



ISOFLAVONAS X SÍNDROME METABÓLICA: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Isoflavones x Metabolic syndrome: A bibliographic review

Catherine Cândido da Silva¹

Gabriel Bertoldi Bizetti¹

Giovana Reis de Abreu Ribeiro¹

Giovana Coelho Ruiz¹

Lucas Oliveira Carvalho¹

Vinnycius Ribeiro Barbosa de Almeida¹

Christiane Nicolau Coimbra²

Ricardo Diniz²

Nayara Cavalcanti Ares²

Paulo Maccagnan²

Eliane Marta Quinones²

¹Acadêmico do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

²Docente do curso de Medicina, Universidade Metropolitana de Santos (UNIMES)

RESUMO

As isoflavonas, ou fitoestrógenos, são polifenóis presentes em alimentos como a soja. Esse composto tem diversos benefícios sobre doenças como a síndrome metabólica. A síndrome metabólica corresponde a um conjunto de alterações metabólicas como resistência à insulina, dislipidemia, obesidade e hipertensão. Essa condição pode elevar o risco de desenvolver diabetes e doenças cardiovasculares como a arteriosclerose.

A associação de isoflavonas no tratamento da síndrome metabólica é capaz de proporcionar inúmeros benefícios, como a diminuição de LDL e colesterol total, redução de insulina e indutores de inflamação e auxilia no relaxamento vascular. Deve-se ter cautela no



emprego dessas, visto que se sabe pouco sobre seus efeitos colaterais, os quais podem variar desde sintomas gastrointestinais até ginecomastia e aumento da mortalidade por doença cardiovascular.

Essa revisão visa associar a ingestão de isoflavonas e a síndrome metabólica e relatar como elas podem influenciar no aparecimento de hipertensão, hiperglicemia, dislipidemia e arteriosclerose. Revisamos estudos sobre as isoflavonas e síndrome metabólica usando bases de dados eletrônicas como o Pubmed.

Palavras-chave: isoflavonas, síndrome metabólica, soja, genisteína, daidzeína

ABSTRACT

Isoflavones, or phytoestrogens, are polyphenols found in foods such as soy. This compound has several benefits against diseases such as metabolic syndrome. The metabolic syndrome corresponds to a set of metabolic changes such as insulin resistance, dyslipidemia, obesity and hypertension. This condition can increase the risk of developing diabetes and cardiovascular diseases such as atherosclerosis.

The association of isoflavones in the treatment of metabolic syndrome is capable of providing numerous benefits, such as the reduction of LDL and total cholesterol, reduction of insulin and inflammation inducers and assists in vascular relaxation. Caution should be exercised when using these, since little is known about their side effects, which can range from gastrointestinal symptoms to ginecomastia and increased mortality from cardiovascular disease.

This review aims to associate isoflavone intake and metabolic syndrome and to report how they can influence the onset of hypertension, hyperglycemia, dyslipidemia and arteriosclerosis. We reviewed studies on isoflavones and metabolic syndrome using electronic databases such as Pubmed.



Key-words: isoflavones, metabolic syndrome, soy, genistein, daidzein

INTRODUÇÃO

As isoflavonas, como a genisteína e a daidzeína, são compostos polifenólicos que representam uma das categorias mais comuns de fitoestrógenos. Estes metabólitos vegetais secundários são estruturalmente semelhantes ao 17 β -estradiol e podem ser encontrados em alguns alimentos, como a soja e a alfafa, ou serem consumidos em forma de suplemento [1]. Tais grupamentos agem de maneira que, quando o estrogênio estiver insuficiente, venham a desempenhar as suas funções, se comportando como agonista, e, quando em excesso, bloqueiem seus receptores, agindo assim como seu antagonista [2]. Por esse motivo, as isoflavonas são consideradas quimioprotetores e podem ser usadas como terapia alternativa para uma ampla gama de distúrbios hormonais, abrangendo o conjunto de condições patológicas incluídas na Síndrome Metabólica [3].

Com o mundo lutando contra uma pandemia de obesidade, o número de pessoas que sofrem de diabetes mellitus tipo 2 (DM2), dislipidemias e doenças cardiovasculares está crescendo a cada ano, uma vez que tais distúrbios são complicações metabólicas comuns do acúmulo excessivo de gordura corporal [4,5]. Assim, o desenvolvimento de novas estratégias farmacológicas, como a busca por compostos dietéticos naturais que poderiam ser usados para este fim, tornam-se muito importantes. No caso das isoflavonas, os resultados dos estudos pré-clínicos são promissores, pois mostraram um efeito benéfico sobre a função de órgãos críticos envolvidos na patogênese da Síndrome Metabólica [6,7].

Portanto, o objetivo desta revisão é destacar o mecanismo de funcionamento das isoflavonas no organismo e seus efeitos contra as condições patológicas pertencentes à Síndrome Metabólica. Além disso, espera-se que esta revisão seja útil para uma ampla gama



de profissionais e curiosos da área médica, sejam eles pesquisadores, cientistas ou médicos, a fim de que o conhecimento sobre o poder terapêutico e preventivo das isoflavonas possam ser utilizados pelo bem do maior número de pessoas possível.

METODOLOGIA

As informações científicas foram obtidas, revisadas e compiladas a partir da pesquisa bibliográfica de bases de dados eletrônicas, principalmente o PubMed. O critério utilizado para definir quais seriam os artigos usados baseiam-se no ano de publicação e na análise da qualidade de informação descrita nos mesmos, buscando textos que poderiam elucidar o assunto de forma didática.

DESENVOLVIMENTO

1. SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica é uma condição inflamatória e oxidativa crônica, leve e sistêmica e tem por definição a presença obrigatória de obesidade central, que pode ser avaliada pela circunferência abdominal, além de dois ou mais fatores de risco tais como alteração glicêmica, hipertensão arterial, baixo HDLc e hipertrigliceridemia. A Sociedade Brasileira de Diabetes adaptou tal definição para o diagnóstico em menores de idade por não apresentarem valores de referência consensuais [8].

Cada doença presente na síndrome metabólica é causadora de uma condição patológica separada que está relacionada à progressão da síndrome. O desenvolvimento da síndrome metabólica está principalmente relacionado com o acúmulo de gordura visceral, que leva ao aumento do fornecimento de ácidos graxos livres, contribuindo assim para a resistência à insulina. Em pacientes obesos, o aumento de marcadores inflamatórios, como



fibrinogênio e proteína C reativa, contribui fortemente para um maior aumento da resistência à insulina [9].

Especificamente, a citocina IL-6 é responsável pela disseminação dos efeitos pró-inflamatórios pelos tecidos, aumentando a produção de reagentes de fase aguda, como o PCR, relacionado a eventos cardíacos. Além disso, ela também contribui induzindo um efeito pró-trombótico ao aumentar os níveis de fibrinogênio, o que afeta as células vasculares, aumentando gradativamente o risco de dano vascular e aterosclerose [4].

A secreção excessiva de citocinas inflamatórias, o aumento dos níveis de TNF- α e a supressão de citocinas anti-inflamatórias, as quais exercem efeitos anti-arterioscleróticos, promovem estímulos a formação da arteriosclerose em pacientes, principalmente, obesos e portadores de diabetes tipo 2. Dessa forma, ocorre no corpo a redução de efeitos mio-relaxantes das células do músculo liso vascular, levando à vasoconstrição e contribuindo, portanto, para o aumento significativo da taxa de mortalidade por doença cardíaca em pacientes, especialmente os com idade acima de 65 anos [9].

Em adição, é de fundamental importância relacionar a síndrome metabólica com o ciclo circadiano, por exemplo, em indivíduos com insônia, que têm o ciclo interrompido. Os portadores desta condição tendem a ser obesos, evidenciando que o circadiano desempenha um importante papel no balanço energético. Além do ciclo circadiano, a estrutura e função do gene podem ser influenciadas pelo ambiente, em que o frio e calor são capazes de moldar a dieta dos indivíduos, levando nesse caso, a um consumo maior ou menor de soja [10].

2. ISOFLAVONAS

As isoflavonas são compostos orgânicos fitoestrógenos flavonóides polifenólicos de origem vegetal, encontrados em plantas fenólicas, que apresentam efeitos no organismo semelhantes ao estrógeno. Atualmente, a soja e seus derivados são conhecidos como a



principal fonte dietética de isoflavonas em humanos. Os dois tipos principais são a daidzeína e a genisteína. Além dela, outros alimentos como grão de bico e feijão também são fontes de isoflavonas. O trevo vermelho pode ser utilizado como suplementação dietética em pacientes que necessitam da redução dos sintomas da menopausa [11]. A forma genisteína representa cerca de 60% do total de isoflavonas, enquanto a daidzeína representa 30% do total [12].

Ademais, as isoflavonas são hidrolisadas em agliconas, em sua maior parte, no jejuno. Após o processo de hidrólise e absorção, a genisteína e a daidzeína acabam por ser metabolizadas pela UDP-glicuronil transferase em β -glicuronídeos e, em menor grau, pelas sulfotransferases em ésteres de sulfato nas células da mucosa intestinal [1]. Diversos estudos relatam que as isoflavonas são metabolizadas de formas exclusivas em diferentes tipos celulares, sendo assim, nas células endoteliais são metabolizadas em metoxi-genisteína-glicuronídeos e metoxi-daidzeína-glicuronídeos, enquanto em células hepáticas e intestinais foram metabolizadas em sulfatos de genisteína e daidzeína [11].

As isoflavonas são descritas na literatura como quimioprotetores, podendo ser utilizadas como terapêuticas alternativas no tratamento de diversos tipos de câncer e distúrbios hormonais, alterações metabólicas, doenças cardiovasculares e sintomas de menopausa [1]. Elas podem alterar o cenário metabólico sistêmico mediante o aumento simultâneo dos ácidos graxos poli-insaturados benéficos e da redução dos glicerofosfolípidios pró-inflamatórios, esfingolípídios, metabolismo da fenilalanina e derivados do ácido araquidônico. Dessa forma, há a redução de metabólitos e vias pró inflamatórias, demonstrando que uma dieta rica em isoflavonas pode apresentar potencial para modular doenças imunomediadas [13].

3. EFEITOS DAS ISOFLAVONAS NA SÍNDROME METABÓLICA



Levando em conta que a síndrome metabólica tem como uma das principais causas a obesidade, a mudança de estilo de vida é de fundamental importância para o manejo dos outros fatores de risco. A realização de atividades físicas, bem como uma mudança na dieta auxilia na melhora de condições metabólicas como dislipidemia, hiperglicemia e hipertensão arterial. Aliada à dieta e prática de exercícios físicos, recomenda-se também o uso de isoflavonas [12].

Os efeitos das isoflavonas, como a genisteína e daidzeína, no tratamento da síndrome metabólica são perceptíveis. Em ensaios controlados randomizados foi notado que pacientes cuja alimentação era à base de soja (cerca de 30g de proteína de soja diária) por 12 semanas, os parâmetros relacionados à síndrome metabólica melhoraram em 50% dos pacientes. Melhoras quanto ao peso corporal, redução dos níveis de LDL e colesterol total e insulina, diminuição de indutores de inflamação e diferenças positivas a níveis de relaxamento vascular foram evidenciadas em grupos controles [9].

Além disso, a genisteína é capaz de reduzir os fatores osteoclásticos e aumentar os osteoblásticos. A melhora de sintomas ósseos (fortemente ligados às deficiências hormonais) aliada à redução de 10 a 20% das ondas de calor, fizeram com que seus efeitos positivos quanto aos sintomas de menopausa e atividade estrogênica fossem rapidamente percebidos [1].

Tendo em vista essas primeiras evidências positivas das isoflavonas, outros estudos foram desenvolvidos. Em um destes, observou-se que o uso de 50 mg/dia de genisteína foi capaz de alterar a microbiota intestinal, melhorar a resistência à insulina, promover oxidação de ácidos graxos dos músculos esqueléticos, regulando o metabolismo lipídico em indivíduos obesos [9]. Em um estudo in vitro que utilizou células em cultura, a genisteína demonstrou ser capaz de reduzir o acúmulo de lipídios em 22% e 69% e gordura em 37% e 82% nas células quando administrada em doses de 50 e 100 μ M, respectivamente. No mesmo estudo,



foi-se observado que a daidzeína foi responsável por inibir o estado inflamatório crônico induzido por macrófagos. [9].

É de fundamental importância saber que as isoflavonas, especificamente a genisteína e a daidzeína, são responsáveis pela ativação do coativador PGC-1 β , o qual promove um aumento do gasto energético e a expressão gênica da enzima envolvida na oxidação de lipídios. Sendo assim, um dos efeitos esperados ao uso de isoflavonas é o de antiobesidade [3].

Além dos efeitos sobre o acúmulo de lipídios e gorduras, a genisteína apresentou também benefícios nas condições vasculares dos indivíduos. Em um estudo diferente, 54 mg/dia de genisteína foi capaz de reduzir significativamente os níveis de colesterol total no sangue, triglicerídeos e homocisteína, além de aumentar os níveis de adiponectina no sangue, afetando a vasodilatação e reduzindo a incidência de eventos coronarianos. Tanto a genisteína quanto a daidzeína desempenham um papel benéfico na prevenção da hipertensão, além de reverterem a inflamação induzida nas células endoteliais vasculares e prevenir a aterosclerose [9].

Através de um estudo randomizado e duplo-cego, 136,6 mg de isoflavona ou placebo foram administrados cinco vezes por semana em dois grupos compostos por mulheres pós-menopausa e, depois de 2 anos, foram medidos a pressão arterial, o nível de cálcio sérico e a quantidade de isoflavona excretada. Como resultado, foi demonstrado que tal composto polifenólico contribui para a homeostase da pressão arterial ao interagir com o cálcio e, como o estrogênio é um agente anti-hipertensivo natural, as isoflavonas estrogênicas também podem ser eficazes na redução da hipertensão. Além disso, foi evidenciado também que a genisteína e a daidzeína têm efeitos antiobesidade, atuando diretamente nos adipócitos ou pré-adipócitos, e conseqüentemente, produzindo um efeito protetor contra a obesidade e doenças metabólicas relacionadas à obesidade [2]



Apesar das isoflavonas atuarem indiretamente inibindo a ação da tireoperoxidase (TPO), ou seja, afetarem a síntese dos hormônios tireoidianos, sabe-se que não são capazes de elevar o risco para hipotireoidismo desde que seja fornecida uma quantidade adequada de iodo na dieta. A competição entre genisteína, daidzeína e a tiroxina em relação a TGB (proteína ligadora de tiroxina) não influencia em quadros tireoidianos [1].

Quanto aos pacientes diabéticos, apesar de 100 mg/kg de daidzeína reduzir os níveis de glicose no sangue e espessamento retiniano induzido pela hiperglicemia, prevenindo efetivamente a retinopatia diabética, a genisteína ainda sim apresenta melhores resultados nesse grupo de pacientes. A genisteína foi capaz de melhorar a tolerância à glicose e os níveis de insulina no corpo, promoveu a sobrevivência das células β das ilhotas e o bloqueou a apoptose, contribuindo diretamente na proteção e na prevenção do diabetes tipo 2. Além disso, ela também foi responsável por reduzir a hiperglicemia, hiperlipidemia e os níveis séricos de fatores pró-inflamatórios [9]. É importante ressaltar que as concentrações utilizadas de isoflavonas em estudos são muito superiores às que ocorrem naturalmente nos organismos vivos, mas servem como um bom parâmetro para medidas terapêuticas [6].

Em adição a todos esses benefícios das isoflavonas em relação à síndrome metabólica, foi observado que elas podem atuar nas células endoteliais vasculares e induzir o relaxamento do músculo liso vascular, melhorando assim a hipertensão [9]. Além de apresentarem também, especialmente a daidzeína, efeitos antialérgicos (redução de rinite), antiosteoporótico, redução dos sintomas da menopausa e antienvhecimento e promoção cognitiva [14].

Entretanto, o uso de isoflavonas mostrou alguns efeitos colaterais, sendo a grande maioria de origem gastrointestinal, como náuseas, distensão abdominal, diarreia e constipação. Além desses eventos, notou-se também efeitos colaterais no que se diz respeito a hormônios, como a genisteína que pode acabar por promover o desenvolvimento de câncer



de mama estrógeno-dependentes e ginecomastia em homens e adolescentes [2]. Além desses efeitos colaterais, dois grandes estudos investigaram a associação dos biomarcadores de isoflavonas e todas as causas de mortalidade, como mortalidade por câncer e por doenças cardiovasculares. Um desses estudos observou que houve uma redução da mortalidade quando estavam elevados os biomarcadores, enquanto no outro estudo, evidenciou que a mortalidade por doenças cardiovasculares foi aumentada na presença de isoflavonas, especialmente a daidzeína [7].

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos artigos reunidos, pôde-se perceber que é notória a eficácia das isoflavonas para a melhora de diversos fatores encontrados em pacientes com Síndrome Metabólica. Esses polifenóis presentes na soja podem ser usados como terapia alternativa para uma ampla gama de distúrbios hormonais e cânceres por serem descritos como quimioprotetores. Posto isso, as isoflavonas podem ser eficazes na redução da hipertensão arterial ao interagir com o cálcio e por serem similares ao estrogênio, que é um anti-hipertensivo natural. Ainda no contexto da Síndrome Metabólica, as isoflavonas, como a genisteína e a daidzeína, têm efeitos antiobesidade, atuam em processos que ajudam no aumento da sensibilidade à insulina, auxiliam na diminuição do LDL, colaboram para a redução de indutores de inflamação e para o relaxamento vascular.

Entretanto, apesar de todos esses fatores positivos, o uso de isoflavonas mostrou alguns efeitos colaterais como náuseas, distensão abdominal, diarreia e constipação. Além disso, também podem acabar por promover o desenvolvimento do câncer de mama e ginecomastia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



1. Křížová L, Dadáková K, Kašparovská J, Kašparovský T. Isoflavones. *Molecules* [Internet]. 2019 Mar 19 [citado em 29 out. 2022];24(6):1076. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30893792/>
2. Kim I-S. Current Perspectives on the Beneficial Effects of Soybean Isoflavones and Their Metabolites for Humans. *Antioxidants* [Internet]. 2021 Jul 1 [citado em 29 out. 2022];10(7):1064. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-3921/10/7/1064/htm>
3. Nakai S, Fujita M, Kamei Y. Health Promotion Effects of Soy Isoflavones. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology* [Internet]. 2020 Jul 22 [citado em 29 out. 2022]; 66(6):502–7. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/jnsv/66/6/66_502/_article
4. Fahed G, Aoun L, Bou Zerdan M, Allam S, Bou Zerdan M, Bouferraa Y, et al. Metabolic Syndrome: Updates on Pathophysiology and Management in 2021. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2022 Jan 12 [citado em 29 out. 2022]; 23(2):786. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35054972/>
5. Rochlani Y, Pothineni NV, Kovelamudi S, Mehta JL. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. *Ther Adv Cardiovasc Dis* [Internet]. 2017 Aug [citado em 29 out. 2022]; 11(8):215-225. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28639538/>
6. Kuryłowicz A. The Role of Isoflavones in Type 2 Diabetes Prevention and Treatment-A Narrative Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020 Dec 28 [citado em 29 out. 2022]; 22(1):218. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33379327/>
7. Rienks J, Barbaresko J, Nöthlings U. Association of isoflavone biomarkers with risk of chronic disease and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational



- studies. *Nutr Rev* [Internet]. 2017 Aug 1 [citado em 29 out. 2022];75(8):616-641. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28969363/>
8. MONTE, I. P. DO et al. Comparação entre quatro diferentes critérios de diagnóstico de síndrome metabólica em indivíduos do Arquipélago do Marajó (Pará, Brasil). *Revista da Associação Brasileira de Nutrição - RASBRAN* [Internet]. 2019 Set 5 [citado em 09 nov. 2022]; 10244(7):713-719. Disponível em: <https://www.rasbran.com.br/rasbran/article/view/1242/231>
9. Yamagata K, Yamori Y. Potential Effects of Soy Isoflavones on the Prevention of Metabolic Syndrome. *Molecules* [Internet]. 2021 Sep 27 [citado em 29 out. 2022]; 26(19):5863. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8512040/>
10. Xu H, Li X, Adams H, Kubena K, Guo S. Etiology of Metabolic Syndrome and Dietary Intervention. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2018 Dec 31 [citado em 29 out. 2022];20(1):128. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30602666/>
11. Toro-Funes N, Morales-Gutiérrez FJ, Veciana-Nogués MT, Vidal-Carou MC, Spencer JP, Rodriguez-Mateos A. The intracellular metabolism of isoflavones in endothelial cells. *Food Funct* [Internet]. 2015 Jan [citado em 29 out. 2022]; 6(1):98-108. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25410768/>
12. Gómez-Zorita S, González-Arceo M, Fernández-Quintela A, Eseberri I, Trepiana J, Portillo MP. Scientific Evidence Supporting the Beneficial Effects of Isoflavones on Human Health. *Nutrients* [Internet]. 2020 Dec 17 [citado em 29 out. 2022];12(12):3853. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33348600/>
13. Shrode RL, Cady N, Jensen SN, Borchering N, Mangalam AK. Isoflavone consumption reduces inflammation through modulation of phenylalanine and lipid



HIGEIA@
ISSN - 2525-5827

REVISTA CIENTÍFICA DAS FACULDADES
DE MEDICINA, ENFERMAGEM, ODONTOLOGIA,
VETERINÁRIA E EDUCAÇÃO FÍSICA.



metabolism. *Metabolomics* [Internet]. 2022 Oct 26 [citado em 29 out. 2022];18(11):84.

Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36289122/>

14. Alshehri MM, Sharifi-Rad J, Herrera-Bravo J, Jara EL, Salazar LA, Kregiel D, et al. Therapeutic Potential of Isoflavones with an Emphasis on Daidzein. *Oxidative medicine and cellular longevity* [Internet]. 2021 Jan 1 [citado em 29 out. 2022]; 2021:6331630. Disponível em: <https://europepmc.org/article/pmc/pmc8448605>