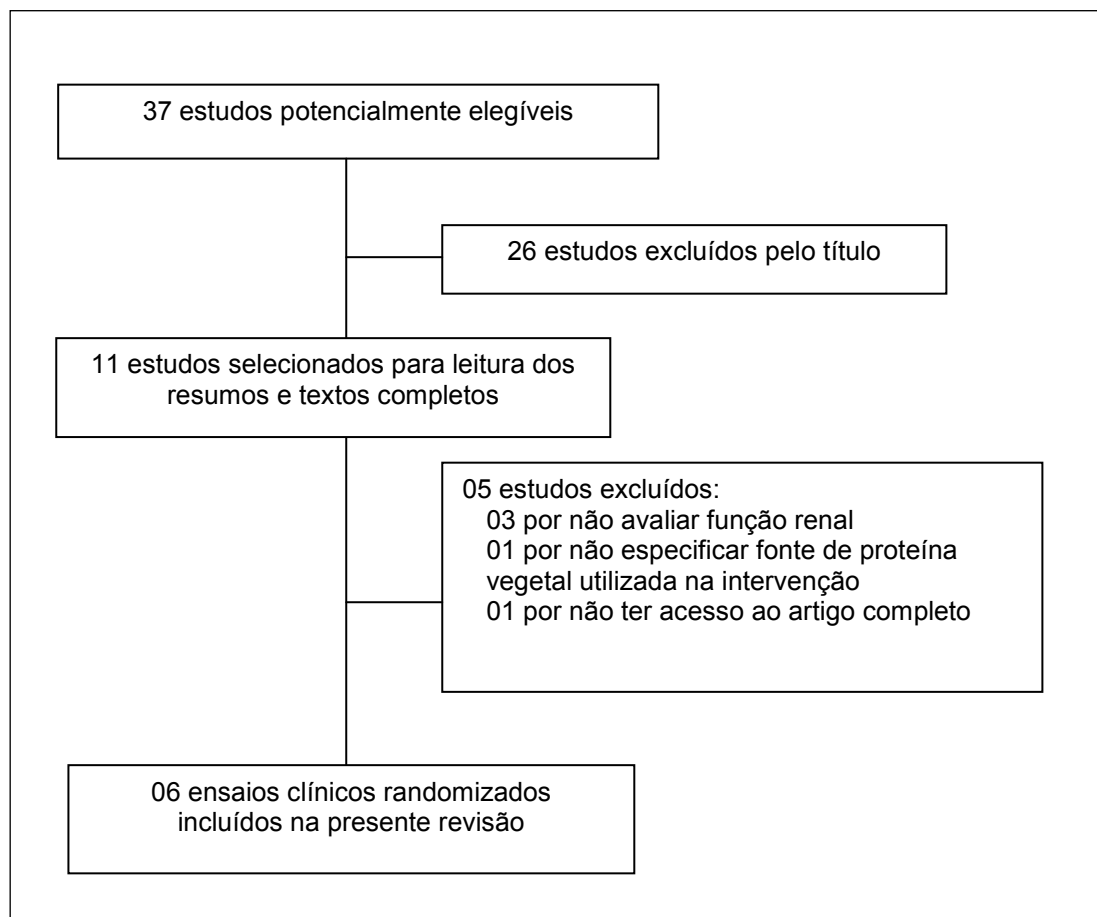


Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos incluídos na presente revisão.

Tabela 1 - Características referentes à qualidade metodológica dos ensaios clínicos randomizados.

1º autor, revista, ano	Delineamento Seguimento	Tempo de wash-out	Método de Ran- domização	Análise dos dados	Perdas de segui- mento
Anderson e cols. AJCN, 1998 (31)	Cruzado 08 semanas	04 semanas	Não descrito	Todos participantes randomizados	Nenhuma
Wheeler e cols. Diabetes Care, 2002 (42)	Cruzado 06 semanas	04 semanas	Computadorizado, por números quanto à ordem das dietas	Somente dos participantes que concluíram o estudo	06 (26,1%)
Azadbakht e cols. EJCN, 2003 (34)	Cruzado 07 semanas	04 semanas	Não descrito	Todos participantes randomizados	Nenhuma
Teixeira SR e cols. J Nutr, 2004 (43)	Cruzado 08 semanas	04 semanas	Seqüencial quanto à ordem das dietas	Somente dos participantes que concluíram o estudo	20 (58,8%)
Stephenson e cols. Clin Nephrol, 2005 (44)	Cruzado 08 semanas	Não descrito	Seqüencial quanto à ordem das dietas	Somente dos participantes que concluíram o estudo	06 (33,3%)
Azadbakht L Diabetes Care, 2008 (47)	Paralelo 4 anos	Não se aplica	Não descrito	Somente dos participantes que concluíram o estudo	09 (22%) *Sem diferença na taxa de retenção entre os grupos.

Cinco estudos tiveram delineamento cruzado (31,34,42-44) e um estudo apresentou delineamento paralelo (47), cujas características basais dos grupos não são descritas no manuscrito. O tempo de seguimento da maioria dos estudos foi inferior a 10 semanas (31,34,42-44), sendo que apenas um dos ECR acompanhou os pacientes por mais tempo – 4 anos (47). Perdas de seguimento não foram observadas em dois estudos (31,34) e foram elevadas (>20%) nos outros quatro (43-45,48), nos quais as análises dos dados foram feitas somente com os participantes que completaram os estudos. Destes quatro ECR com perdas de segui-

mento, somente um deles (43) apresentou a comparação entre as características dos participantes que concluíram o estudo com os que não concluíram, sendo observada diferença apenas em relação ao gênero. Em nenhum dos manuscritos há descrição quanto ao sigilo da alocação dos participantes aos grupos (dieta intervenção *versus* controle).

As principais características dos seis ensaios clínicos que avaliaram os efeitos de dietas com soja nos marcadores de função renal estão apresentadas na Tabela 2, em ordem cronológica de publicação.

Tabela 2 - Características dos ensaios clínicos randomizados sobre os efeitos de dietas com proteína de soja nos marcadores de função renal em pacientes com Diabetes Melito.

1º autor, revista, ano	Amostra	Dieta Intervenção	Dieta controle	Impacto na função renal
Anderson e cols. AJCN, 1998 (31)	08 DM tipo 2 45 a 70 anos Proteinúria = 50- 1000 mg/dia	1g/kg/dia de proteínas, sendo: 50% de produtos à base de soja (bebidas, análogos de carne moída e de patê de carne)	1g/kg/dia de proteínas, sendo: 50% animal	Δ uréia plasmática foi diferente entre as dietas: Intervenção: -17,28 \pm 6,48 mg/dl Controle: -9,72 \pm 4,5 mg/dl Δ excreção urinária de proteína foi diferente entre as dietas: Intervenção: +59 \pm 16 mg/g Controle: -2 \pm 12 mg/g
Wheeler e cols. Diabetes Care, 2002 (42)	23 DM tipo 2 35 a 75 anos EUA >30 e < 300 μ g/ml	17% de energia de proteínas, sendo ~ 62% de produtos à base de soja (tofu, proteína de soja texturizada e leite de soja)	17% de energia de proteínas, sendo 60% animal (carne bovina, frango e peixe)	Δ TFG, Δ EUA e Δ fluxo sanguíneo renal não foi diferente entre os grupos.
Azadbakht e cols. EJCN, 2003 (34)	14 DM tipo 2 62,5 \pm 12,1 anos EUA = 300-1000 mg/dia	0,8g/kg/dia de proteínas, sendo: 35% de soja, 35% animal e 30% vegetal	0,8g/kg/dia de proteínas, sendo: 70% animal e 30% vegetal	Redução significativa da proteinúria, uréia urinária, nitrogênio e fósforo urinários com dieta de proteína de soja em comparação à dieta com proteína animal (valores não apresentados)
Teixeira SR e cols. J Nutr, 2004 (43)	34 DM tipo 2 53 a 73 anos EUA < 2000 mg/24 horas e creatinina sérica <1,5 mg/dl	1g de proteína /kg/dia, sendo: 0,5g/kg/dia de proteína isolada de soja com 2mg de isoflavonas /g de proteína	1g de proteína /kg/dia, sendo: 0,5g/kg/dia de caseína	Δ razão albumina/creatinina diferiu entre as dietas: Intervenção: -20,3 \pm 15,8 mg/g Controle: +16,29 \pm 15,8mg/g *Efeito da dieta dependente dos valores basais de EUA (maior nos pacientes com valores basais mais elevados de EUA)
Stephenson e cols. Clin Nephrol, 2005 (44)	16 DM tipo 1 18 a 49 anos TFG > 120 ml/min/1.73m ² proteinúria <300 mg/dia	1,3g de proteína/kg/dia, sendo: 70% vegetal com 45-55 g de proteína de 9 diferentes produtos de soja	1,1g de proteína/kg/dia,	Δ TFG diferiu entre as dietas: Intervenção: -16 ml/min/1.73m ² Controle: +2 ml/min/1.73m ²
Azadbakht L Diabetes Care, 2008 (47)	50 DM tipo 2 62,1 \pm 2,1 anos Proteinúria = 300-1000 mg/dia	0,8g/kg/dia de proteínas sendo: 35% de soja (proteína de soja texturizada), 35% animal e 30% vegetal	0,8g/kg/dia de proteínas, sendo: 70% animal e 30% vegetal	Δ creatinina urinária diferiu entre as dietas: Intervenção: -1,7 \pm 0,3 mg/dl Controle: +0,7 \pm 0,4 mg/dl Δ uréia urinária diferiu entre as dietas: Intervenção: - 4,4 \pm 3,5 mg/dl Controle: +1,4 \pm 5,1 mg/dl

DM: Diabetes Melito, TFG: taxa de filtração glomerular, EUA: excreção urinária de albumina, Δ : variação

Cinco ECR (31,34,42,43,47) foram conduzidos em pacientes com DM tipo 2 e um estudo foi realizado com pacientes adultos com DM tipo 1 (44). O número de participantes dos estudos variou de oito a 50 participantes com idade entre 18 e 75 anos. Em todos os estudos a dieta com soja foi comparada a uma dieta controle composta principalmente por proteína de origem animal (50 a 70% do total de proteínas ingeridas). Foram utilizados diferentes produtos de soja nos estudos: proteína isolada de soja com isoflavonas (43), proteína texturizada de soja (47) ou uma miscelânea de alimentos à base de soja - tofu, proteína de soja texturizada, leite de soja, análogos de carne moída e de patê de carne feitos com soja (31,42,44). Um dos manuscritos não deixa claro o tipo de produto de soja utilizado, apenas descreve que a proporção de 35% do total de proteínas ingeridas foi proveniente de soja (34).

Diferentes marcadores de função renal foram avaliados nos estudos: uréia (plasmática e/ou urinária), proteinúria, EUA, TFG, creatinina, razão albumina/creatinina e fluxo sanguíneo renal. Resultados positivos em relação a pelo menos um desses marcadores foram observados em cinco estudos (31,34,43,44,47) e não confirmados em apenas um estudo (42). Os efeitos da dieta com proteína de soja no perfil lipídico também foram avaliados por todos os estudos, sendo demonstrada redução dos valores de colesterol total e de triacilgliceróis em quatro ECR (31,34,44,47) e aumento do HDL-colesterol em um deles (43). Um ECR não mostrou diferenças no perfil lipídico com a dieta com proteína de soja em relação à dieta controle (42), nem nos marcadores da função renal avaliados.

Efeitos benéficos a curto prazo de dietas com proteína de soja na função renal foram demonstrados em ECR cruzado com um número reduzido de participantes (34) que comparou dieta com 35% de proteína de soja *versus* dieta com 70% de proteína animal. Neste estudo a dieta com proteína de soja foi associada à redução significativa da proteinúria e da uréia urinária e à melhora do perfil lipídico em pacientes com DM tipo 2. Os resultados de outro ensaio clínico (43) corroboram a hipótese da proteína de soja como alternativa para reduzir a progressão da ND, vez que a comparação de dieta com proteína isolada de soja à dieta com caseína demonstrou melhora significativa da EUA com a primeira dieta. Neste estudo, a melhora da EUA atribuída à dieta com proteína de soja foi maior naqueles pacientes com valores basais de EUA mais elevados. Além disso, as mudanças na função renal foram negativamente correlacionadas com valores plasmáticos de isoflavonas, indicando um importante papel deste componente da soja na redução da EUA. Entretanto,

este estudo também apresentou um tamanho amostral reduzido e um curto período de intervenção.

Benefícios na função renal atribuídos a dietas contendo proteína de soja também foram demonstrados em estudo conduzido com pacientes DM tipo 1 (44). Neste ECR, uma dieta contendo cerca de 45 a 55 gramas de proteína proveniente de produtos à base de soja foi capaz de promover melhora da TFG em comparação à dieta controle. Não houve diferença entre as dietas em relação ao efeito sobre as excreções urinárias de albumina, creatinina e uréia. Destaca-se que neste estudo a dieta controle apresentou menor conteúdo de proteínas totais (-0,2 g/Kg/dia) do que a dieta intervenção. Isso sugere que a hemodinâmica renal dos pacientes com DM em estudo foi mais susceptível ao tipo de proteína do que a quantidade (44). O manuscrito não deixa claro se as dietas em estudos foram separadas por um período de *wash-out*. Além disso, o conteúdo de gordura total, saturada, mono e poliinsaturada foi menor na dieta de soja do que na dieta controle. A glicemia dos participantes também foi menor após a dieta intervenção. Essas diferenças poderiam ter contribuído para os resultados deste estudo já que tanto os lipídios da dieta (17-20) como o controle glicêmico estão associados à ND (2).

O único ECR de longa duração também envolveu maior número de indivíduos (47) e confirmou os benefícios a curto prazo da proteína de soja na função renal em pacientes com DM tipo 2 (34,43,44). A melhora nas excreções urinárias de proteína, creatinina e uréia foram observadas com dieta composta por 35% de proteína de soja em relação à dieta controle (47). Além disso, os valores de proteína C-reativa e de glicemia de jejum, bem como os lipídios séricos foram menores após dieta intervenção quando comparados com a dieta controle e podem ter contribuído para os resultados positivos na função renal. Afinal, tanto a hiperglicemia e o perfil lipídico alterado (2) assim como um estado pró-inflamatório (49) estão associados à ND. De fato, após ajuste para os lipídios plasmáticos, os achados significativos em relação à proteinúria desapareceram.

Os resultados de dois estudos (31,42) de curta duração com um número reduzido de pacientes não concordam com os estudos descritos anteriormente (34,43,44,47). Um dos ECR não demonstrou melhora em nenhum dos marcadores de função renal avaliados (TFG, EUA e fluxo sanguíneo renal) após seis semanas de dieta com 62% das proteínas totais provenientes de produtos à base de soja (42). Em outro estudo (31) foi demonstrada uma maior redução dos valores plasmáticos de uréia após uma dieta normoprotéica com metade das proteínas

provenientes de soja em comparação a dieta controle. Ao contrário da hipótese dos autores, a excreção urinária de proteína foi maior com a dieta intervenção do que com a dieta controle. Apesar deste achado, os autores sugerem que o consumo de soja possa melhorar a ND (representada neste estudo por redução da uréia plasmática) através da redução dos lipídios séricos, já que os valores séricos de colesterol total e de triacilgliceróis tiveram uma melhor resposta com a dieta de soja em comparação à dieta controle. As variações nos valores séricos de creatinina, na depuração de creatinina e na TFG foram similares entre os grupos (31).

São escassas as publicações acerca do papel da proteína de soja na ND, entretanto, os resultados de cinco (31,34,43,44,47) dos seis ECR selecionados para esta revisão apontam prováveis benefícios de dietas com soja na função renal e no perfil lipídico de pacientes com DM tipo 2. A melhora da ND associada ao consumo de soja foi representada por redução dos valores de diferentes marcadores de função renal. Essa diversidade nos achados dificulta a confirmação dos benefícios da proteína de soja na ND.

A qualidade metodológica dos ensaios clínicos incluídos nesta revisão também deve ser considerada e pode contribuir para a inconsistência entre os resultados dos estudos (Tabela 2). Isso, pois, mais da metade deles apresentou elevadas perdas de seguimento, as análises dos dados não levaram em consideração aqueles pacientes que não concluíram os estudos e os manuscritos não fornecem informações suficientes sobre a qualidade da randomização realizada, a alocação dos participantes aos grupos e sobre as características basais dos grupos em comparação.

Os mecanismos através dos quais dietas contendo proteína de soja promoveriam a melhora dos marcadores séricos e urinários da função renal não estão ainda elucidados. Alguns pesquisadores atribuem à melhora do perfil lipídico os efeitos benéficos de dietas com soja na ND (31,47). Talvez o conteúdo de isoflavonas presentes na soja também possa exercer influência na função renal em pacientes com DM, já que foi negativamente correlacionada com os valores de EUA. O papel das isoflavonas na melhora da EUA pode estar relacionado à sua atividade estrogênica, uma vez que os estrógenos têm sido relacionados com a redução da progressão da doença renal (43). Ainda, os benefícios de dietas com proteína de soja na ND podem estar mais direcionados àqueles pacientes com valores mais elevados de EUA (43). Ainda, o perfil de aminoácidos e os peptídeos que constituem a proteína da soja poderiam influenciar a hemodinâmica renal (44).

A quantidade de proteína proveniente de produtos à base de soja e o tipo de produto que

deveria ser utilizada para garantir benefícios à função renal em pacientes com DM e ND ainda não estão definidos. Atualmente, os produtos derivados de soja disponíveis no mercado são: proteína texturizada, soja em grão, tofu, farinha e extrato de soja, chocolate, biscoito e hambúrguer, dentre outros. Destaca-se que o valor calórico, o conteúdo de macronutrientes e de isoflavonas variam de um produto para outro, quando comparados em quantidades iguais. Além disso, a forma de preparo destes produtos deve ser considerada. Em um dos estudos incluídos nesta revisão (47), o consumo de 16 gramas de proteína de soja texturizada foi capaz de promover melhoras na função renal e nos marcadores de risco cardiovascular, enquanto que em outro estudo (44) o consumo de 45 a 55 gramas de proteína proveniente de diferentes produtos à base de soja reduziu a TFG em pacientes DM tipo 1. Ainda, em outro ECR, o consumo de proteína isolada de soja (0,5g/Kg/dia) promoveu redução de 9,5% nos níveis de EUA (43).

Estudos prévios têm mostrado que outros produtos à base de soja, como o grão de soja, por exemplo, também podem exercer efeitos benéficos nos marcadores de risco cardiovascular, nos marcadores inflamatórios e no estresse oxidativo (50,51). Sendo assim, mais estudos são necessários para avaliar os efeitos dos diferentes produtos à base de soja na ND e identificar se algum componente específico ou se a combinação de todos os componentes da soja exerce maior influência na obtenção dos benefícios a ela atribuídos.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A ND é uma complicação crônica microvascular frequentemente observada em pacientes com DM. Estratégias que promovem redução da EUA e melhora do perfil lipídico podem contribuir para minimizar os riscos para doença cardiovascular e para progressão da ND em pacientes com DM. As dietas com proteína de soja têm sido apontadas como uma alternativa para melhora da ND em pacientes com DM, já que a soja parece não alterar significativamente o fluxo sanguíneo renal no período pós-prandial. São inúmeros os produtos à base de soja disponíveis no mercado e a inclusão dos mesmos em uma dieta provavelmente teria boa aceitação, vez que a indústria alimentícia tem melhorado a palatabilidade de muitos deles. Contudo, são escassas as publicações acerca do papel da proteína de soja na ND e os mecanismos através dos quais essas dietas promoveriam a melhora dos marcadores séricos e urinários da função renal não foram ainda esclarecidos.

Novos estudos com tamanho amostral mais expressivo são necessários para confirmar os benefícios da proteína de soja na ND, bem

como para elucidar os mecanismos através dos quais essas dietas atuam e ainda identificar quais produtos à base de soja seriam mais apropriados para garantir a melhora da doença renal em pacientes com DM. Até o presente momento não existem evidências suficientes que suportem a prescrição de dietas à base de soja para pacientes com DM e ND. Entretanto, a inclusão de produtos à base de soja na alimentação destes pacientes pode contribuir para melhorar a qualidade da dieta, já que estes alimentos geralmente são ricos em ácidos graxos insaturados, vitaminas e minerais e tem efeito benéfico no perfil lipídico.

REFERÊNCIAS

1. Decode Study Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of World Health Organization and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet*. 1999; 354 (9179): 617-21.
2. Gross JL, Azevedo MJ, Silveiro SP, Canani LH, Caramori ML, Zelmanovitz T. Diabetic Nephropathy: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Diabetes Care*. 2005; 28:164-76.
3. USRDS. Annual data report. *Am J Kidney Dis*. 1998; 32(1):69-80.
4. Bruno RM, Gross JL. Prognostic factors in Brazilian diabetic patients starting dialysis: a 3.6-year follow-up study. *J Diabetes Complications*. 2000; 14:226-71.
5. Ritz E. Diabetic Nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transplant*. 2006; 17(4): 481-90.
6. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2009. *Diabetes Care*. 2009; 32 (suppl 1): S13:61.
7. Kramer CK, Leitão CB, Pinto LC, Silveiro SP, Gross JL, Canani LH. Clinical and laboratory profile of patients with type 2 diabetes with low glomerular filtration rate and normoalbuminuria. *Diabetes Care*. 2007;30(8):1998-2000.
8. Krolewski AS, Warram JH, Christlieb AR, Busick EJ, Kahn CR. The changing natural history of nephropathy in type I diabetes. *Am J Med*. 1995; 78:785-94.
9. Freedman BI, Bostrom M, Daeihagh P, Bowden DW. Genetic factors in diabetic nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1306-16.
10. Canani LH, Gershman F, Gross JL. Familial clustering of diabetic nephropathy in Brazilian type 2 diabetic patients. *Diabetes*. 1999; 48(4):909-13.
11. Placha G, Canani LH, Warram JH, Krolewski AS. Evidence for different susceptibility genes for proteinuria and ESRD in type 2 diabetes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2005; 12(2):155-69.
12. Murussi M, Coester A, Gross JL, Silveiro SP. Nefropatia diabética no Diabete melito tipo 2: fatores de risco e prevenção. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2003; 47(3): 207-19.
13. Mello VDF, Azevedo MJ, Zelmanovitz T, Gross JL. Papel da dieta como fator de risco e progressão da nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005; 49 (4): 485-94.
14. Almeida JC, Mello VD, Canani LH, Gross JL, Azevedo MJ. Papel dos lipídeos da dieta na nefropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol e Metabol* 2009, in press.
15. Toeller M, Buyken A, Heitkamp G, Brämswing S, Mann J, Milne R, et al. Protein intake and urinary albumin excretion rates in the EURODIAB IDDM complications study. *Diabetologia*. 1997; 40:1219-26.
16. Möllsten AV, Dahlquist GG, Stattin E, Rudberg S. Higher intakes of fish protein are related to a lower risk of microalbuminuria in young Swedish type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2001; 24:805-10.
17. Watts GF, Gregory L, Naoumova R, Kubal C, Shaw KM. Nutrient intake in insulin-dependent diabetic patients with incipient nephropathy. *Eur J Clin Nutr*. 1988; 42(8):697-702.
18. Riley MD, Dwyer T. Microalbuminuria is positively associated with usual dietary saturated fat intake and negatively associated with usual dietary protein intake in people with insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Clin Nutr*. 1998; 67(1):50-7.
19. Holler C, Abrahamian H, Auinger M. Effect of nutrition on microalbuminuria in patients with type 1 diabetes: prospective data evaluation over 5 years. *Acta Med Austríaca*. 1999; 26(5): 168-72.
20. Cardenas C, Bordiu E, Bagazgoitia J, Calle-Pascual AL. Diabetes and Nutrition Study Group, Spanish Diabetes Association: Polyunsaturated fatty acid consumption may play a role in the onset and regression of microalbuminuria in well-controlled type 1 and type 2 diabetic people: a 7-year, prospective, population-based, observational multicenter study. *Diabetes Care*. 2004; 27:1454-7.
21. Almeida JC, Zelmanovitz T, Vaz J, Steemburgo T, Gross JL, Azevedo MJ. Sources of Protein and Polyunsaturated Fatty Acids of the Diet and Microalbuminuria in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Col Nutr*. 2008; 27 (5):528-37.
22. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991; 324:78-84.
23. Dullaart RPF, Beusekamp BJ, Meijer S, Van Doormaal JJ, Slutter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care* 1993; 16:483-92.
24. Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL. A short-term low-protein diet reduces glomerular filtration rate in insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Braz J Med Biol Res*. 1990; 23(8):647-54
25. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care*. 2002; 25(4): 645-51.

26. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2008; 88(3):660-6.
27. Robertson LM, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease (Review). *The Cochrane Library.* 2009, Issue 1.
28. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, De Mello V, Perassolo M, Leitão C, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002; 25:645-51.
29. Mello VD, Zelmanovitz T, Perassolo MS, Azevedo MJ, Gross JL. Withdrawal of red meat from the usual diet reduces albuminuria and improves serum fatty acid profile in type 2 diabetes patients with macroalbuminuria. *Am J Clin Nutr.* 2006; 83:1032-8.
30. Brenner BM, Meyer TW, Hostetter TH. Dietary protein intake and the progressive nature of kidney disease: the role of hemodynamically mediated glomerular injury in the pathogenesis of progressive glomerular sclerosis in aging, renal ablation, and intrinsic renal disease. *N Engl J Med.* 1982; 307:652-9.
31. Anderson JW, Blake JE, Turner J, Smith BM. Effects of soy protein on renal function and proteinuria in patients with type 2 diabetes. *AJCN.* 1998; 68 (suppl): 1347S-53S.
32. Nakamura H, Ito S, Ebe N, Shibata A. Renal effects of different types of protein in healthy volunteer subjects and diabetic patients. *Diabetes Care.* 1993; 169:1071-5.
33. Zeller KR. Low-protein diets in renal disease. *Diabetes Care.* 1991; 14:856-66.
34. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmail-Zadeh A. Beneficial effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipids and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *EJCN.* 2003; 57: 1292-4.
35. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr.* 2005;81(2):397-408.
36. Hermansen K, Søndergaard M, Høie L, Carstensen M, Brock B. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care.* 2001; 24(2): 228-33.
37. Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J Clin Nutr.* 1999; 70(3):464S-74S.
38. Brand-Miller J, Hayne S, Petocz P, Colagiuri S. Low-Glycemic Index Diets in the Management of Diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care.* 2002; 26(8):2261-7.
39. Gebhardt SE, Thomas RG. Nutrition Values of Foods. U.S. Department of Agriculture (USDA). Home and Garden Bulletin. Number 72, 2002.
40. Jibani MM, Bloodworth LL, Foden E, Griffiths KD, Galpin OP. Predominantly vegetarian diet in patients with incipient and early clinical diabetic nephropathy: effects on albumin excretion rate and nutritional status. *Diabet Med.* 1991; 8(10): 949-53.
41. Kontessis PS, Bossinakou I, Sarika L, Iliopoulou E, Papantoniou A, Trevisan R, et al. Renal, metabolic, and hormonal responses to proteins of different origin in normotensive, nonproteinuric type I diabetic patients. *Diabetes Care.* 1995; 18:1233-40.
42. Wheeler ML, Fineberg SE, Fineberg NS, Gibson RG, Hackward LL. Animal versus plant protein meals in individuals with type 2 diabetes and microalbuminuria: effects on renal, glycemic, and lipid parameters. *Diabetes Care.* 2002; 25:1277-82.
43. Teixeira SR, Tappenden KA, Carson L, Jones R, Prabhudesai M, Marshall WP, et al. Isolated soy protein consumption reduces urinary albumin excretion and improves the serum lipid profile in men with type 2 diabetes mellitus and nephropathy. *J Nutr.* 2004; 134(8): 1874-80.
44. Stephenson TJ, Setchell KD, Kendall CW, Jenkins DJ, Anderson JW, Fanti P. Effect of soy protein-rich diet on renal function in young adults with insulin-dependent diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2005;64(1):1-11.
45. Li Z, Hong K, Saltsman P, DeShields S. 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.* 2005; 59(3): 411-8.
46. González S, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Chapman T, Atkin SL. Effects of Isoflavone Dietary Supplementation on Cardiovascular Risk Factors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2007; 30:1871-3.
47. Azadbakht L, Atabak S, Esmailzadeh A. Soy protein intake, cardiorenal indices, and C-reactive protein in type 2 diabetes with nephropathy: a longitudinal randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2008; 31(4): 648-54.
48. The CONSORT group. The CONSORT Statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *Annals of Internal Medicine.* 2001; 134 (8):657-62.
49. Persson F, Rossing P, Hovind P. Endothelial dysfunction and inflammation predict development of diabetic nephropathy in the Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria (IRMA 2) study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008; 68(8): 731-8.
50. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willet WC. Soy inclusion in the diet improves features of the metabolic syndrome: a randomized cross-over study in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2007; 85:735-41.

51. Azadbakht L, Kimiagar M, Mehrabi Y, Esmailzadeh A, Hu FB, Willet WC. Soy consumption, markers of inflammation and endothelial function: a cross-over study in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2007; 30: 967-73.

Recebido: 09/02/2009

Aceito: 21/03/2009