



Universidad
Zaragoza



Trabajo Fin de Grado

Aplicaciones de la genisteína en el tratamiento del
síndrome metabólico

Applications of genistein in the treatment of
metabolic syndrome

Autor/es

Pablo Oliver Carretero

Director/es

Dra. Matilde Desirée Pereboom Maicas

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza
Curso 2016-2017

RESUMEN

El síndrome metabólico es una patología muy prevalente en las consultas sanitarias de nuestro medio, en torno al 30% de la población adulta española entre 35 y 75 años la padece.

Actualmente los parámetros de diagnóstico del síndrome metabólico son: circunferencia de la cintura ampliada, niveles elevados de triglicéridos en sangre, presión arterial elevada ya sea sistólica o diastólica, glucosa en ayunas elevada y unos niveles bajos de HDL.

Hasta ahora todas estas alteraciones metabólicas se trataban de forma independiente, con esta revisión bibliográfica se estudia la utilidad de una isoflavona como es la genisteína, que puede tratar todos estos síntomas de forma conjunta y de esta manera y con un solo compuesto mejorar las manifestaciones del síndrome metabólico.

La genisteína es un fitoestrógeno presente en muchos productos naturales como la soja.

En el síndrome metabólico la genisteína ha demostrado disminuir la hiperglucemia, ya que incrementa los niveles de AMPc como segundo mensajero aumentando la liberación de la insulina y disminuye las hipertensiones moderadas. Esta isoflavona también es capaz de mejorar la dislipemia, aumentando las HDL y disminuyendo las LDL seguramente debido a su ligero efecto estrogénico. Por último regula la motilidad vascular.

Los ensayos clínicos recientes muestran mejorías significativas de las pacientes postmenopausicas con síndromes metabólicos leves.

Palabras clave: genisteína, síndrome metabólico, prevalencia, diabetes mellitus, hipertensión, dislipemia, colesterol.

SUMMARY

The metabolic síndrome is a very prevalent pathology in the medical consultations of our environment, about the 30% of the spanish adult population between 35-75 years old suffers from it.

Nowadays the diagnostic parameters of the metabolic are: increased waist circumference, elevated triglyceride levels in blood, high blood pressure, either systolic or diastolic, elevated fasting glucose along with low HDL levels.

All this metabolic alterations have been treated independently, with this review we study the utility of genistein, an isoflavone, which can treat all these symptoms together and in this way and with a single compound improve the manifestations of the metabolic syndrome

Genistein is a phytoestrogen present in many natural products such as soybean.

In the metabolic syndrome, genistein has been shown to decrease hyperglycemia, as it increases cAMP levels as a second messenger and increases the release of insulin. It also decreases moderate hypertension.

This isoflavone is also capable of improving dyslipidemia, increasing HDL and lowering LDLs due to its slight estrogenic effect. Finally, it regulates vascular motility.

Recent clinical trials show significant improvements in postmenopausal patients with mild metabolic syndromes.

Key words: genistein, metabolic síndrome, prevalence, diabetes mellitus, hypertension, dyslipemia, cholesterol

ABREVIATURAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

NHLBI: National Heart, Lung and Blood Institute

DM: Diabetes Mellitus

NHANES: the National Health and Nutrition Examination Survey

IMC: Índice de Masa Corporal

TSH: Tirotropina

TPX: peroxidasa tiroidea

ACTH: hormona adrenocorticotropa

AMPc: Adenosín monofosfato cíclico

NO: Óxido Nítrico

HDL: Lipoproteín de Alta Densidad

LDL: Lipoproteína de Baja Densidad

SM: Síndrome Metabólico

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 SÍNDROME METABÓLICO	1
1.1.1 DEFINICIÓN	1
1.1.2 PREVALENCIA	5
1.2 GENISTEÍNA	6
1.2.1 DEFINICION	6
1.2.2 EFECTO SOBRE LA ADIPOGÉNESIS Y OSTEOGÉNESIS	8
1.2.3 EFECTOS HORMONALES	9
1.2.4 EFECTO ANTIINFLAMATORIO	10
1.2.5 GENISTEÍNA Y CÁNCER	11
2.FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDR. METABÓLICO Y GENISTEÍNA.....	12
3.APLICACIONES DE LA GENISTEÍNA EN EL SÍNDROME METABÓLICO	15
3.1 EFECTOS HIPOTENSORES	15
3.2 EFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y OBESIDAD.....	20
3.3 EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA	25
3.4 EFECTO SOBRE LOS SOFOCOS.....	27
3.5 EFECTO SOBRE LA RESISTENCIA A LAS FRACTURAS	27
4.CONCLUSIÓN	29
5.BIBLIOGRAFÍA	30

1.INTRODUCCIÓN

1.1 SÍNDROME METABÓLICO

1.1.1 DEFINICIÓN

La elevada prevalencia del síndrome metabólico, que se estima a nivel mundial en un 25% de la población adulta y en España un 32% de los varones y 29% de las mujeres, hace que su tratamiento requiera un estudio extensivo. Actualmente se están tratando cada uno de sus posibles componentes: hipertensión, obesidad, diabetes, hiperlipemia... por separado y pocos fármacos lo tratan en todas sus manifestaciones simultáneamente, como lo hace la genisteína.

La actual definición del síndrome metabólico se basa en los parámetros definidos por Lam y LeRoith y debe incluir al menos 3 de los siguientes 5 factores (Lam y LeRoith, 2015):

- Circunferencia de la cintura ampliada, atendiendo a criterios específicos de cada población y país (88 mujeres, 102 varones OMS)
- Triglicéridos \geq 150 mg/dL
- HDL < 40 mg/dL en los hombres y < 50 mg/dL en las mujeres
- Presión arterial sistólica \geq 130 mm Hg o presión arterial diastólica \geq 85 mm Hg
- Glucosa en ayunas > 100 mg/dL

Recuerdo histórico:

En 1998 la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió por primera vez el concepto de Síndrome Metabólico, basado en estudios realizados por Alberti y Zimmet. Según esta definición, para que se considerase que una

persona tenía síndrome metabólico debía presentar intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus y/o resistencia a la insulina como primer requisito indispensable, y, unido a esto, al menos 2 de las siguientes 5 alteraciones (Alberti y Zimmet, 1998; Lam y cols., 2015):

- Hipertensión arterial con valores $>160/90$ mm Hg)
- Triglicéridos en plasma con cifras >150 mg/dL
- HDL con cifras inferiores 35 mg/dL en hombres y 39 mg/dL en mujeres
- Obesidad central definida por: IMC >30 Kg/m² ó ratio cintura/cadera >0.9 en hombres y >0.85 en mujeres
- Microalbuminuria.

En 1999, el Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina realizó la primera revisión de la definición del síndrome metabólico, cambiando el nombre de síndrome metabólico por el de síndrome de resistencia a la insulina, y excluyeron a los pacientes con diabetes por la dificultad de medir la resistencia a la insulina en este grupo, considerando niveles de insulina de sangre en ayunas, superiores al percentil 75 de la población (Balkau y Charles, 1999).

Diversos autores, como Alberti o Yusuf descubrieron que era más apropiado analizar la obesidad con la circunferencia de la cintura y no con el IMC, pues se ha demostrado que esta circunferencia ampliada se correlaciona mejor con el exceso de grasa visceral y la resistencia a la insulina, así como con la probabilidad de desarrollar diabetes mellitus tipo II y con enfermedades cardiovasculares (Alberti y cols. 2005) (Yusuf y cols. 2005).

Lin y colaboradores se plantearon estudiar si el síndrome metabólico tenía un componente genético-hereditario, para ello realizaron un estudio con 803 personas pertenecientes a 89 familias distintas, demostrando una heredabilidad del 24% en los diferentes parámetros que componen el síndrome metabólico. Esta herencia variaba, un 16% en la presión arterial sistólica y en un 60% para el colesterol-HDL (Lin y cols., 2005).

Alberti y cols publicaron que los adultos con síndrome metabólico ven multiplicado por 3 sus probabilidades de sufrir un infarto de miocardio o un ictus y que es 5 veces más probable que acaben desarrollando diabetes tipo 2 (Alberti y cols., 2009).

Los parámetros del síndrome metabólico son muy útiles para el diagnóstico y prevención del desarrollo de enfermedades cardiovasculares, pero también se utiliza la escala de Framingham con sus parámetros de factores de riesgo.

El estudio Framingham (Fig.1) consta de un análisis epidemiológico realizado por la National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI) en colaboración con la universidad de Boston. Es un estudio de cohortes prospectivo realizado en la localidad de Framingham, Massachusetts con 5209 pacientes adultos iniciado en 1948. En la actualidad el estudio sigue vigente analizando a la tercera generación de descendientes de los primeros voluntarios (Mahmood y cols. 2014).

Este estudio busca establecer los parámetros de riesgo cardiovascular y predecir la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular adverso, en los próximos 10 años de vida del paciente en función de los siguientes valores de:

- presión sistólica
- colesterol
- edad
- sexo
- hábito tabáquico.

Dado que es un estudio estadístico preventivo este riesgo siempre se debe ajustar en función de la zona donde vive el paciente.

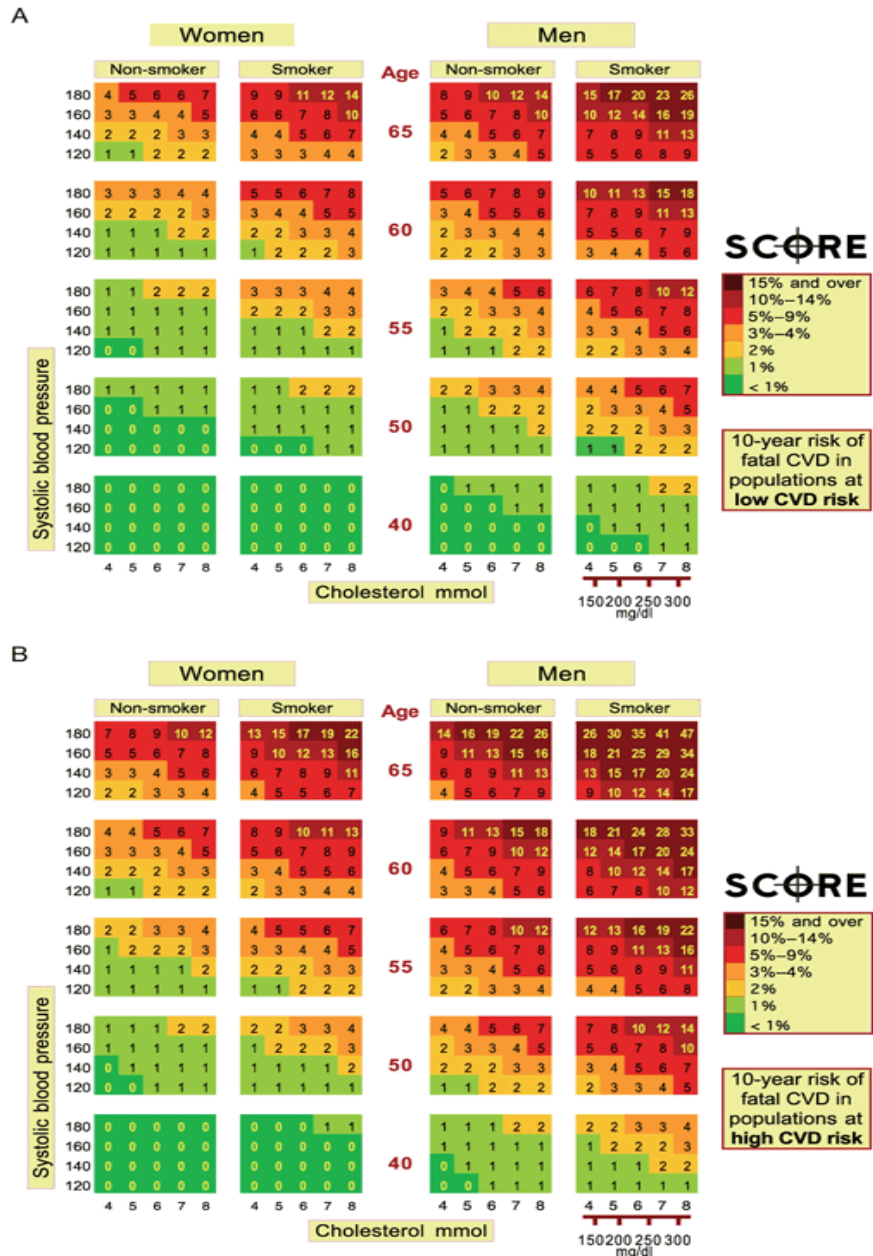


Fig. 1

En 2004 un estudio realizado por Stern comparó la capacidad predictiva del síndrome metabólico con la escala de Framingham para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares y la probabilidad de desarrollar diabetes, la escala Framingham demostró ser mejor predictor para ambas Stern y cols. 2015).

Wannamethee y colaboradores, compararon los parámetros del síndrome metabólico con los de escala Framingham para predecir infarto de miocardio, ictus y DM tipo 2 en hombres de mediana edad y encontraron que la escala

Framingham era más útil para predecir infarto de miocardio e ictus, sin embargo el síndrome metabólico era mejor predictor para DM tipo 2 (Wannamethee y cols. 2005). Cabe destacar que estos estudios fueron realizados en el año 2005, pero las últimas publicaciones realizadas por Pajunen (Pajunen y cols. 2010) y Lam y LeRoith para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, demuestran que es mejor predictor el síndrome metabólico que la escala de Framingham. (Lam y LeRoith, 2015).

1.1.2 PREVALENCIA

Según The National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) la prevalencia de síndrome metabólico ha descendido desde un 25.5% hasta un 22.9% entre los años 2000 y 2010 respectivamente, en estadounidenses adultos mayores de 20 años (Beltran-Sanchez y cols. 2013).

En España se realizó un estudio con 24.670 participantes de 10 comunidades autónomas, cuya población equivale aproximadamente al 70% de la población española con edad de 35 a 74 años. Se comprobó que 7.832 de las personas estudiadas padecían síndrome metabólico, con una prevalencia del 32% (IC95%, 29-35) en varones y del 29% (IC95%, 25-33) en mujeres. Fernández-Bergés demuestra también que con el paso de la edad aumenta la prevalencia de padecer síndrome metabólico (57 frente a 53 en varones, 60 frente a 51 en mujeres) (Fernández-Bergés y cols.2012).

En torno al 25% de la población adulta mundial se estima que padece de síndrome metabólico. (Lam y LeRoith, 2015).

1.2 GENISTEÍNA

1.2.1 DEFINICION

La genisteína es un fitoestrógeno, descubierto en 1899 por Perkin y Newbury. Los fitoestrógenos se dividen, a su vez, en tres grandes familias: lignanos, cumestanos e isoflavonas. Del grupo de las isoflavonas hay dos que destacan, la daidzeína y la genisteína. Estos compuestos pueden encontrarse en gran variedad de alimentos como legumbres u hortalizas, pero la principal fuente natural de isoflavonas serían los granos de soja (*Fig. 2*)



Fig. 2

Se trata de una isoflavona formada por dos anillos de benceno unidos con un anillo de pirano heterocíclico. Los anillos fenoles C4 y C7 de la genisteína presentan una estructura y funcionalidad similar a los grupos $-OH$ del 17β -estradiol. Esta similitud es la razón de que la genisteína compita con el 17β -estradiol en la unión a los receptores. (Szkudelska y cols. 2007)(*Fig.3*)

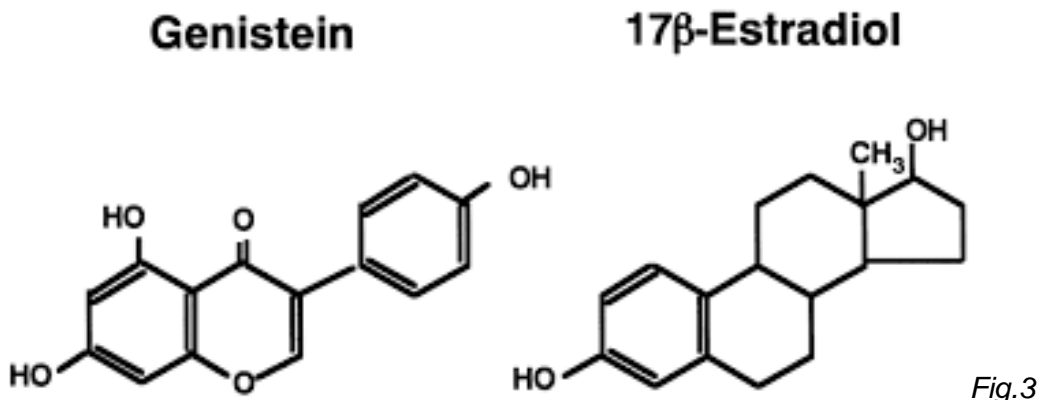


Fig.3

Para que una molécula pueda unirse a los receptores estrogénicos debe presentar unas características específicas, tales como la presencia de un anillo aromático, grupos hidroxilo y presentar un carácter hidrofóbico. De los dos tipos de receptores estrogénicos, el alfa y el beta, la genisteína presenta una afinidad por el receptor tipo alfa del 4% y beta del 36% sobre el 100% de afinidad que presentaría el 17 β -estradiol (Kinjo y cols. 2004) La genisteína es metabolizada, tras su ingestión, en dihidrogenisteína y 6-hidroxi-O (Nagaraju y cols. 2013). Para ser absorbida en el intestino delgado debe sufrir primero una catalización a manos de la microflora bacteriana del intestino o de la lactasa-floricina hidroxilasa.

Es eliminada por las heces y la orina en forma de metabolitos como la dihidrogenisteína o trihidroxibenzeno (Sureda y cols, 2017)

Estudios in vitro han demostrado que actúa de forma directa sobre las células- β pancreáticas estimulando la secreción de insulina.

Liu y colaboradores realizaron un meta-análisis donde buscaban analizar los efectos de la genisteína sobre el control del nivel de glucosa y la sensibilidad a la insulina. Para ello analizaron 7 ensayos clínicos aleatorizados con un total de 670 participantes. Este meta-análisis demostró que la genisteína disminuye los niveles de glucosa en sangre en ayunas hasta un 6.35 mg/dL comparado con el placebo. Para comprobar si los efectos de la genisteína eran dependientes del tiempo de exposición analizaron tres estudios diferentes, en los que se observó que, efectivamente, los niveles de glucosa en ayunas sufrían mayores descensos a mayor tiempo de tratamiento. La reducción de los niveles de glucosa provocadas por la genisteína comparada con placebo fueron estadísticamente significativos en aquellos sujetos con un IMC<30 kg/m², por el contrario no se encontraron diferencias relevantes en aquellos cuyo IMC era superior a dicho valor. (Liu y cols. 2016).

También ha demostrado mejorar el control glucémico y la función de la célula- β pancreática en ratones. La genisteína ejerce un efecto hipoglucémico en los ratones diabéticos estudiados, además de incrementar el número de

células- β pancreáticas por islote, mejorar la supervivencia de dichas células y ayudar a su preservación (Nagaraju y cols. 2013)

La genisteína disminuye tanto el apetito como la grasa corporal, también disminuye la acumulación de lípidos en los adipocitos contrarrestando la acción antilipídica de la insulina. Además la genisteína puede reducir la secreción de leptina, hecho que fue demostrado en un estudio realizado por Szkudelski y colaboradores al analizar los valores de leptina en sangre de ratas que habían sido sometidas a una dieta rica en genisteína (Szkudelski y cols. 2005).

La genisteína también se ha relacionado con una reducción de la obesidad adulta como resultado de sus acciones estrogénicas sobre la lipogénesis y la diferenciación de los adipocitos a través del receptor estrogénico B. (Nagaraju y cols. 2013)

1.2.2 EFECTO SOBRE LA ADIPOGÉNESIS Y OSTEOGÉNESIS

Experimentos realizados con células de médula ósea de ratón y células osteoprogenitoras han demostrado que el 17 β -Estradiol a través de los receptores estrogénicos regula dos genes clave tanto para la osteogénesis como para la adipogénesis: el gen que codifica el factor de unión al núcleo α -1 (Cbfa-1) y el que codifica el PPARc2. La estimulación por parte del 17 β -Estradiol de la osteogénesis y la inhibición de la adipogénesis podría explicar el hecho de que el déficit de estrógenos, como el ocurrido durante la menopausia, disminuye la masa de hueso y aumenta la cantidad de tejido adiposo. Los resultados muestran que de 0.1 a 10 μ M la genisteína estimula la osteogénesis con un efecto máximo en los 10 μ M, por el contrario, concentraciones de 25-50 μ M provocarían el efecto contrario, inhibiendo la osteogénesis. En cuanto a la adipogénesis, es estimulada a concentraciones de 0.1 a 1 μ M, mientras que concentraciones de 10 a 50 μ M la inhiben. Estos hechos indican, que en torno a unas concentraciones de 10 μ M el efecto de la genisteína vira de estrogénico a antiestrogénico, este efecto parece ocurrir debido a una activación directa del PPARc2 provocada por una disminución de

la actividad transcripcional, mediada por los receptores estrogénicos, y de la osteogénesis (Ørgaard y Jensen, 2008)

1.2.3 EFECTOS HORMONALES

Hormonas tiroideas: el bocio provocado en situaciones de deficiencia de yodo parece ser potenciado por la ingesta de soja. En muchos casos la concentración de hormona tiroidea en sangre no varía pero el bocio se acompaña de un aumento en los niveles de tirotropina (TSH). La genisteína parece ser el principal causante de este efecto bociógeno de la soja, la razón de esto sería la inhibición de la actividad de la peroxidasa tiroidea (TPX). La TPX cataliza la yodación de la tiroglobulina y la oxidación de la diyodotironina dando como resultado la formación de tiroxina (T4), la genisteína es capaz de restringir ambos procesos. El mecanismo de inhibición de la enzima dependerá de la presencia o ausencia de yodo. La capacidad de la genisteína de afectar a la función tiroidea está conectada a una alta acumulación de este fitoestrógeno en la glándula, tras 20 semanas de dieta rica en genisteína en ratas, se demostró que la concentración del fitoestrógeno en la glándula tiroidea era considerablemente mayor a la de la sangre. En estos mismos animales la actividad de la PTX estaba fuertemente disminuida mientras que los niveles plasmáticos de TSH permanecían en rango. (Szkudelska y Nogowski. 2007)

Cortisol y hormona adrenocorticotropa (ACTH): la función de la corteza suprarrenal también se ve afectada por la genisteína, de esta forma, a concentraciones de 0.4-40 μ M de genisteína se observó una inhibición de la estimulación de la ACTH para la producción de cortisol en cultivos celulares. La razón de esto es que la genisteína es un inhibidor competitivo de la 3 β -hidroxisteroide deshidrogenasa y del citocromo P450 21-hidroxilasa. En estudios in vivo se observó que la administración de genisteína causaba un aumento considerable en el peso de la glándula suprarrenal y bajaba las concentraciones séricas de cortisol (Szkudelska y Nogowski. 2007).

Leptina: promueve la reducción de la ingesta energética provocando una señal de saciedad en el cerebro, a nivel del hipotálamo, además de ello favorece la lipólisis en el tejido adiposo. Se encuentra elevada en la obesidad, no sólo por el aumento del tejido graso sino también por una cierta resistencia periférica a esta hormona. La genisteína afecta a los niveles séricos de leptina disminuyéndolos. La administración de genisteína diaria a ratas provocó un descenso en los niveles séricos de leptina, este efecto se atribuyó a una acción directa sobre el tejido adiposo, lo que se demostró al estudiar cultivos de adipocitos de ratas y observar que, cuando se exponían a la genisteína, liberaban menos leptina que el control (Szkudelska y Nogowski. 2007).

1.2.4 EFECTO ANTIINFLAMATORIO

Hay muchos estudios que tratan los efectos antiinflamatorios con genisteína

Los estados inflamatorios crónicos, como la enfermedad celíaca o la esofagitis por reflujo, alteran la homeostasis celular y han sido relacionados con el desarrollo de algunos tipos de cáncer. Las células inflamatorias como los macrófagos, mastocitos o natural killer desempeñan un papel importante en las lesiones precancerosas y cancerosas al mediar en mecanismos que favorecen la proliferación de tumores como la angiogénesis o la remodelación tisular (Nagaraju y cols. 2013)

La genisteína también ha demostrado inhibir la producción de Prostaglandina E2 y ciclooxygenasa 2, dos moléculas que juegan un rol importante en el mecanismo de inflamación.

La genisteína ha demostrado tener propiedades antiinflamatorias. Castro y colaboradores evaluaron los efectos del 7-O-tetradecanoil genisteína (un análogo más lipofílico de la misma) en la encefalomiелitis, demostraron pacientes que tomaban genisteína presentaban niveles más bajos de interleucina IL-17 e IL-6.

En el asma, otra enfermedad inflamatoria, la genisteína redujo los niveles de citoquinas Th2 e incremento las del tipo Th1 lo que llevó a una disminución de la inflamación de la vía aérea (Nagaraju y cols. 2013)

1.2.5 GENISTEÍNA Y CÁNCER

La genisteína induce apoptosis en varias líneas celulares de carcinoma mamario, carcinoma no microcítico de pulmón, pancreático o escamoso de cabeza y cuello. (Nagaraju y cols. 2013; Banerjee y cols. 2008). Los mecanismos por los que la genisteína induce la apoptosis son:

- disminución de la expresión de las proteínas Bcl-2
- aumento de la expresión de Bax
- activación de las caspasas

La genisteína ha demostrado ser un compuesto capaz de impedir el crecimiento de células cancerosas. Varios estudios in vivo han descrito este efecto anticancerígeno de la genisteína. En un estudio se demostró que una dieta rica en soja inhibía el crecimiento de los adenocarcinomas de próstata, la proliferación celular y la angiogénesis en ratones. (Landstrom y cols. 1998). También reduce el peso tumoral hasta en un 50 %, debido, principalmente, a la inducción de la apoptosis celular y a la inhibición de la angiogénesis.

Uno de los efectos anticancerígenos de la genisteína se debe a la detención que provoca en el ciclo celular gracias a la interacción con factores reguladores clave. Si bien el mecanismo exacto de este efecto es desconocido parece ser que actúa sobre la fase G2/M del ciclo celular. La genisteína disminuye los niveles de la enzima ciclina B1, en las células tumorales del cáncer de mama impidiendo que pasen del punto de control G2/M. (Nagaraju y cols. 2013)

También ha demostrado efectos protectores en los tratamientos prolongados con psoralenos, fármacos que se asocian a un riesgo aumentado de carcinoma escamoso y melanoma maligno. (Nagaraju y cols. 2013)

2. FISIOPATOLOGÍA DEL SINDR. METABÓLICO Y GENISTEÍNA

Dado que en el síndrome metabólico se contemplan los parámetros de hiperglucemia, hipertensión, hiperlipidemia.. voy a hacer una breve descripción mediante una revisión bibliográfica de la fisiopatología de todos estos signos en relación con la genisteína.

Hiperglucemia: En individuos sanos la célula- β pancreática libera insulina como respuesta al aumento de los niveles de glucosa en sangre y los reduce suprimiendo la producción de glucosa a nivel hepático, conocida como gluconeogénesis, e introduciendo glucosa libre en los tejidos muscular y adiposo. Además de esto, la insulina inhibe la lipólisis en el tejido adiposo actuando sobre la hormona lipasa, promueve la adipogénesis y la diferenciación del tejido adiposo estimulando el receptor nuclear PPAR γ . (Lam y LeRoith, 2015).

A nivel celular, la insulina se une al receptor insulínico, que se trata de un hetero-tetramero perteneciente a la familia de los receptores celulares tirosin-quinasa.

Uno de los objetivos de la insulina es el factor de transcripción FOXO1 que inhibe la transcripción de PPAR γ . En condiciones de insulinoresistencia el aumento de FOXO1 provoca hiperglucemia activando la gluconeogénesis y suprimiendo la proliferación de las células β y la adipogénesis. (Kousteni, 2012).

Szkudelska ha demostrado que la genisteína afecta a la función endocrina del páncreas a través de numerosos estudios. La incubación de islotes pancreáticos procedentes de ratas en medios ricos en genisteína aumentó el nivel de insulina inducida por la glucosa. El efecto de 10-100 μM de genisteína en la liberación de la hormona era dependiente de la concentración tras una hora de incubación. El efecto potenciador de la genisteína sobre la liberación de insulina aumentó durante los dos primeros días, a partir de ese momento la secreción de hormona disminuyó, pero siguió siendo mayor que en los islotes cultivados en medios sin genisteína. Este incremento en la secreción de insulina provocado por la genisteína ocurrió a pesar de una disminución de los niveles de Ca intracelular (hecho que, normalmente, restringe la secreción hormonal). (Szkudelska y Nogowski. 2007)

El efecto de la genisteína sobre la insulina se explicaría por el aumento que ésta provoca en los niveles de AMPc intracelular (segundo mensajero que interviene en la producción de insulina), este aumento de AMPc ocurre debido a la activación de la hormona adenilato ciclasa (Liu y cols. 2006)

Hipertensión: la insulina, a través de la enzima óxido nítrico sintetasa estimula la producción de óxido nítrico, un potente vasodilatador. En personas con una sensibilidad normal a la insulina, tras la ingesta de alimentos, se producirá una liberación de insulina desde el hígado y un aumento del óxido nítrico (NO). En casos de resistencia a la insulina, la vía de activación del óxido nítrico se encuentra dañada provocando niveles bajos de NO y, como consecuencia, vasoconstricción. En situaciones de resistencia a la insulina también se encuentran elevadas citoquinas inflamatorias, bajos niveles de adiponectina y se disminuye la sensibilidad a la leptina; todas estas alteraciones conllevan un descenso en los niveles de NO y, por tanto, un aumento de la tensión arterial (Muniyappa y cols. 2008).

El objetivo principal de la genisteína es un aumento de la producción de óxido nítrico, sin embargo, este efecto parece ser multifactorial. Debido a sus

efectos antioxidantes también puede aumentar la vida media del óxido nítrico mediante la desactivación directa de las especies reactivas del oxígeno y aumentando la expresión de las enzimas antioxidantes. También se ha demostrado que las isoflavonas inhiben la actividad tirosin-quinasa. Esta capacidad inhibitoria está asociada a la reducción de las contracciones vasculares inducidas por la angiotensina II y otros mediadores, además de esto, la genisteína es capaz de inhibir la contracción vascular actuando sobre los canales de calcio del músculo liso vascular (Sureda y cols, 2017)

La interacción de la genisteína con los receptores estrogénicos juega un papel central en su modulación de la función cardiovascular. Influye en la expresión de proteínas implicadas en la regulación del tono vascular como la enzima de conversión de endotelina-1, endotelinas, la enzima convertidora de angiotensina o la sintetasa endotelial de óxido nítrico. También reduce la expresión de los receptores vasculares de factores de crecimiento 1 y 2, que se encuentran regulados por la LDL oxidada, esto podría jugar un papel en los efectos antiangiogénicos de la genisteína.

Esta isoflavona también es capaz de suprimir la expresión de la subunidad p22phox NADPH y del receptor de la angiotensina II tipo 1 gracias a la inhibición que produce sobre la vía de señalización del PPAR γ , dando como resultado un descenso en los niveles del anión superóxido y de la formación de peroxinitritos, moléculas capaces de provocar disfunción endotelial (Sureda y cols, 2017)

Dislipemia: en el síndrome metabólico, el perfil lipídico responde a unos niveles bajos de HDL y triglicéridos elevados. En los casos de resistencia a la insulina hay un aumento de los ácidos grasos libres debido a una pérdida de inhibición de la hormona lipasa sobre la lipólisis en el tejido adiposo. De igual manera, la función de la lipoproteína lipasa endotelial se encuentra alterada, llevando también, a un aumento de los niveles de ácidos grasos libres. A nivel hepático, la insulina provoca un aumento de la producción tanto de triglicéridos como de VLDL, además de esteatosis hepática. (Boden, 2008).

Son varios los mecanismos a través de los cuales la genisteína es capaz de afectar a los niveles de lípidos sanguíneos. Es capaz de regular los genes

implicados en el metabolismo del colesterol, provocando un aumento en la expresión del receptor LDL hepático, la unión a los receptores estrogénicos provoca una inhibición de la lipogénesis y como consecuencia habrá menos LDL circulante (Tang y cols. 2015)

3. APLICACIONES DE LA GENISTEÍNA EN EL SÍNDROME METABÓLICO

3.1 EFECTOS HIPOTENSORES

El tono vascular del músculo liso depende del equilibrio entre las moléculas vasodilatadoras y las vasoconstrictoras. Varios estudios actuales demuestran que ciertas isoflavonas, siendo la genisteína una de ellas, pueden disminuir la resistencia vascular y la hipertensión potenciando los efectos vasodilatadores, inhibiendo los vasoconstrictores o gracias a una combinación de las dos.

Nevala y colaboradores realizaron un estudio con ratas que ya eran hipertensas antes de iniciar el estudio para evaluar los efectos de la genisteína como hipotensor. Para ello, dividieron el total de 48 ratas en tres grupos de 16 cada uno (8 machos y 8 hembras), al primer grupo se le dio una dieta estándar, sin suplementos, al grupo 2 se le administró un suplemento a base de caseína, el tercer grupo fue quien recibió 20g de suplemento de proteína de soja. (Nevala y cols. 1999).

Después de las 5 semanas que duro el experimento se analizaron los valores de la presión sistólica de las ratas de cada uno de los tres grupos. La presión sistólica descendió ligeramente (aunque no significativamente, $p=0,19$) en las ratas hembra del grupo con soja comparado con el grupo caseína. En cuanto a los machos si se observó un descenso estadísticamente significativo ($p<00.5$) en el grupo de soja en comparación con el grupo de caseína. No se hallaron diferencias estadísticamente relevantes entre los valores de presión arterial sistólica entre las ratas hembras y las macho. Tanto el suplemento de

soja como el de caseína indujeron una hipertrofia renal tanto en los machos como en las hembras en comparación con el primer grupo que sólo recibía una dieta estándar.

La dieta basada en soja atenúa el desarrollo de hipertensión tanto en machos como en hembras comparada con una dieta suplementada con caseína. (Nevala y cols. 1999).

El mismo grupo estudio los efectos de la genisteína sobre la arteria renal en ratas ovariectomizadas, para ello dividieron las 64 ratas incluidas en el experimento en 8 grupos a los que se les pautó lo siguiente (Nevala y cols. 2002):

- Dimetilsulfóxido a dosis de 1mg/kg
- 17 β -estradiol 25 μ g/kg de peso
- Genisteína a dosis bajas 2.5mg/kg
- Genisteína a dosis altas 25mg/kg

Cada uno de estos grupos fue dividido en dos subgrupo según si recibieron el tratamiento durante 2 días o 2 semanas, dando así los 8 grupos definitivos.

Tras las dos semanas de tratamiento el peso corporal se redujo significativamente tanto en el grupo con estradiol como en de genisteína a dosis altas comparada con el control. En estos dos mismo grupos, tras las 2 semanas de tratamiento, no se observaron cambios relevantes en la presión sanguínea comparados con el control.

Las contracciones inducidas en la arteria renal por angiotensina II, noradrenalina y endotelina-1 disminuyeron en las ratas que recibieron genisteína a dosis bajas durante dos días. La contracción inducida por angiotensina II fue menor en el grupo con genisteína a dosis bajas en comparación con las dosis altas. Por el contrario, en los grupos tratados durante dos semanas no se observan diferencias estadísticamente significativas si se comparan con el grupo control

La genisteína también demostró mejorar la respuesta hipotensora a la bradiquinina e inhibe la actividad de la enzima convertidora de angiotensina en plasma tanto in vivo como in vitro (Nevala y cols. 2002).

Un estudio realizado por Rodrigo y colaboradores fue el primero en demostrar, gracias a la tecnología de los microarrays y PCR la inhibición por la

genisteína de los genes de la enzima convertidora de endotelina-1. Esta enzima cataliza la conversión de la pro-endotelina en endotelina-1, un potente vasoconstrictor que puede relacionarse de forma directa con la hipertensión. En este estudio se demostró que el tratamiento con 1mg/kg de peso durante 4 días de genisteína inhibía la expresión de la enzima convertidora de endotelina-1 (Rodrigo y cols. 2003)

Varios estudios en ratas demostraron que la suplementación dietética de soja protegía contra el desarrollo de hipertensión inducida por NaCl. La toma prolongada de genisteína no sólo es capaz de reducir los valores de la presión sistólica, sino que es capaz de reducir la disfunción endotelial y mejorar la relajación vascular de la aorta como respuesta a la acetilcolina. Esta respuesta estaba relacionada con el aumento de la actividad de la enzima sintetasa de óxido nítrico y el descenso de los niveles de los radicales libres de oxígeno.

Sin embargo no se hallaron efectos significantes en los animales normotensos (Sureda y cols, 2017). En otro estudio con ratones normotensos no se encontraron efectos en los ratones macho, sin embargo en las ratones hembra si se observó una reducción significativa en la presión sanguínea. Según los autores estas diferencias según el sexo podrían reflejar la protección que proporcionan los estrógenos en premenopáusicas.

La transformación de fibroblastos a miofibroblastos aumenta la capacidad celular de producir componentes que forman parte de la matriz extracelular y que juegan un papel importante en la fibrosis cardíaca. El tratamiento con genisteína inhibe en gran medida esta transformación del fibroblasto mediada por TGF β 1 y, por tanto, puede asociarse con una reducción en la progresión de la fibrosis. (Sureda y cols, 2017).

Varios autores han investigado los efectos protectores de la genisteína en la hipertensión pulmonar. La hipertensión pulmonar arterial implica unos valores altos de presión en los pulmones, un remodelado vascular e hipertrofia del ventrículo derecho.

Homma y su equipo realizaron un de estos estudios con ratas, para ello dividieron los animales en cuatro grupos. Se estudiaron los efectos del tratamiento con genisteína en ratas que presentaban hipertensión pulmonar inducida por monocrotalina. Como resultados se obtuvieron una importante reducción en los valores de presión sanguínea en los pulmones y una atenuación de la hipertrofia del ventrículo derecho y del remodelado vascular. (Sureda y cols, 2017). El mecanismo de estos efectos parece ser la restauración de los niveles normales de la enzima sintetasa de NO previamente bajos por la acción de la monocrotalina. El tratamiento con 1mg/kg por día durante 10 días iniciado 21 después de la instauración de la hipertensión mejoró notablemente la función cardíaca y pulmonar.

En otro estudio se evaluó el papel protector de la genisteína contra la hipoxia crónica producida por la hipertensión pulmonar. Una dosis de 60 mg/kg de peso durante 21 días previno de la vasoconstricción y la remodelación estructural inducida por las condiciones de hipoxia a través de la restauración de las señalizaciones mediadas por NO y la mejora de la señalización en el sistema de receptores de la eritropoyetina (Kuriyama y cols. 2014).

En un estudio con hombres y mujeres con hipertensión leve-moderada se demostró un modesto aunque significativo efecto hipotensor después del consumo de leche de soja diariamente durante 3 meses (Rivas y cols. 2002). En otro estudio con voluntarios sanos y normotensos (hombres y mujeres entre 50 y 76 años) tras tres meses de tratamiento con suplementos de soja diarios no solo se redujo los valores de presión sanguínea, sino que se mejoró el perfil lipídico.

Otros muchos estudios no hallaron respuesta hipotensiva al tratamiento con isoflavonas ni en pacientes normotensos ni hipertensos, aunque si se demostraron efectos cardioprotectores en alguno de estos estudios, describiendo una mejora de la complianza arterial y de los perfiles lipídicos e insulínico. En otro estudio con mujeres y hombres previamente sanos entre 45 y 75 años disminuyó la rigidez arterial y la resistencia vascular total tras un suplemento dietético con genisteína extraída del trébol rojo, en este estudio,

por el contrario, no se halló efecto alguno sobre la presión sanguínea. (Sureda y cols, 2017).

De forma similar, otros estudios basados en productos procedentes de la soja, centrados principalmente en la genisteína, sí que hallaron efectos positivos sobre la función vascular, pudiendo asociarse a una prevención de la hipertensión, sin embargo una vez que ésta está establecida no se hallaron efectos claros sobre su eficacia hipotensora(Sureda y cols, 2017).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, la genisteína, en dosis de 54mg/día durante 6 meses, mejoró la vasodilatación en mujeres postmenopáusicas sin patología de base. Según los autores este efecto podría deberse a un incremento del ratio Óxido Nítrico/ endotelina, dado que los niveles de nitritos y nitratos estaban aumentados tras el tratamiento mientras que los de endotelina-1 se encontraban disminuidos.

Irace y colaboradores estudiaron los efectos de 54mg/día de genisteína durante 6 meses en un grupo de mujeres postmenopáusicas que padecían síndrome metabólico, los criterios de inclusión en este estudio fueron los siguientes:

- Inicio de la menopausia al menos 12 meses antes de la fecha del estudio
- Niveles de la hormona folículo-estimulante > 50 UI/L
- Niveles séricos de beta. Estradiol <27 pg/mL
- Edad comprendida entre 49-67 años
- Presencia de síndrome metabólico con tratamiento estable en los últimos 6 meses

Fueron excluidas del estudio pacientes con menopausia debida a razones quirúrgicas o con enfermedades sistémicas importantes que pudiesen causar confusión en los resultados.

Este tratamiento mejoró la vasodilatación mediada por el flujo, el grupo de mujeres en tratamiento con genisteína mejoró la dilatación de sus vasos en un

5,5%, mientras que esta mejora en el grupo placebo se redujo a un 2,2% así como los niveles de adiponectina en sangre a la vez que disminuía los de colesterol, triglicéridos y homocisteína. (Irace y cols. 2013)

Varios estudios han investigado los beneficios de la genisteína contra la hipertensión, sin embargo, no hay evidencia clara de que una dieta rica en soja sea capaz de reducir los valores de presión arterial en seres humanos hipertensos dado que solo una parte de estos estudios con isoflavonas de la soja hallaron efectos hipotensores derivados de su ingesta.

3.2 EFECTOS SOBRE LOS NIVELES DE COLESTEROL Y OBESIDAD

Las dietas ricas en grasas aumentan los niveles de lípidos en el torrente sanguíneo así como en el tejido adiposo o en el hígado ya que es el primer órgano en la regulación de su metabolismo. La mayoría de los ácidos grasos y del colesterol de la dieta son procesados en este órgano antes de que lleguen a cualquier otro tejido. Un estudio investigó los cambios en los perfiles transcripcionales hepáticos en ratones con una dieta rica en grasas, a una parte de ellos se les administró también genisteína. El grupo alimentado con genisteína además de la dieta rica en grasas ganó un 55% menos de peso corporal comparado con el grupo alimentado únicamente con una dieta rica en grasas; 80 de las 97 alteraciones transcripcionales presentes en los genes de los hepatocitos se normalizaron gracias a la suplementación de genisteína. Los genes que se expresaron con más diferencias entre los grupos con suplementación de genisteína y el que no fueron precisamente los genes implicados en el metabolismo (Ørgaard y Jensen 2008).

De los 29 genes, relacionados con el metabolismo, alterados por una dieta rica en lípidos, la expresión de 21 se normalizó tras el suplemento de genisteína. Este resultado sugiere que el efecto hipolipemiante de la genisteína podría deberse en parte a la regulación y sobreexpresión de los genes implicados en el catabolismo de los ácidos grasos por el hígado (Ørgaard y Jensen 2008).

Nevala y su equipo realizaron un estudio para comprobar la eficacia de la genisteína en la hipertensión, aunque también analizaron los valores de colesterol y observaron que la suplementación con proteína de soja disminuye los niveles séricos de colesterol total tanto en ratas macho como en hembras, los niveles de HDL disminuyeron únicamente en hembras. Los valores de colesterol total, HDL y triglicéridos fueron todos superiores en las ratas hembra en comparación con los machos (Nevala y cols. 1999).

Kirk y colaboradores realizaron un estudio en el que demostraron la capacidad de las isoflavonas de bajar los niveles plasmáticos de colesterol y que este efecto podría deberse a un aumento de la actividad del receptor LDL. (Kirk y cols. 1998).

A pesar de que muchos experimentos antiguos con roedores han demostrado que las isoflavonas por sí solas son capaces de disminuir los niveles de lípidos tanto en plasma como en hígado, publicaciones más recientes han descrito que los descensos de lípidos en hígado y plasma ocurren sólo si las isoflavonas forman parte de una dieta con proteínas de soja disminuyendo los niveles séricos de colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina en ratones. Experimentos con hepatocitos HepG2 sugieren que los efectos de las proteínas de soja sin isoflavonas son debidos a la inducción de la actividad del receptor del LDL. Estas afirmaciones podrían entrar en conflicto con la discusión previa de que tanto la genisteína como la dazdeína podían ser responsables del aumento de la actividad de los receptores LDL demostrada en los estudios de Kirk. Cabe resaltar, sin embargo, que el grupo de Kirk obtuvo sus resultados en presencia de proteínas de soja, por lo que sus resultados podrían deberse a un efecto sinérgico de las isoflavonas y las proteínas de soja. Esta hipótesis se confirmó en un estudio con ratones macho obesos, donde se demostró que el mecanismo hipocolesterolémico es causado por la cooperación de las isoflavonas con las proteínas de soja, que disminuyen las concentraciones hepáticas de lípidos (Ørgaard y Jensen 2008).

Li y colaboradores publican en 2016 un metaanálisis para saber si la genisteína era eficaz como tratamiento para disminuir los niveles de colesterol-

LDL y homocisteína en sangre. Los niveles de homocisteína son significativamente superiores en mujeres postmenopáusicas. Los niveles elevados en sangre contribuyen a la patogenia de los episodios isquémicos al causar aterogénesis debido al daño que provoca sobre el endotelio y a las alteraciones en la coagulación, es por esto que la homocisteína se puede considerar un factor de riesgo de infarto de miocardio independiente en mujeres postmenopáusicas.

En este metaanálisis fueron incluidos finalmente 8 artículos publicados entre 2002 y 2013 y constaban, como mínimo, con una muestra de 20 pacientes. Todas las pacientes fueron mujeres postmenopáusicas a las que se dio un tratamiento con genisteína o placebo entre 6 y 36 meses.

Tras analizar todos los datos se comprobó que la genisteína era más eficaz reduciendo los niveles de homocisteína que el placebo; este resultado concuerda con otros previamente publicados en el que los niveles plasmáticos de homocisteína se veían reducidos tras un tratamiento con isoflavonas de la soja. Solo uno de los artículos incluidos en el metaanálisis no encontró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo placebo y el grupo con genisteína.

En cuanto al colesterol, la genisteína aumentó de forma importante los niveles de HDL, sin embargo los descensos en los niveles de LDL, colesterol total y triglicéridos no fueron significativos. En uno de los subgrupos se comprobó que la genisteína si era capaz de mejorar el perfil lipídico en quienes padecían síndrome metabólico con respecto a quienes no. Estos efectos positivos en mujeres con síndrome metabólico se correlacionan con la evidencia publicada en estudios con animales en quienes si se ha visto una capacidad para mejorar los niveles de colesterol. Debido a estas diferencias en un futuro se deberían estudiar de forma separada los efectos de la genisteína en mujeres postmenopáusicas que padecen síndrome metabólico de las que no. El mecanismo por el que la genisteína afecta de forma diferente a los perfiles lipídicos de quienes padecen síndrome metabólico en comparación con quienes no permanece sin aclarar. En todos los sujetos incluidos en este

metaanálisis los sujetos con síndrome metabólico presentaban un IMC > 30 kg/m² mientras que en todas las mujeres sanas era inferior a 30. Debido a esto se ha sugerido que los efectos de la genisteína no sólo variarían en función de la presencia o ausencia de síndrome metabólico sino que el sobrepeso/normopeso también puede influir. Se trata, de todas formas, de una propuesta sobre la que se deberá investigar el futuro. (Li y cols. 2016)

En un estudio realizado por Naaz y su equipo se probó la influencia de la genisteína en la formación de depósitos de grasa en ratas ooforectomizadas y se demostró el efecto antiobesidad de este fitoestrógeno. La administración subcutánea de genisteína durante 28 días de 8-80 mg de genisteína produjo una disminución del 36 y 47% respectivamente del tejido adiposo en comparación con el grupo control.

En otra parte del estudio dividieron a las ratas en 5 grupos y se les pauto un suplemento de 0, 300, 500, 1000 o 1500 partes por millón de genisteína. Al analizar los resultados observaron un descenso del 37%, 40% y 57% del peso del tejido adiposo en los grupos con 500, 1000 y 1500 partes por millón de genisteína respectivamente comparado con el grupo control al que se le administraba dimetilsulfóxido.

Estos resultados demostraron que las inyecciones de genisteína provocan una disminución del tejido adiposo dosis-dependiente en ratas ooforectomizadas. En estudios previos se evidenció que la genisteína disminuye la lipogénesis inducida por insulina tanto en los adipocitos como en las líneas celulares de preadipocitos. Unido a esto, la genisteína produce un aumento de la lipólisis mediada por epinefrina. Los resultados de este estudio indican que el efecto inhibitor de la genisteína sobre el tejido adiposo concuerda con el efecto visto in vitro sobre los adipocitos y preadipocitos. La magnitud del efecto antilipogénico sobre el tejido adiposo fue similar en los tres niveles estudiados, grasa inguinal, perirrenal y parametrial. Las inyecciones de genisteína subcutánea también produjeron un descenso en el peso corporal, aunque este hecho no adquirió significancia estadística

También observaron una reducción en la expresión del gen de la lipoproteína lipasa, este efecto contribuyó a reducir la asimilación de lípidos por parte de los adipocitos (Naaz y cols. 2003).

En otro estudio se demostró que la proteína de soja añadida a la dieta de los ratones reduce los niveles de triglicéridos en sangre e hígado en comparación con aquellos animales que consumían una dieta basada en caseína. La administración de genisteína oral (5mg/Kg de peso durante 3 días) produjo, a corto plazo, un descenso en el contenido en triglicéridos en el musculo esquelético mientras que los niveles de triglicéridos en sangre e hígado permanecían inalterados, este hecho fue encontrado en varios estudios lo que indica que los triglicéridos presentes en el músculo son particularmente sensibles a la acción de la genisteína. Los experimentos in vitro con muestras de hígado procedentes de ratas muestran la posibilidad de influencia directa de la genisteína sobre el metabolismo lipídico en el hígado. La administración de genisteína provocó un descenso considerable en la lipogénesis hepática, simultáneamente los ácidos grasos libres en plasma aumentaron sugiriendo un efecto lipolítico de la genisteína. Los beneficios antiaterogénicos de las isoflavonas se deben, en gran parte, a su capacidad para disminuir los niveles de colesterol. En un estudio con macacos Rhesus, machos y hembras, alimentados con soja, la concentración de colesterol total, LDL y VLDL descendieron entre un 20 y un 50 %, en las hembras se observó además un aumento del colesterol HDL de un 15% (Szkudelska y Nogowski. 2007).

En experimentos que estudiaban los efectos de las isoflavonas de soja en ratas obesas y delgadas, se observó que disminuían el peso corporal en ambos grupos. El depósito de las grasas también varió la grasa perirrenal y subdiafragmática. En el grupo de ratas delgadas se observó un descenso de los colesteroles total, LDL y HDL tras el tratamiento con isoflavonas; por el contrario en el grupo de ratas obesas sólo se redujo el colesterol total y el LDL (Ali y cols. 2004). Esto indica que la genisteína actúa disminuyendo los niveles de LDL pero el colesterol bueno, HDL lo mantiene.

3.3 EFECTOS SOBRE EL METABOLISMO DE LA GLUCOSA

La alteración en el metabolismo de glucosa, da lugar a varias patologías como: resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, diabetes... son problemas metabólicos muy frecuentes en nuestro medio y uno de los parámetros básicos del síndrome metabólico.

Fang y su equipo publicaron un meta-análisis en el que estudiaban los efectos de las isoflavonas de la soja sobre el metabolismo de la glucosa en mujeres menopáusicas; para ello analizaron 17 ensayos clínicos aleatorizados en el que se incluyeron un total de 1529 mujeres. Todas las pacientes incluidas debían ser postmenopáusicas sin historia de cáncer de mama ni tratamiento hormonal. En estos 17 estudios las pacientes estudiadas fueron divididas en dos grupos, el control y el grupo problema al que se le daría isoflavonas de soja durante, al menos, 3 meses.

En el meta-análisis, para detectar posibles fuentes de heterogeneidad se dividieron en seis subgrupos según:

- Si el tratamiento fue con genisteína o una mezcla de distintas isoflavonas
- Duración de la intervención (<6 meses o >6 meses)
- El continente donde residían las participantes
- El IMC (< 26 kg/m² o >26 kg/m²)
- El valor del jaded score (< ó > de 4). Se trata de un valor utilizado para evaluar la calidad de cada estudio incluido de forma independiente

Quince de los estudios dieron datos sobre los niveles de glucosa en ayunas antes y después del tratamiento, no existiendo diferencias significativas entre los valores de glucosa de base, la genisteína disminuía los valores de glucosa aproximadamente unos 3.96 mg/dL (que en milimoles/ litro equivale a 0.22). (Fang y cols. 2016)

Los valores circulantes de insulina también disminuyeron, este hecho se observó con mayor claridad en los estudios que utilizaron en los grupos problema únicamente genisteína y no una mezcla de distintas isoflavonas

Después de leer el artículo de Juan, el resumen de sus conclusiones es que la genisteína tiene efectos beneficiosos sobre los niveles de glucosa en sangre en ayunas así como en la resistencia a la insulina. (Fang y cols. 2016)

Huang y su equipo realizaron un estudio para comprobar si el tratamiento con genisteína de la hiperglucemia provocaba alteraciones en el microbioma intestinal. El estudio fue realizado con ratones adultos, tanto machos como hembras, que fueron alimentados con una dieta basada en la soja o en la caseína. En primer lugar se midió el efecto de la genisteína sobre los niveles sanguíneos de glucosa y se observó una mejora tanto en los niveles en ayunas como tras 120 minutos de una sobrecarga oral de glucosa.

En segundo lugar se estudia la microbiota intestinal, y llega a la conclusión de que administrando genisteína se aumentaba la presencia de bacterias del género *Prevotella*, bacterias tipo biofilus que son beneficiosas para la flora intestinal y que según este autor protegen contra el desarrollo de la diabetes. (Huang y cols. 2017)

No se observaron cambios en cuanto al peso corporal ni en el grupo control ni en el grupo con suplemento de genisteína. En cuanto a los cambios patológicos, el 25% de los machos del grupo control (a los que se administró 25mM de bicarbonato sódico) desarrollaron una severa insulinitis hecho que no ocurrió en ninguno de los machos a los que se administraba genisteína. En relación a las hembras, un 20% de las pertenecientes tanto al grupo control como al de genisteína mostraron una severa insulinitis (Huang y cols. 2017)

3.4 EFECTO SOBRE LOS SOFOCOS

Los sofocos son un síntoma común experimentado por muchas mujeres en los inicios de la menopausia, que pueden afectar negativamente a la calidad de vida o interferir en el sueño, trabajo o cualquier actividad.

La etiología de los sofocos es multifactorial, siendo los niveles elevados de visfatina una de las causas principales. Esta visfatina es una adipocina inflamatoria que provoca una disfunción a nivel endotelial y cuyos niveles plasmáticos están aumentados en mujeres menopáusicas.

Muchos autores han investigado la relación entre la visfatina y la genisteína. Uno de ellos es Bitto y colaboradores que realizaron un ensayo clínico en Italia tomando como muestra a 120 mujeres menopáusicas divididas en un grupo control de 60 mujeres tratadas con placebo y otro grupo problema de otras 60 mujeres tratadas con 54 mg/día de genisteína. Las conclusiones de esta publicación eran: una importante reducción de los niveles de visfatina, en el grupo tratado con genisteína, acompañado de una reducción del número de sofocos sufridos.

Este resultado confirma la hipótesis de: los niveles circulantes de adipocinas inflamatorias es una de las causas de los sofocos (Bitto y cols. 2017)

3.5 EFECTO SOBRE LA RESISTENCIA A LAS FRACTURAS

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus tipo II, que se asocia a un mayor riesgo de fractura, siendo más propensos a infecciones y complicaciones. La leptina es una hormona secretada por el tejido adiposo que ayuda a la regulación de la obesidad favoreciendo la pérdida de peso y la homeostasis del hueso. Los pacientes obesos con diabetes mellitus tipo II suelen tener cierta resistencia a la leptina lo que podría influir en este riesgo aumentado de sufrir fracturas.

Odle y colaboradores estudian ratones divididos en 4 grupos:

- Ratones obesos alimentados con dieta estándar
- Ratones obesos alimentados con dieta rica en genisteína
- Ratones normopeso con dieta estándar
- Ratones normopeso con dieta rica en genisteína

La conclusión de este estudio es que los ratones obesos tenían unos fémures de mayor área, sin embargo el volumen total de hueso era similar en todos los subgrupos del estudio, el tratamiento con genisteína disminuyó el área total de hueso pero no provocó ningún cambio en el volumen total de hueso de los ratones (Odle y cols. 2017).

Michelin y su equipo concluyen que un tratamiento con genisteína en ratones obesos e hiperglucémicos, aumentaba su masa ósea. Para ello dividieron los 20 ratones con hiperinsulinemia, hiperglucemia y obesidad en dos grupos, uno control y otro con tratamiento a base de genisteína (600 mg/kg de peso) durante un total de 4 semanas.

Al analizar los resultados observaron que la genisteína no tuvo efecto alguno sobre la longitud de la tibia, sin embargo sí que aumentó significativamente el radio máximo del hueso o el ratio área cortical/área total a la sección transversal de la tibia. El área medular no sufrió variaciones significativas. En definitiva el tratamiento con genisteína demostró mejorar algunos indicadores sobre la fortaleza del hueso sin embargo su efecto fue mínimo sobre otros (Michelin y cols. 2016)

Tras un año de tratamiento con genisteína disminuyeron los niveles de glucosa en ayunas, de colesterol total y LDL, aumentaron los de HDL y la presión sanguínea se redujo, tanto la sistólica como la diastólica. Las mujeres que tomaron genisteína no experimentaron mayores efectos secundarios que el grupo placebo (Squadrito y cols. 2013)

4.CONCLUSIONES

A nivel de la tensión arterial se ha demostrado que la genisteína es capaz de mejorar la hipertensión disminuyendo los valores de la presión sanguínea

En cuanto a los niveles colesterol, la genisteína ha demostrado disminuir la LDL y aumentar el HDL sin producir efectos secundarios.

La genisteína también ha demostrado, a su vez, ser eficaz en el control de la hiperglucemia pues desciende sus valores basales y mejora la sensibilidad a la insulina

Las isoflavonas ricas en genisteína están indicadas en el tratamiento de los sofocos en las mujeres menopáusicas ya que disminuyen su número e intensidad en gran medida debido a una actividad reguladora de la motilidad vascular.

Los ensayos clínicos recientes muestran que la genisteína también produce mejorías significativas en las pacientes postmenopausicas con síndromes metabólicos leves. La carencia de ensayos con genisteína en hombres impide ampliar la aplicación de este tratamiento a ambos sexos

Hasta ahora todos los síntomas distintos del síndrome metabólico eran tratados de forma independiente con los distintos fármacos especializados en cada una de las patologías. En este estudio hemos llegado a la conclusión final que la genisteína es una isoflavona muy útil ya que permite realizar un tratamiento global de todas las manifestaciones del síndrome metabólico, como son: hipertensión, hipercolesterolemia, hiperlipemia e hiperglucemia.

5. BIBLIOGRAFÍA

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr (2009) Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 120, 1640-1645
- Alberti KG and PZ Zimmet. 1998. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15, 539-553
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. (2005) The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet* 366,1059-1062.
- Ali A.A., Velasquez M.T., Hansen C.T., Mohamed A.L., Bhatena S.J., (2004) Effects of soybean isoflavones, probiotics, and their interactions on lipid metabolism and endocrine system in an animal model of obesity and diabetes. *J. Nutr. Biochem.* 15, 583–590.
- Balkau B and MA Charles.(1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16, 442-443
- Banerjee S, Li Y, Wang Z, Sarkar FH (2008). Multi-targeted therapy of cancer by genistein. *Cancer Lett* 269, 226–242
- Beltran-Sanchez H, Harhay MO, Harhay MM, McElligott S. (2013) Prevalence and trends of metabolic syndrome in the adult U.S. population, 1999-2010. *J Am Coll Cardiol* 62, 697-703
- Bitto A, Arcoraci V, Alibrandi A, D'Anna R, Corrado F, Atteritano M, Minutoli L, Altavilla D, Squadrito F (2017) Visfatin correlates with hot flashes in postmenopausal women with metabolic syndrome: effects of genistein. *Endocrine* 55, 899-905
- Boden G (2008). Obesity and free fatty acids. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37, 635-646
- Castro SB, Junior CO, Alves CC, Dias AT, Alves LL, Mazzoccoli L, Mesquita FP, Figueiredo NS, Juliano MA, Castañón MC, Gameiro J, Almeida MV, Teixeira HC, Ferreira AP. (2012) Immunomodulatory effects and improved prognosis of experimental autoimmune encephalomyelitis after O-tetradecanoyl-genistein treatment. *Int Immunopharmacol* 12, 465-470
- Chang H.C. and D.R. Doerge (2000). Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 168, 244–252.
- Cornier MA, Dabelea D, Hernandez TL, Lindstrom RC, Steig AJ, Stob NR, Van Pelt RE, Wang H, Eckel RH (2008) The metabolic syndrome. *Endocr Rev* 29, 777-822
- Fang K, Dong H, Wang D, Gong J, Huang W, Lu F. (2016) Soy isoflavones and glucose metabolism in menopausal women: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Mol Nutr Food Res* 60,1602-1614
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, Elosua R, Guembe M, Alzamora M, Vega-Alonso T, Félix-Redondo FJ, Ortiz-Marrón H, Rigo F, Lama C, Gavrila D, Segura-Fragoso A, Lozano L, Marrugat J (2012) Síndrome metabólico en España: prevalencia y riesgo coronario asociado a la definición armonizada y a la propuesta por la OMS. Estudio DARIOS. *Rev Esp Cardiol.* 65, 241-248
- Huang G, Xu J, Lefever DE, Glenn TC, Nagy T, Guo TL (2017) Genistein prevention of hyperglycemia and improvement of glucose tolerance in adult non-obese diabetic mice are

- associated with alterations of gut microbiome and immune homeostasis. *Toxicology and Applied Pharmacology* doi: 10.1016/j.taap.2017.04.009.
- Irace C, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, Arcoraci V, Minutoli L, Di Benedetto A, Di Vieste G, de Gregorio C, Gnasso A, Corrao S, Licata G, Squadrito F (2013) Genistein and endothelial function in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Eur. J. Clin. Investigat.* 43, 1025-1031.
- Kinjo J, Tsuchihashi R, Morito K, Hirose T, Aomori T, Nagao T, Okabe H, Nohara T, Masamune Y. (2004) Interactions of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta (III). Estrogenic activities of soy isoflavone aglycones and their metabolites isolated from human urine. *Biol Pharm Bull* 27, 185-188
- Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC (1998). Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 128, 954–959.
- Kousteni S. (2012) FoxO1, the transcriptional chief of staff of energy metabolism. *Bone* 50, 437-443
- Kuriyama S, Morio Y, Toba M, Nagaoka T, Takahashi F, Iwakami S.I, Seyama K, Takahashi K (2014) Genistein attenuates hypoxic pulmonary hypertension via enhanced nitric oxide signaling and erythropoietin system. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 306, L996-L1005.
- Lam DW, LeRoith D. Editors In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, Feingold KR, Grossman A, Hershman JM, Koch C, Korbonits M, McLachlan R, New M, Purnell J, Rebar R, Singer F, Vinik A, editors. *SourceEndotext* (2000-.2015) [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.;
- Landström M, Zhang JX, Hallmans G, Aman P, Bergh A, Damber JE, Mazur W, Wähälä K, Adlercreutz H. (1998) Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. *Prostate* 36, 151-161
- Li J, Liu Y, Wang T, Zhao L, Feng W (2016) Does genistein lower plasma lipids and homocysteine levels in postmenopausal women? A meta-analysis. *Climateric* 19, 440-447
- Lin HF, Boden-Albala B, Juo SH, Park N, Rundek T, Sacco RL. (2005) Heritabilities of the metabolic syndrome and its components in the Northern Manhattan Family Study. *Diabetologia* 48, 2006-2012
- Liu D, Zhen W, Yang Z, Carter JD, Si H, Reynolds KA (2006) Genistein acutely stimulates insulin secretion in pancreatic beta-cells through a cAMP-dependent protein kinase pathway. *Diabetes* 55, 1043-1050
- Liu Y, Li J, Wang T, Wang Y, Zhao L, Fang Y. (2016) The effect of genistein on glucose control and insulin sensitivity in postmenopausal women: A meta-analysis. *Maturitas* 97,44-52
- Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, and Wang TJ (2014) The Framingham Heart Study and the Epidemiology of Cardiovascular Diseases: A Historical Perspective. *Lancet* 383, 999-1008
- Michelin RM, Al-Nakkash L, Broderick TL, Plochocki JH (2016) Genistein treatment increases bone mass in obese, hyperglycemic mice. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 9, 63-70.
- Muniyappa R, Iantorno M, Quon MJ (2008). An integrated view of insulin resistance and endothelial dysfunction. *Endocrinol Metab Clin North Am* 37, 685-711
- Naaz A, Yellayi S, Zakroczymski MA, Bunick D, Doerge DR, Lubahn DB, Helferich WG, Cooke PS. (2003) The soy isoflavone genistein decreases adipose deposition in mice. *Endocrinology.* 144, 3315-3320
- Nagaraju GP, Zafar SF, El-Rayes BF (2013) Pleiotropic effects of genistein in metabolic, inflammatory, and malignant diseases. *Nutr Rev* 71 562-572

- Nevala R, Lassila M, Finckenberg P, Paukku K, Korpela R, Vapaatalo H, (2002) Genistein treatment reduces arterial contractions by inhibiting tyrosine kinases in ovariectomized hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.* 452, 87-96
- Nevala R, Vaskonen T, Vehniäinen J, Korpela R, Vapaatalo H, (1999) Soy based diet attenuates the development of hypertension when compared to casein based diet in spontaneously hypertensive rat. *Life Sci.* 66, 115-124.
- Odle B, Dennison N, Al-Nakkash L, Broderick T.L, Plochocki J.H(2017) Genistein treatment improves fracture resistance in obese diabetic mice. *BMC Endocr Disord* 17, 1 Ørgaard a. and I. Jensen (2008). The Effects of Soy Isoflavones on Obesity. *Exp Biol Med (Maywood)*. 233, 1066-1080
- Pajunen P, Rissanen H, Harkanen T, Jula A, Reunanen A, Salomaa V (2010). The metabolic syndrome as a predictor of incident diabetes and cardiovascular events in the Health 2000 Study. *Diabetes Metab* 36,395-401
- Rivas M, Garay R.P, Escanero J.F, Cia P, Alda J.O. (2002) Soy milk lowers blood pressure in men and women with mild to moderate essential hypertension. *J. Nutr.* 132, 1900-1902.
- Rodrigo M.C, Martin D.S, Eyster K.M, (2003) Vascular ECE-1 mRNA expression decreases in response to estrogens. *Life Sci.* 73, 2973-2983
- Squadrito F, Marini H, Bitto A, Altavilla D, Polito F, Adamo EB, D'Anna R, Arcoraci V, Burnett BP, Minutoli L, Di Benedetto A, Di Vieste G, Cucinotta D, de Gregorio C, Russo S, Corrado F, Saitta A, Irace C, Corrao S, Licata G (2013) Genistein in the metabolic syndrome: results of a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 98, 3366-3374
- Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C, Hunt KJ, Haffner SM (2004) Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 27, 2676-2681
- Sureda A, Sanches Silva A, Sánchez-Machado DI, López-Cervantes J, Daglia M, Nabavi SF, Nabavi SM. (2017) Hypotensive effects of genistein: From chemistry to medicine. *Chem Biol Interact* 268, 37-46.
- Szkudelska K. and L. Nogowski (2007) Genistein—A dietary compound inducing hormonal and metabolic changes. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology* 105, 37-45
- Szkudelski T, Nogowski L, Pruszyńska-Oszmerek E, Kaczmarek P, Szkudelska K. (2005) Genistein restricts leptin secretion from rat adipocytes. *J Steroid Biochem Mol Biol* 96, 301–307.
- Tang C, Zhanq K, Zhao Q, Zhanq J (2015) Effects of Dietary Genistein on Plasma and Liver Lipids, Hepatic Gene Expression, and Plasma Metabolic Profiles of Hamsters with Diet-Induced Hyperlipidemia. *J Agric Food Chem.* 63, 7929-7936
- Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L, Morris RW (2005). Metabolic syndrome vs Framingham Risk Score for prediction of coronary heart disease, stroke, and type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 165, 2644-2650
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P, Lang CC, Rumboldt Z, Onen CL, Lisheng L, Tanomsup S, Wangai P, Jr., Razak F, Sharma AM, Anand SS (2005) Obesity and the risk of myocardial infarction in 27,000 participants from 52 countries: a case-control study. *Lancet* 366, 1640-1649