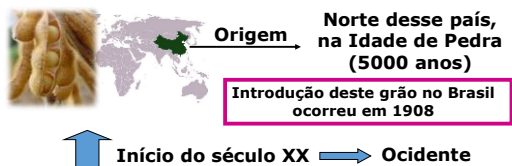


## Agenda

- ❖ Histórico
- ❖ Produção
- ❖ Consumo
- ❖ Valor Nutricional
- ❖ Isoflavonas- Estrutura química
- ❖ Isoflavonas – Absorção
- ❖ Isoflavonas – Funções Biológicas
- ❖ Estudos clínicos
- ❖ Doses recomendadas e segurança
- ❖ Efeitos do processamento
- ❖ Soja x Menopausa, Câncer de mama e Próstata
- ❖ Considerações finais

## A Soja como Alimento Funcional

Evidências históricas e geográficas



Progresso e desenvolvimento do alimento

Inovação e conhecimento avançado da química da soja

## A Soja como Alimento Funcional

Considerada parte do grupo dos grãos sagrados



## Produção de Soja

Safra mundial de soja 2015/2016

Produção global de 340,8 milhões de t

Produção Mundial (milhões de t)					Consumo Mundial (milhões de t)				
Países	Safra		Variação		Países	Safra		Variação	
	15/16	16/17*	Abs.	(%)		15/16	16/17*	Abs.	(%)
EUA	106,9	117,2	10,4	9,7%	China	95,0	101,1	6,1	6,4%
<b>Brasil</b>	<b>96,5</b>	<b>108,0</b>	<b>11,5</b>	<b>11,9%</b>	EUA	54,6	56,3	1,6	3,0%
Argentina	56,8	55,5	-1,3	-2,3%	Argentina	47,5	49,8	2,2	4,7%
China	11,8	12,9	1,1	9,5%	<b>Brasil</b>	<b>43,4</b>	<b>44,6</b>	<b>1,2</b>	<b>2,8%</b>
Demais	40,9	47,2	6,3	15,4%	Demais	74,4	80,0	5,6	7,5%
Mundo	312,8	340,8	28,0	8,9%	Mundo	314,9	331,7	16,8	5,3%

Estimativa Colheita de soja no Brasil → 108,0 milhões de t

USDA, 2017

## Soja

- ❖ Consumo de Soja em países orientais: Milenar
- ❖ Consumo 30-50 X > entre orientais em relação à população ocidental
- ❖ Ingestão de isoflavonas na Ásia: **40-80 mg/dia**
- ❖ Ingestão de isoflavonas na América: **1 a 3 mg/dia**
- ❖ Países asiáticos consumo soja está relacionado < incidência de doenças:

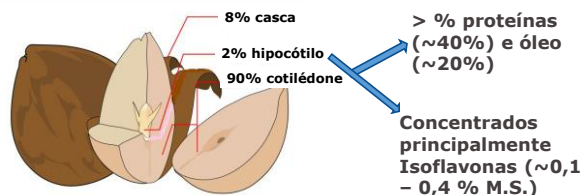
Doenças cardiovasculares  
Osteoporose  
Câncer de mama e próstata  
Alívio sintomas menopausa

## Países Asiáticos - Consumo

Relacionado < Incidência de doenças

Câncer de mama e próstata = 50% <  
Ondas de calor = 1/5 em relação ocidentais  
Doenças Cardiovasculares: Japão 42 óbitos/  
100 mil habitantes X Brasil 160 óbitos/  
100 mil habitantes

## Componentes da Soja

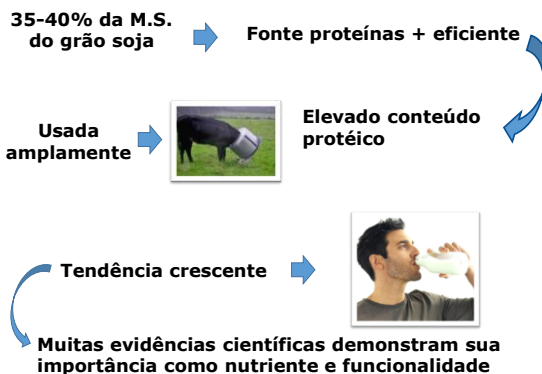


Isoflavonas e outros componentes bioativos podem encontrar-se também em pequenas concentrações e composições na casca ou no cotilédone

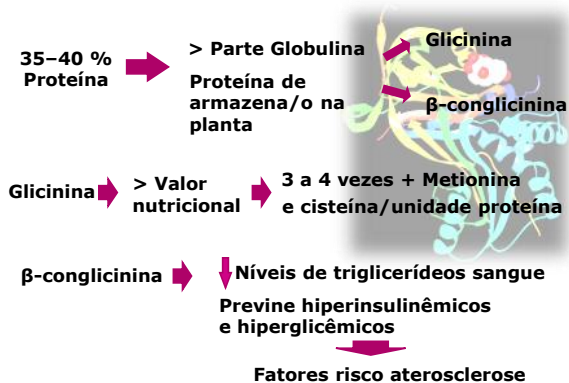
## Valor Nutricional Soja

Composto	%
Proteína	35
Lipídios	19
Carboidratos	28
Fibras	17
Vitaminas e minerais	5

## Valor Nutricional da Soja - Proteína

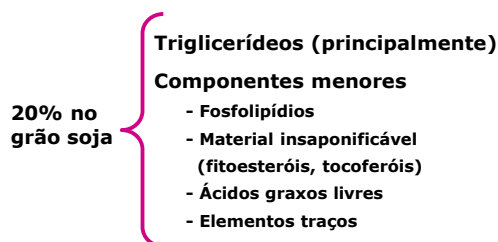


## Componentes Maiores - Proteínas



## Componentes Maiores - Lipídeos

Durante o desenvolvimento da semente, a soja armazena seus lipídeos em organelas, principalmente na forma de **triglicerídeos**



## Componentes Maiores – Lipídeos

Óleo comestível soja ➔ 99% triglicerídeos

Processo refinamento ↓ componentes menores

Óleo soja ➔ Rico em ácidos graxos poliinsaturados: {  
Linoléico (55%)  
α-linolênico (8%)

α-linolênico ➔ W-3: benefícios para a saúde

↪ Confere instabilidade ao óleo ➔ Hidrogenização

## Componentes Maiores – Carboidratos

25–35% Carboidratos {  
Principalmente:  
Polissacarídeos  
Oligossacarídeos  
(sacarose, rafinose e estaquiose)



Flatulência/Problemas abdominais  
Enzimas α-galactosidase-quebra do α-galactosídico.

## Componentes Maiores – Carboidratos

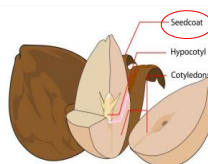
**Oligossacarídeos** ➔ Não podem ser digeridos pela mucosa do duodeno e intestino delgado

↓  
Vão diretamente para o **intestino grosso**

↓  
Produção de gases:  
Dióxido de carbono  
Hidrogênio  
Nitrogênio  
Metano

↪ Flatulência e Efeitos indesejáveis

## Componentes Maiores – Carboidratos



8% peso seco ➔ Contém 86% C. complexos

Principalmente C. insolúveis (celulose, hemicelulose e pectina)

Componentes estruturais das paredes celulares

> Parte C.I. soja ➔ Fazem parte categoria fibra alimentar

Resistente à digestão humana

↕ Volume fecal

↕ Colesterol plasma

## Componentes Menores – Vitaminas/Minerais

5%  
Vitaminas  
e Minerais  
em M.S.

Principalmente:

Potássio  
Fósforo  
Cálcio  
Magnésio  
Ferro

Vitaminas do complexo B  
Vitamina E (Tocoferol)

Esta leguminosa é a melhor fonte de vitaminas do complexo B quando comparada com outros cereais

Escassa em vitamina B<sub>12</sub> e C

## Composição Química da Soja e Outros Alimentos\*

Alimento (100g)	Calorias	Glicídios (g)	Proteínas (g)	Lipídios (g)	W3 (ácido linolênico)		
					Ca (mg)	P (mg)	Fe (mg)
Arroz polido	364,00	79,70	7,20	0,60	9	104	1,3
Trigo integral	353,70	70,10	12,70	2,50	37	386	4,3
Milho maduro	363,30	70,70	11,80	4,50	11	290	2,5
Feijão preto	343,60	62,37	20,74	1,27	145	471	4,3
<b>Soja em grão</b>	<b>395,00</b>	<b>30,00</b>	<b>36,10</b>	<b>17,70</b>	<b>226</b>	<b>546</b>	<b>8,8</b>
Carne bovina	111,00	0,00	21,00	3,00	12	224	3,2
Carne Frango	106,70	0,00	19,70	3,10	2	200	1,9
Carne porco	181,00	0,00	18,50	11,90	6	220	2
Fígado boi	130,30	0,00	20,20	5,50	8	373	12,1
Fígado galinha	137,00	2,40	22,40	4,10	16	240	7,4
Ovos galinha	150,90	0,00	12,30	11,30	73	224	3,1
Leite vaca C	63,90	5,00	3,10	3,50	114	102	0,1

\* Análise feita em alimentos crus.

## Compostos Funcionais



## Soja

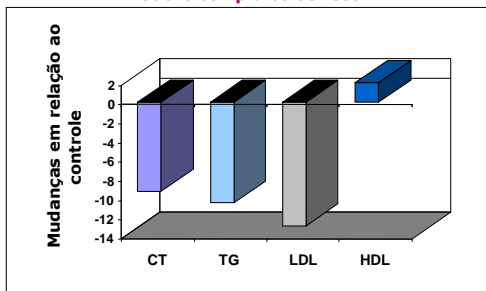
- **Proteína de Soja:** alta qualidade; comparável à proteína da carne

FDA/1999 = Soja faz bem para o coração

25g proteína de soja/dia  
ou 6,25g proteína de soja/porção  
de alimento = ↓ risco de doenças  
cardiovasculares

## Meta-Análise

Efeitos do consumo de proteína de soja sobre os lipídios séricos



Fonte: New England Journal of Medicine, v. 333, 1995

## Meta-Análise

**Soy isoflavones and glucose metabolism in menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials**

17 ensaios clínicos randomizados → 1529 mulheres na menopausa

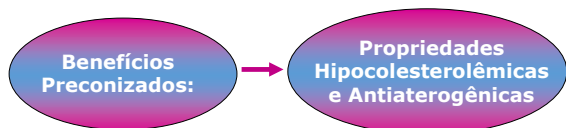
- ✓ Isoflavonas: Melhora no metabolismo da glicose → observada na glicemia em jejum
- ✓ Efeito positivo das isoflavonas sobre a insulina e sobre a resistência à insulina



Embora os resultados mostrem uma tendência significativa em favor das isoflavonas, a genisteína desempenhou um papel importante na melhora do metabolismo da glicose pela sua baixa heterogeneidade

Mol. Nutr. Food Res. 2016

## Proteínas



- ↓ Níveis de Colesterol
- ↓ Oxidação LDL Colesterol
- ↑ Taxa de HDL: LDL - Colesterol
- ↓ Tamanho Placas Ateroscleróticas
- ↑ Elasticidade dos Vasos

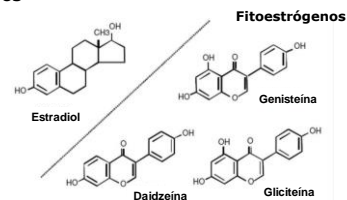
## Isoflavonas – Estrutura Química

Componentes fenólicos → Grupo diverso e difundido no reino vegetal  
↓  
Isoflavonas

Grão contém de 0,1 a 0,4 % isoflavonas/M.S.

Isoflavonas = 3 tipos

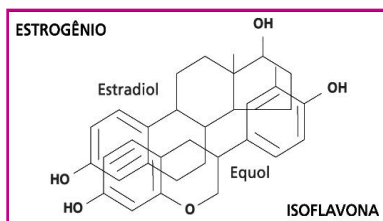
Daidzeina  
Genisteína  
Gliciteína



Sugano, 2006

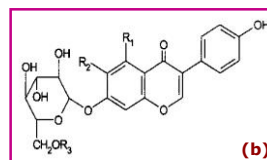
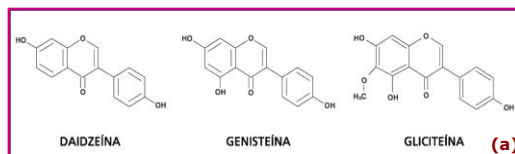
## Isoflavonas de Soja

- Estrutura semelhante ao estrogênio (17β Estradiol)
- Ação estrogênica de baixa potência; não cumulativa



Semelhança estrutural entre o equol, um metabólito de isoflavona, e o estradiol

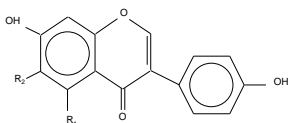
## Estrutura Química - Principais



Isoflavonas Agliconas (a) e Isoflavona de Soja Glicosídica (b)

## Isoflavonas – Estrutura Química

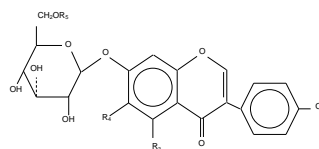
Isoflavonas → Na forma livre ou conjugada { Glicosídeo  
Acetilglicosídeo  
Malonilglicosídeo



Isoflavona	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>
Daidzeína	H	H
Gluciteína	H	OCH <sub>3</sub>
Genisteína	OH	H

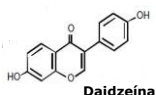
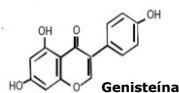
Liu, 2004

## Isoflavonas – Estrutura Química



Isoflavona	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
Daidzina	H	H	H
Glicitina	H	OCH <sub>3</sub>	H
Genistina	OH	H	H
6"-O-acetil daidzina	H	H	COH <sub>3</sub>
6"-O-acetil glicitina	H	OCH <sub>3</sub>	COH <sub>3</sub>
6"-O-acetil genistina	OH	H	COH <sub>3</sub>
6"-O-malonil daidzina	H	H	COCH <sub>2</sub> COOH
6"-O-malonil glicitina	H	OCH <sub>3</sub>	COCH <sub>2</sub> COOH
6"-O-malonil genistina	OH	H	COCH <sub>2</sub> COOH

## Isoflavonas – Estrutura Química

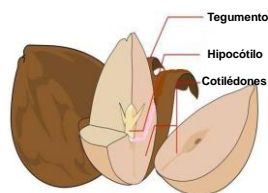


São tipos de isoflavonas + importantes na soja

Junto com suas formas  $\beta$ -glicosídicas

Os teores de isoflavonas e a distribuição no grão podem variar de 1,261 a 3,89 mg/g.

## Isoflavonas



A [ ] total de isoflavona no hipocotilédone é 5,5 a 6 > que no cotilédone

Gliciteína e seus derivados está presente no hipocotilédone

Embora a > [ ] seja no hipocotilo, em alguns casos, parte está situado no cotilédone, que constitui a > Parte do grão

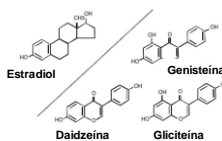
Messina, 2005

## Estrutura Química X Absorção

- Forma química determina a eficiência da absorção
- **Agliconas absorvidas mais rapidamente**
- Agliconas = mais biodisponíveis
- **Produtos à base de soja = preferência para os que apresentam > teor isoflavonas agliconas**
- **Isolado protéico de soja: altos teores de isoflavonas agliconas**

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

### Fitoestrógenos



Os estudos consideravam os efeitos fisiológicos limitados à atividade estrogênica

### Pesquisas posteriores

Atividade antioxidante  
Atividade antifúngica  
Atividade anticarcinogênica  
↓ Perda de Ca nos ossos  
Alívio sintomas menopausa

↓ Risco doenças coronárias  
Prevenção câncer  
Melhora sintomas menopáusicos  
Osteoporose  
Função cognitiva

Alekel et al., 2007



## Soja



**Alto valor nutricional**

(Fibras, Proteínas, Isoflavonas e outros Fitoquímicos)

**Benefícios à saúde da mulher na menopausa**

## O Papel do Estrogênio Humano

### Benefícios

- Produzido nos ovários, importante para vida reprodutiva da mulher
- Protege contra osteoporose e doenças cardiovasculares

### Malefícios

- Exposição constante: ↑ 60% câncer de mama

	Antes	Hoje
Média de filhos	6	2
Tempo de amamentação	2 anos	4 meses
Nº de menstruações	até 180	até 400
Menarca	entre 12-14 anos	entre 9-11 anos
Menopausa	entre 40-45 anos	entre 45-50 anos

## Menopausa

- Maioria das mulheres = 1/3 de suas vidas com deficiência estrogênica
- ↑ Doenças crônicas e sintomas indesejáveis
- Tratamento hormonal (TRH)
- Terapia natural: Fitoestrógenos
- Isoflavonas + Proteínas da soja



## Isoflavonas

**Ação Estrogênica**

Na menopausa substituem o estrógeno que se apresenta em baixo nível

**Ação Antiestrogênica**

Na presença de estrógeno compete com ele pelos sítios de ligação nos receptores da célula (ação antagonista)

### Isoflavona

**Ação Neutra**

**Ação Positiva**

*Ação das isoflavonas sobre receptores de estrógenos (funcionam como SERM: moduladores seletivos de receptores de estrógenos)*

**Consumo sugerido: 50mg/dia**

### Soja

↓ Sintomas Indesejáveis

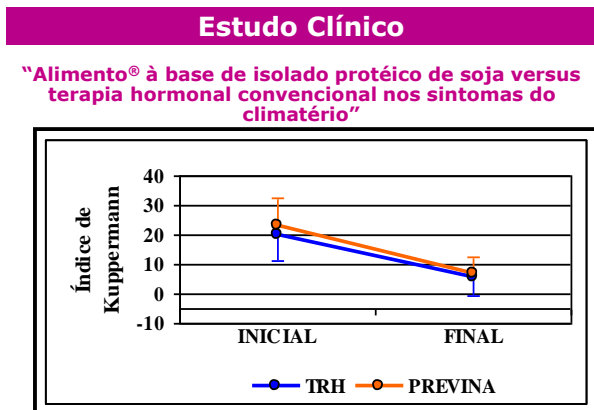
Efeito neutro sobre mama e útero

**Isoflavonas + Proteínas de Soja**

↓ Risco doenças cardiovasculares

Ausência de efeitos colaterais

↓ Risco Osteoporose



\* Equipe do Hospital das Clínicas - FMUSP

### Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

↓ Risco doenças coronárias

Exercem efeito cardioprotetor nos vasos sanguíneos

Embora as informações sejam um pouco incompatíveis

- Oxidação da LDL
- Melhoram a função endotelial
- Relaxamento arterial

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

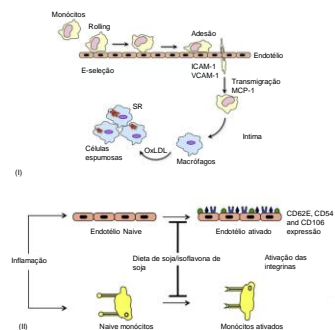
↓ **Risco doenças coronárias**

**Podem inibir o efeito da ativação das células endoteliais associadas com doenças coronárias**

**Sugere que a proteção aterosclerótica das isoflavonas é mediada pela regulação da ativação dos monócitos**

(Nagarajam et al., 2010)

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação



## ESTUDO CLÍNICO

**Renoprotective effect of diosgenin in streptozotocin induced diabetic rats**

**SEIS GRUPOS (56 ratos)**

Grupo I controle (n=6)

Grupo II diabético induzido por estreptozotocina (n=6)

Grupo III controle positivo com metformina 500 mg /kg

Grupo IV Diosgenina 5 mg/kg, Grupo V Diosgenina 10 mg/kg,

Grupo VI diosgenina 20 mg/kg

**Consumo de 20mg/kg de diosgenina**



Redução do estresse oxidativo em ratos induzidos a diabetes, biomarcadores sugestivos de danos renais, foram normalizados

Fonte: Kanchan et al, 2016

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

**Prevenção de câncer**

**Isoflavonas desempenham um importante papel na prevenção de certos tipos de cânceres (mama, ovário, pulmão, próstata e cólon)**

**Diferentes mecanismos propostos sustentam o efeito anticancerígeno das isoflavonas**

- Efeitos Estrogênicos e Antiestrogênicos
- Inibição da atividade da Tirosina Quinase
- Inibição da Angiogênese
- Efeitos Antioxidantes
- Indução da apoptose
- Inibição da Resistividade a Drogas Anticâncer

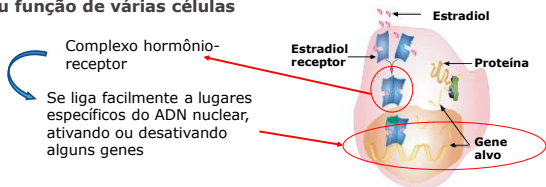
(Lee, et al., 2014; Zhuo, 2006; Zhang et al., 2012)

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

Prevenção de câncer e melhora dos sintomas menopáusicos

**-Efeitos Estrogênicos e Antiestrogênicos**

Estrógenos → hormônios sexuais → crescimento ou função de várias células



Regulação faz com que as células proliferem

- Mamas (puberdade)
- Leite (após gravidez)
- Desenvolvimento do feto

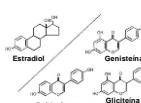
(Zhuo, 2006)

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

Prevenção de Câncer

**-Efeitos Estrogênicos e Antiestrogênicos**

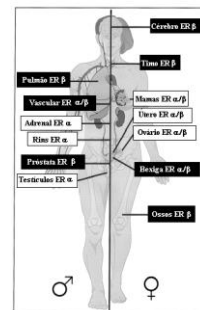
Efeitos dos estrogênios são mediados pelos receptores  $\alpha$  e  $\beta$



**Isoflavonas**

Se ligam com uma afinidade < de até 100 vezes < que o estradiol

O predomínio de RE $\beta$  em ossos, sistema cardiovascular, ovário, pulmão, bexiga, cérebro, útero provavelmente explicam a baixa incidência de doenças cardiovasculares, osteoporose ou cânceres



(Cointry, 2011)

## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação

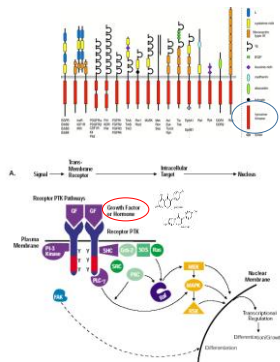
Prevenção de Câncer

**-Inibição da atividade da Tirosina Quinase**

Tirosina Quinase e seus receptores são componentes essenciais na rede de controle que conduz o crescimento e diferenciação celular

Cânceres T. Q. tem uma atividade potenciada

(Zhuo, 2006).



## Isoflavonas – Funções Biológicas Mecanismo de Ação - Câncer

**-Inibição da angiogênese**

Angiogênese → Formação de novos vasos sanguíneos para alimentar o tumor

Células cancerígenas precisam de oxigênio e glicose

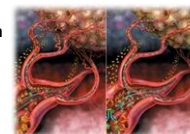
Genisteína

Isoflavonas bloqueiam ação de fator de transcrição conhecido como "Fator ligante de CCAAT"

Sinal químico

Isoflavonas bloqueiam célula cancerosa  
Deixa de se nutrir  
Debilita  
Morre

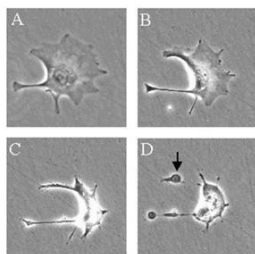
(Zhuo, 2006).



## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Câncer

-Indução da apoptose (morte celular programada)

**Apoptose**  
 ↓  
 controla o desenvolvimento, diferenciação e regressão da célula tumoral



## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Câncer

-Inibição da resistividade a drogas anticâncer

Nas células tumorais existe um tipo de proteínas que removem a atividade da maioria das drogas utilizadas em tratamentos quimioterapêuticos



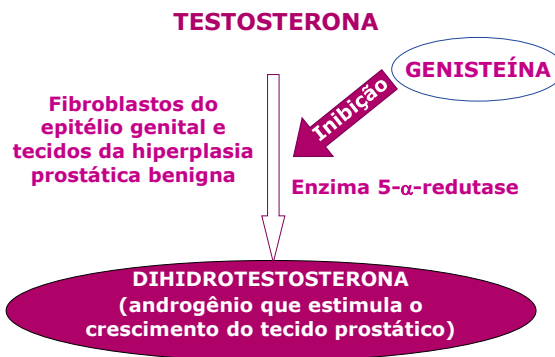
Isoflavonas, especialmente genisteína, é capaz de reverter esta situação e reduzir a resistência das células

(Popovich, 2006)

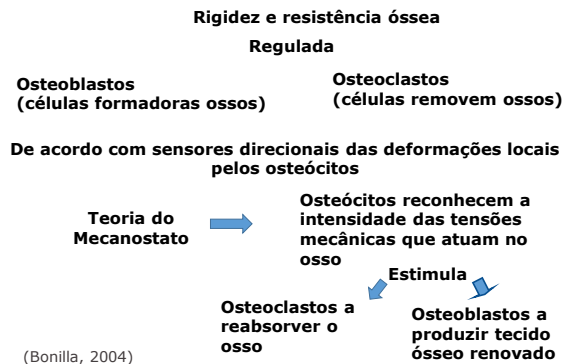
## Isoflavonas X Câncer de Próstata

- Câncer de próstata
- Câncer hormônio dependente + comum homens
- Associado com:
  - Dieta pobre em fibras
  - Consumo ↑ de gordura
  - Consumo ↑ de carne vermelha
- Incidência americanos 10-15 vezes > japoneses
- Consumo de soja ↓ risco
- Mecanismos de ação isoflavonas (genisteína)
  - Ligação a receptores celulares dos hormônios
  - ↓ Produção de dihidrotestosterona (↑ crescimento do tecido prostático)

## Câncer de Próstata

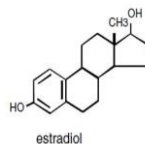


## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Osteoporose



## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Osteoporose

Mecanostato **alterado** → Osteoporose



Efeito protetor sobre o osso regula o mecanostato, por inibição dos osteoclastos (removedores), e consequentemente, da remodelação óssea

Menopausa → ↓ [ ] estrógenos → Perda óssea

## Soja x Parkinson

Effects of soybean ingestion on pharmacokinetics of levodopa and motor symptoms of Parkinson's disease- In relation to the effects os Mucuna pruriens

Efeitos clínicos antes e depois de ingerir levodopa (100) mg/ carbidopa (10mg) ou levodopa/carbidopa mais 11 g de soja triturados

Avaliou-se o Parkinsonismo e discinesia → escala unificada para avaliação de Parkinson e a Movement Scale → avaliar movimentos involuntários

Resultados: soja aumentou parcialmente a biodisponibilidade de levodopa e suprimiu a degradação de levodopa

Nagashima et al., 2016

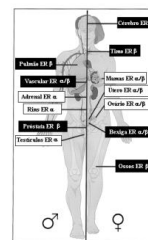
## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Função Cognitiva

Estudos insuficientes para esclarecer o mecanismo das isoflavonas sobre a função cognitiva e os sistema nervoso

Mecanismos:

1. Ação através de um receptor estrogênico
  - Ativação das vias genômicas clássicas, antioxidantes, anti-inflamatória, modulação de neurotransmissores
2. Inibição da tirosina quinase
3. Inibição do estresse oxidativo em células neuronais
4. Proteção de neurônios corticais por regulação das proteínas antiapoptóticas

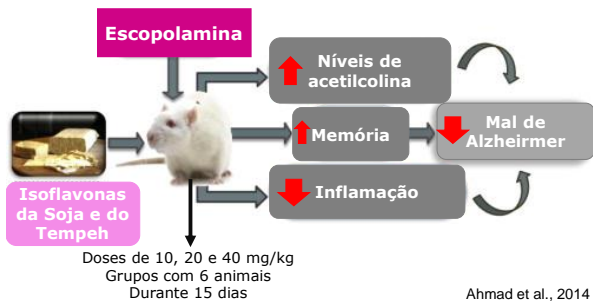
Potencial da isoflavonas em desordens cerebrais ou neuronais (Alzheimer)



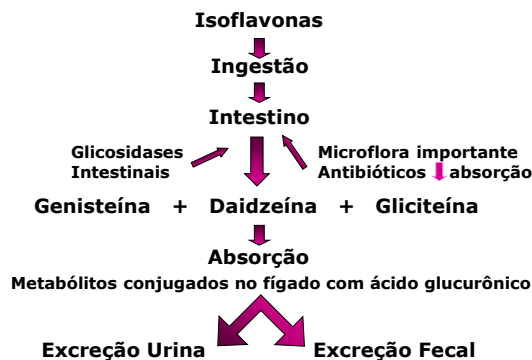
(Zhang, 2009; Chopra 2016)

## Mecanismo de Ação das Isoflavonas Memória e neuroinflamação

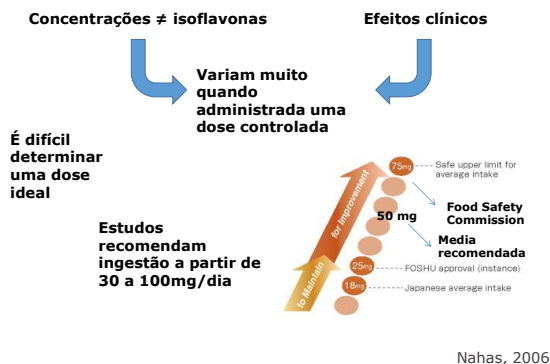
Total isoflavones from soybean and tempeh reversed scopolamine-induced amnesia, improved cholinergic activities and reduced neuroinflammation in brain



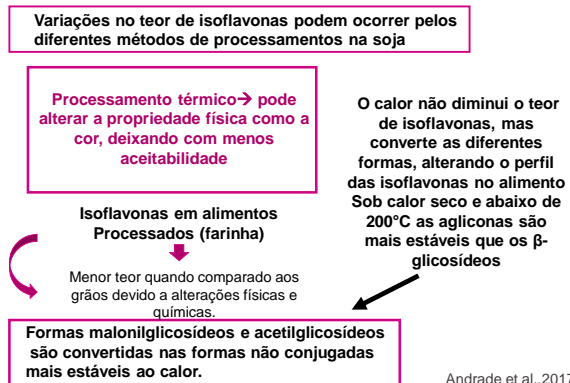
## Metabolismo das Isoflavonas



## Dose Recomendada e Segurança



## Efeitos do Processamento







## Saponinas – Funções Biológicas

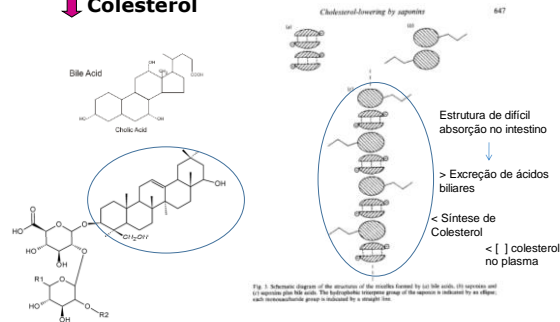
↓ Colesterol

Ação anticâncer



## Saponinas – Funções Biológicas – Mecanismo de Ação

↓ Colesterol

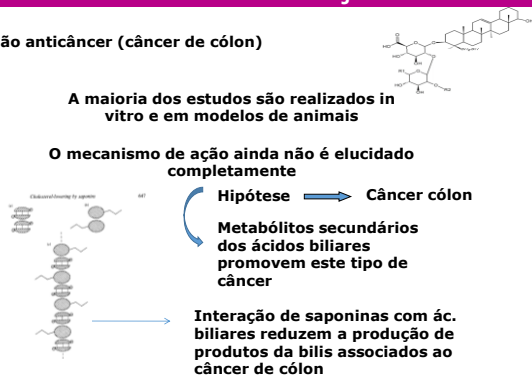


## Saponinas – Funções Biológicas – Mecanismo de Ação

Ação anticâncer (câncer de cólon)

A maioria dos estudos são realizados in vitro e em modelos de animais

O mecanismo de ação ainda não é elucidado completamente



## Uso Recomendado Saponinas Para Sua Aplicação em Alimentos

Usualmente utilizado na indústria de alimentos por suas propriedades espumantes

Extratos de saponinas



100ppm  
Refrigerantes



250ppm  
Bebidas congeladas carbonatadas



Mazza, 2007

## Peptídeos Bioativos

- Produzidos através hidrólise enzimática de proteínas da soja
- Agem como moduladores fisiológicos das funções orgânicas
- Ação sobre radicais livres
- Inibição da peroxidação de lipídeos
- Inibição da enzima conversora de angiotensina (↓ Pressão arterial)
- Supressão consumo de alimentos e do esvaziamento gástrico (estímulo produção CCK)

## Saponinas

- Benefícios preconizados: ↓ Colesterol e risco câncer de cólon

## Ácido Fítico

- Benefícios preconizados: função antioxidante
- Quela íons metais divalentes pró-oxidantes; efeito anti-carcinogênico

## Inibidores de Tripsina

- Benefícios preconizados: inibidor Bowman Birk , propriedades anticancerígenas e anti-inflamatórias

## Lecitina

- Obtida durante processo de refinação óleo
- Constituída principalmente de fosfolipídios
- Fonte importante de colina
- Benefícios preconizados:
  - ↓ Risco de doença cardiovascular
  - Promoção saúde hepática
  - Melhora memória, cognição

## Considerações

- » Soja: fonte nutrientes e compostos funcionais
- » Incentivo às pesquisas e ao consumo
- » Determinar ação isolada ou combinada desses compostos
- » Identificar de forma clara mecanismos de ação e estabelecer doses seguras de uso



## Exercício para aula antes da prova

**Fazer um resumo (máx. 5 folhas) sobre os seguintes compostos:**

Peptídeos bioativos  
Lecitina  
Inibidores de Tripsina  
Saponinas  
Ácido fítico  
Fitosteróis

### **Grupo de 5-6 pessoas**

Enfoque: o que são estes compostos?  
Mecanismos de Ação  
Compostos X redução do risco de doenças