

## Susceptibilidade do eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoidiano às isoflavonas de soja

### Susceptibility of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis to soy isoflavones

### Susceptibilidad del eje hipotálamo-pituitario-tiroideo a las isoflavonas de soja

Recebido: 23/06/2022 | Revisado: 30/06/2022 | Aceito: 07/07/2022 | Publicado: 15/07/2022

#### **Gonzalo Ogliari Dal Forno**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2904-2162>  
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil  
E-mail: [gonzaloodf@gmail.com](mailto:gonzaloodf@gmail.com)

#### **Marco Aurélio Romano**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1419-6185>  
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil  
E-mail: [mromano@unicentro.br](mailto:mromano@unicentro.br)

#### **Renata Marino Romano**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5578-4226>  
Universidade Estadual do Centro-Oeste, Brasil  
E-mail: [romano@unicentro.br](mailto:romano@unicentro.br)

#### **Resumo**

O aumento do consumo de produtos à base de soja pode estar relacionado com problemas de saúde, uma vez que o teor de isoflavonas consumidos diariamente, passa a representar níveis capazes de interferir na homeostase corporal, agindo como um desregulador endócrino químico. A interferência causada pelas isoflavonas no eixo hipotalâmico-hipofisário-tireoideano (HHT) pode afetar a produção dos hormônios tireoidianos ao interagir com receptores de estrógenos localizados na tireoide, além de influenciar na ação das desidases para a conversão hormonal nos tecidos periféricos. Desta forma, o objetivo desta revisão foi evidenciar as possíveis alterações causadas pelo consumo de isoflavonas e o seu impacto sobre a produção dos hormônios tireoidianos. Para isto foram utilizadas plataformas de busca como PubMed, Science Direct e Google Acadêmico. Filtros de busca limitando o ano de publicação dos artigos utilizados como referência não foram aplicados nesta pesquisa devido a relevância que estudos iniciais que abordam a relação entre isoflavonas/soja e desregulação endócrina apresentam. Foram evidenciados efeitos da exposição as isoflavonas de soja (ISOF), sobre as funções tireoidianas relacionadas ao hipotireoidismo subclínico.

**Palavras-chave:** Isoflavonas; Disruptores endócrinos; Hormônios tireóideos; Glândula tireoide.

#### **Abstract**

The increased consumption of soy-based products may be related to health problems, since the content of isoflavones consumed daily starts to represent levels capable of interfering with body homeostasis, acting as a chemical endocrine disruptor. Interference caused by isoflavones in the hypothalamic-pituitary-thyroid (HHT) axis can affect the production of thyroid hormones by interacting with estrogen receptors located in the thyroid, in addition to influencing the action of deiodases for hormone conversion in peripheral tissues. Thus, the objective of this review was to highlight the possible changes caused by the consumption of isoflavones and their impact on the production of thyroid hormones. For this, search platforms such as PubMed, Science Direct and Google Scholar were used. Search filters limiting the year of publication of the articles used as reference were not applied in this research due to the relevance of initial studies that address the relationship between isoflavones/soy and endocrine disruption. Effects of exposure to soy isoflavones (ISOF) on thyroid functions related to subclinical hypothyroidism were evidenced.

**Keywords:** Isoflavones; Endocrine disruptors; Thyroid gland; Thyroid hormones.

#### **Resumen**

El mayor consumo de productos a base de soya puede estar relacionado con problemas de salud, ya que el contenido de isoflavonas consumidas diariamente pasa a representar niveles capaces de interferir con la homeostasis corporal, actuando como un disruptor químico endocrino. La interferencia causada por las isoflavonas en el eje hipotálamo-pituitario-tiroideo (HHT) puede afectar la producción de hormonas tiroideas al interactuar con los receptores de estrógenos ubicados en la tiroides, además de influir en la acción de las desyodasas para la conversión hormonal en los tejidos periféricos. Así, el objetivo de esta revisión fue resaltar los posibles cambios provocados por el consumo de isoflavonas y su impacto en la producción de hormonas tiroideas. Para ello se utilizaron plataformas de búsqueda como PubMed, Science Direct y Google Scholar. Los filtros de búsqueda que limitan el año de publicación de los artículos utilizados como referencia no se aplicaron en esta investigación debido a la relevancia de los estudios iniciais que abordan la relación entre las isoflavonas/soja y la disrupción endocrina. Se evidenciaron los efectos de la

exposição a las isoflavonas de soja (ISOF) sobre las funciones tiroideas relacionadas con el hipotiroidismo subclínico.

**Palabras clave:** Isoflavonas; Disruptores endócrinos; Glándula tiroides; Hormonas tiroideas.

## 1. Introdução

As isoflavonas são constituintes da soja, conhecidas por suas propriedades estrogênicas. Existe, desta forma, a preocupação da possibilidade das isoflavonas atuarem como desreguladores endócrinos químicos (DEQ). Além disso, podem interferir na expressão gênica, aumentando assim a probabilidade dos seus possíveis efeitos sobre a saúde humana (Csaba, 2018; Paterni et al., 2017).

Os efeitos relacionados a exposição do organismo a estes compostos, devem-se a sua capacidade de mimetizar a ação do estrogênio e quando ingeridas em excesso, podem provocar efeitos indesejados (Domínguez-López et al., 2020; Patisaul, 2017). Estes efeitos dependem da dose consumida, do tempo de exposição, do histórico genético e do nível de desenvolvimento do organismo (Bustamante-Barrientos et al., 2021).

Considerando a composição das distintas variedades de soja, estima-se que cerca de 0,2 a 0,34% do seu peso seja representativo da quantidade de isoflavonas na leguminosa (Sharma et al., 2014). Este teor de isoflavonas também é influenciado pelas condições climáticas e pelas práticas de cultivo, em geral, regiões com baixas temperaturas e condições de alta umidade do solo conseguem produzir grãos com teor aproximado de isoflavonas de 2 a 3 vezes maior em relação a regiões mais quentes (Lozovaya et al., 2005).

Um dos principais fatores que impactam diretamente no consumo de isoflavonas por uma determinada população, são as questões culturais relacionadas a sua dieta. No Japão por exemplo o consumo de isoflavonas derivadas da soja chega a ser de 25 a 50 mg/dia (Messina et al., 2006), já nos Estados Unidos esse número diminui para aproximadamente 2,35mg/dia (Bai et al., 2014). O tipo de dieta adotada também é um fator importante, pois pessoas que adotam o veganismo podem consumir mais de 45 mg/dia de isoflavonas, quantidade consideravelmente maior que a consumida por indivíduos onívoros (Lee et al., 2019).

A exposição a produtos à base de soja se torna quase inevitável atualmente. É possível encontrar muitos alimentos que contêm soja principalmente devido a crescente tendência apresentada pelos indivíduos em adotar dietas vegetarianas (Rizzo & Baroni, 2018). Os alimentos podem ser consumidos em sua forma tradicional ou após passarem por processos industriais de extração química, como é o caso da farinha de soja e do isolado de proteína de soja, que são utilizados como matéria no preparo de alimentos ou suplementos (Barrett., 2006).

Considerando o aumento da demanda de produtos a base de soja, bem como os possíveis impactos que este aumento apresenta para a saúde, o objetivo desta revisão foi evidenciar as possíveis alterações causadas pelo consumo de isoflavonas e o seu impacto sobre a produção dos hormônios tireoidianos.

## 2. Metodologia

A metodologia adotada para o desenvolvimento deste artigo foi o de revisão “exploratória”. Segundo Rendle et al (2019) estudos exploratórios trabalham com o tema de forma a investigar um determinado assunto que ainda não foi totalmente examinado pela comunidade científica (Rendle et al., 2019). Cabe ressaltar que o estudo exploratório não busca uma resposta final para a questão trabalhada, mas sim explorar o que se sabe sobre o tema criando espaço para o desenvolvimento de futuros estudos (Dudovskiy, 2016).

A busca por publicações foi realizada entre abril e junho de 2022, no PubMed, no Science Direct e no Google Acadêmico, utilizando os seguintes descritores: Isoflavonas, Soja, Alimentos de Soja, Disruptores Endócrinos, Hormônios

Tireóideos e Homeostase. Para se aprimorar os resultados da busca, foi utilizado o operador booleano “and”, para juntar diferentes descritores em diferentes combinações de busca.

Quanto aos critérios de seleção de artigos, foram incluídos artigos de revisão, estudos de caso e estudos *in vivo* e *in vitro* que abordassem o tema da pesquisa publicados em português, inglês ou japonês. Não foram aplicados filtros de limitação temporal devido a relevância dos estudos iniciais que abordam a relação entre isoflavonas/soja e desregulação endócrina. Foram excluídos estudos que foram publicados em outros idiomas, que apresentavam texto resumo incompleto ou que não tinham relação com o objetivo desta revisão. Conforme representado na Figura 1.

**Figura 1** – Fluxograma do processo de busca e seleção de artigos.



Fonte: Autores.

### 3. Resultados e Discussão

Após a realização da busca e da etapa de seleção, os artigos considerados aptos para a construção desta revisão exploratória foram elencados na Tabela 1.

**Tabela 1:** Publicações utilizadas para elaboração e fundamentação deste trabalho de revisão

Título	Objetivo	Autores	Ano
<i>Sources of estrogen and their importance</i>	Demonstrar os locais extragonadaís capazes de produzir estradiol e a consequência disso para o organismo de mulheres na pré-menopausa e nos homens.	Simpson, E. R.	2003
<i>Estrogen receptor signaling mechanisms</i>	Elucidar os mecanismos envolvidos na expressão gênica mediada pelo estrogênio.	Fuentes, N. & Silveyra, P.	2019.
<i>Soy isoflavones: are They useful in menopause?</i>	Realizar uma revisão sobre os efeitos das isoflavonas em diferentes sistemas do organismo, com foco especial nos efeitos causados pela menopausa.	Vincent, A. & Fitzpatrick, L. A.	2000
<i>An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health</i>	Descrever exemplos de fontes de alimentos ricos em isoflavonas, formas de processamento e os benefícios para a saúde.	Zaheer, k & Humayoun Akhtar, M.	2017

<i>Isoflavones</i>	Revisão de literatura abordando as propriedades físico-químicas das isoflavonas e seus efeitos no metabolismo humano e animal.	Křížová, K.; Dadáková, K.; Kasparovská, J.; Kaspavovský, T.	2019
<i>Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats</i>	Avaliar os efeitos da ginesteína, daidzeína e gliciteína no crescimento e síntese de DNA de células musculares lisas aórticas de ratos hipertensivos propensos a derrame.	Pan, W.; Ikeda, K.; Takebe, M.; Yamori, Y.	2001
<i>A specific breeding problema of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia</i>	A alimentação com trevo subterrâneo culminou em problemas de fertilidade por diferentes mecanismos em ovelhas.	Bennetts, H. W.; Underwood, E. J.; Shier, F. L.	1946
<i>Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability</i>	Analisar como ocorre o processo de absorção das isoflavonas no intestino e como estas moléculas atingem a circulação sanguínea.	Setchell et al.	2002
<i>Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase</i>	Verificar a atuação de enzimas da família hidrolases no metabolismo de isoflavonas.	Day et al.	2000
<i>Isoflavones: Vegetable sources, biological, activity, and analytical methods for their assessment</i>	Elucidar as fontes de isoflavonas, os efeitos estrogênicos e os métodos analíticos de isolamento e quantificação.	Popa, D. S. & Rusu, M. E.	2017
<i>Pharmacokinetics of the soybean isoflavone daidzein in its aglycone and glucoside form: a randomized, double-blind, crossover study</i>	Realizar um estudo duplo-cego em humanos para avaliar a farmacocinética da daidzeína tanto em sua forma aglicona quanto na forma de glicosídeo.	Rüfer et al.	2008
<i>Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans</i>	Determinar a farmacocinética e a excreção urinária das isoflavonas de soja daidzeína e genisteína em humanos	King, R. A.; Bursill, D. B.	1998
<i>Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans</i>	Realizar uma revisão com base em estudos envolvendo humanos para avaliar os fatores que afetam a biodisponibilidade das isoflavonas.	Nielsen, I. L. F.; Williamson, G.	2007
<i>Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats</i>	Avaliar a farmacocinética e a excreção de genisteína	King, R. A.; Broadbent, J. L.; Head, R. J.	1996
<i>Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements</i>	Avaliar e comparar a farmacocinética da daidzeína pura, genisteína e seus beta-glicosídeos administrados em dose única em mulheres saudáveis.	Setchell et al.	2001
<i>Oxidative in vitro metabolism of the soy phytoestrogens daidzein and genistein</i>	Analisar o metabolismo oxidativo <i>In vitro</i> da daidzeína e genisteína de soja.	Kulling et al.	2000
<i>Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako)</i>	Realizar um estudo em humanos do sexo masculino para investigar a farmacocinética e farmacodinâmica de um preparado contendo daidzeína e genisteína.	Watanabe et al.	1998
<i>Urinary disposition of the soybean isoflavones daidzein, genistein and glycitein differs among humans with moderate fecal isoflavone degradation activity</i>	Realizar um estudo comparativo da farmacocinética e farmacodinâmica entre a glicociteína e outras isoflavonas (genisteína/daidzeína)	Zhang et al.	1999
<i>Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets</i>	Realizar uma revisão abordando como ocorre o mecanismo de ação dos receptores de estrogênio e sua relação com seus ligantes.	Heldring et al.	2007
<i>The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful?</i>	Realizar uma revisão relatando a ação dos estrogênios, dos fitoestrogênios e xenostrogênios e suas atuações no organismo.	Bustamante-Barrientos et al.	2021
<i>Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications</i>	Realizar uma revisão abordando o mecanismo de ação dos receptores nucleares de estrogênio- $\alpha$ após ativação.	Arnal et al.	2017
<i>ESR1 and ESR2 polymorphisms in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole versus tamoxifen or their sequence for early breast cancer</i>	Realizar uma investigação da relação entre genes envolvidos na síntese e sinalização de estrogênio com os mecanismos relacionados ao câncer de mama.	Leyland-Jones et al.	2015

<i>Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens</i>	Realizar uma revisão enfatizando quais são as principais classes de xenoestrogênicos e suas respectivas ações benéficas ou tóxicas para o organismo.	Paterni et al.	2017
<i>Soy, phytoestrogens and metabolism: A review</i>	Realizar uma revisão relatando os possíveis efeitos da soja e das isoflavonas no metabolismo de glicose e lipídios	Cederroth, C. R.; Serge, N.	2009
<i>Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta</i>	Avaliar o potencial estrogênico e a afinidade de produtos químicos ambientais e fitoestrogênicos ao se ligar a receptores específicos (ER)	Kuiper et al.	1998
<i>Estradiol receptor-binding protein in head and neck neoplastic and normal tissue</i>	Avaliar a proteína de ligação a estradiol (E2) em neoplasias e tecidos normais.	Molteni et al.	1981
<i>Regulation of cell growth by estrogen signaling and potential targets in thyroid cancer</i>	Realizar uma revisão de literatura analisando a relação entre o estrogênio, seus tipos de receptores e o câncer de tireoide	Chen et al.	2008
<i>Role of estrogen in thyroid function and growth regulation</i>	Realizar uma revisão analisando os possíveis efeitos do estrogênio nas células da tireoide, enfatizando a consequência desta ação no crescimento.	Santin, A. P.; Furlanetto, T. W.	2011
<i>The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis</i>	Descrever a função dos hormônios da tireoide, seu mecanismo de produção e possíveis patologias associadas a sua secreção/produção inadequada.	Citterio et al.	2019
<i>The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS): Mechanism and Medical Impact</i>	Realizar um estudo analisando os mecanismos dependentes de iodeto e os transtornos associados à sua deficiência.	Portulano et al.	2014
<i>Fluorescence quantitation of thyrocyte iodide accumulation with the yellow fluorescent protein variant YFP-H148Q/I152L</i>	Realizar a quantificação do acúmulo de iodeto em células de tireoide cultivadas.	Rhoden et al.	2008
<i>Kcne2 deletion uncovers its crucial role in thyroid hormone biosynthesis</i>	Investigação da relação entre o canal de potássio KCNQ1 e KCNE2 no acúmulo de iodeto na tireoide/ Patologias associadas a deficiência de KCNE2	Roepke et al.	2009
<i>Thyroid Hormone Regulation of Metabolism</i>	Elucidar todo o processo de regulação e metabolismo da tireoide	Mullur et al.	2014
<i>Physiology, Thyroid Stimulating Hormone</i>	Descrever a função e o mecanismo de ação do hormônio estimulante da tireoide (TSH).	Pirahanchi, Y.; Toro, F.; Jialal, L.	2021
<i>Evidence for extracellularly acting cathepsins mediating thyroid hormone liberation in thyroid epithelial cells</i>	Relatar a liberação das proteases cathepsinas B e L por células epiteliais da tireoide em cultura.	Brix, K.; Lemansky, P.; Herzog, V.	1996
<i>Mutations of the thyroglobulin gene and its relevance to thyroid disorders.</i>	Realizar uma revisão sobre mutações genéticas da tireoglobulina associadas ao hipotireoidismo congênito, câncer de tireoide e autoimunidade.	Rubio, I. G. S.; Medeiros-Neto, G.	2009
<i>Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications.</i>	Descrever as diferentes famílias de transportadores de hormônios tireoidianos, sua relação fisiológica no transporte de hormônios tireoidianos e seus efeitos clínicos.	Bernal, J.; Guadaño-Ferraz, A.; Morte, B.	2015
<i>Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. In Journal of Clinical Investigation</i>	Descrever a importância das desiodases no metabolismo	Bianco, A. C.; Kim, B.W.	2006
<i>Biochemical Mechanisms of Thyroid Hormone Deiodination.</i>	Discutir sobre o papel das desiodases e sua função nos mecanismos tireoidianos	Kuiper et al.	2005
<i>Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation.</i>	Avaliar e resumir as evidências de estudos intervencionistas e observacionais que abordam potenciais efeitos não intencionais de isoflavonas na mama em mulheres saudáveis, bem como em pacientes com câncer de mama e no sistema hormonal da tireoide.	Hüser et al.	2018
<i>Toxicity and non-harmful effects of the soya isoflavones, genistein and daidzein, in embryos of the zebrafish, Danio rerio.</i>	Estudar a toxicidade potencial dos fitoquímicos no teste de embriões de zebrafish (ZFET).	Sarasquete, C.; Úbeda-Manzanaro, M.; Ortiz-Delgado, J. B.	2018

<i>Soy isoflavones inducing overt hypothyroidism in a patient with chronic lymphocytic thyroiditis: a case report.</i>	Relatar o caso de uma paciente com hipotireoidismo de origem alimentar	Nakamura et al.	2017
<i>The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study.</i>	Determinar o efeito da suplementação de fitoestrogênio de soja na função tireoide, com o objetivo secundário de avaliar os efeitos sobre os índices de risco cardiovascular em pacientes com hipotireoidismo subclínico.	Sathyapalan et al.	2011
<i>Anti-thyroid isoflavones from soybean. Isolation, characterization, and mechanisms of action.</i>	Relatar a separação cromatográfica dos compostos antitireoidianos ativos da soja, a elucidação de estruturas químicas e os mecanismos de inibição de reações catalisadas por TPO	Divi, R. L.; Chang, H. C.; Doerge, D. R.	1997
<i>Soy isoflavones interfere with thyroid hormone homeostasis in orchidectomized middle-aged rats.</i>	Avaliar como as isoflavonas de soja interferiram na homeostase da tireoide em modelo animal.	Šošić-Jurjević et al.	2014
<i>An Improved Nonradioactive Screening Method Identifies Genistein and Xanthohumol as Potent Inhibitors of Iodothyronine Deiodinases.</i>	Avaliar o potencial inibitório de possíveis disruptores endócrinos contra Dio1, Dio2 e Dio3.	Renko et al.	2015
<i>The effects on the thyroid gland of soybeans administered experimentally in healthy subjects.</i>	Avaliar o efeito do consumo de soja na função da tireoide em adultos saudáveis	Ishizuki, Y.; Hirooka, Y.; Murata, Y. T. K.	1991
<i>Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones.</i>	Revisar as evidências de vinculação das isoflavonas ao receptor de estrogênio, estrogenicidade <i>in vivo</i> e toxicidade do desenvolvimento, e carcinogênese do desenvolvimento de estrogênio em ratos.	Doerge, D. R.; Sheehan, D. M.	2002
<i>Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid.</i>	Analisar a influência das isoflavonas de soja, na atividade endócrina e na tiroxina (T4) vinculando-se às suas proteínas de distribuição.	Radović, B.; Mentrup, B.; Köhrle, J.	2006
<i>Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases.</i>	Avaliar o potencial inibitório da Genisteína sobre a tirosina quinase.	Akiyama et al.	1987
<i>Genistein resistance in human leukaemic CCRF-CEM cells: Selection of a diploid cell line with reduced DNA topoisomerase II <math>\beta</math> isoform.</i>	Descobrir e caracterizar linhagens de células resistentes à genisteína.	Markovits et al.	1995

Fonte: Autores.

### 3.1 Estrógenos e Fitoestrógenos - Propriedade químicas

Para se compreender o impacto das isoflavonas sobre a regulação hormonal precisamos lembrar que os estrógenos são hormônios esteroides, responsáveis principalmente pelo desenvolvimento e a fisiologia do sistema reprodutivo humano, porém, são capazes de atuar também no sistema esquelético, neuroendócrino, adiposo e cardiovascular (Lee et al., 2012). Os estrógenos são produzidos em sua grande maioria nos ovários, podendo ser sintetizados em menores quantidades no tecido mamário, nos ossos, endotélio vascular e células do músculo liso (Simpson, 2003).

Quimicamente estes hormônios apresentam um esqueleto central composto por 17 ligações de carbono-carbono, distribuídas em 4 anéis fundidos. Todos os estrógenos compartilham a presença de um anel benzênico em sua estrutura, mas diferem no número de hidroxilas presentes entre as quatro formas (Fuentes & Silveyra, 2019).

Consideradas como fitoestrógenos, as isoflavonas recebem esta designação por estarem presentes nas plantas e possuírem estrutura e tamanho similar com os apresentados pelos hormônios estrogênicos, principalmente o estradiol (17- $\beta$ -estradiol, E2), o que permite que estas moléculas desempenhem funções semelhantes as moléculas endógenas no organismo (Vincent & Fitzpatrick, 2000; Zaheer & Humayoun Akhtar, 2017). Entre as principais isoflavonas podemos citar a daidzeína, genisteína e gliciteína que quando consumidos em excesso podem proporcionar desregulação endócrina nos indivíduos (Křížová et al., 2019; Pan et al., 2001).

Apesar do número de estudos recentes ser considerável em relação há alguns anos, os fitoestrogênios são vistos como desreguladores endócrinos desde aproximadamente 1940, quando um estudo realizado com ovelhas de mais de setenta propriedades conseguiu estabelecer que os animais que consumiam uma dieta rica em trevos da Austrália apresentavam grandes taxas de infertilidade e vários problemas reprodutivos (Bennetts et al., 1946).

### 3.2 Estrógenos e Fitoestrógenos - Absorção e Biodisponibilidade

Naturalmente elas são encontradas na forma de glicosídeo, porém durante o processo de digestão, as isoflavonas perdem o açúcar por hidrólise (Setchell et al., 2002). As glicosidases responsáveis por esta remoção, podem se originar da mucosa ou da microbiota intestinal (Day et al., 2000). A flora intestinal tem um papel importante neste processo e na biodisponibilidade das isoflavonas. A metabolização é feita pelas  $\beta$ -glucosidases bacterianas na microflora intestinal tornando o composto mais ativo em sua forma agliconada (Popa & Rusu, 2017).

A taxa de metabolização bem como os níveis de concentração séricos, serão influenciados por fatores como: A constituição química e a possível interação entre as isoflavonas que estão sendo metabolizadas e a composição de nutrientes da matriz alimentar (Rüfer et al., 2008). As concentrações plasmáticas máximas ocorrem entre 4 e 8 horas após a ingestão, em seguida o processo de excreção ocorre através da bile e dos rins. O período de meia-vida é em média de 8 horas (King & Bursill, 1998).

Ao analisar a composição destas concentrações plasmáticas, observa-se que a concentração de genistina (forma glicosilada) é aproximadamente 1,6 vezes a da genisteína (forma aglicona) no plasma, enquanto a concentração de daidzina é 1,8 (forma glicosilada) vezes maior que a da daidzeína (forma aglicona) (Nielsen & Williamson, 2007). A longo prazo, independente da forma da genisteína utilizada, seja glicosilada ou aglicona, a absorção será semelhante, embora exista inicialmente concentrações mais elevadas na administração da forma aglicona (King et al., 1996).

Comparando as diferentes isoflavonas, mesmo que ambas apresentem uma boa absorção intestinal, as concentrações plasmáticas são mais altas para genisteína em relação a daidzeína. A biodisponibilidade de genisteína também é maior em torno de 4,54  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$  contra 2,94  $\mu\text{g}/(\text{mL}\cdot\text{h})$  da daidzeína (Setchell et al., 2001).

Quanto a metabolização, a daidzeína e a genisteína serão substratos para a ação das enzimas do citocromo P450. Em um estudo *in vitro*, utilizando microssomas de fígado de ratos, a metabolização da daidzeína resultou em nove metabólitos, incluindo quatro monoidroxilados, quatro diidroxilados e um triidroxilado, já a metabolização da genisteína resultou em quatro produtos monoidroxilados e dois diidroxilados (Kulling et al., 2000). A excreção das isoflavonas ocorre através da urina e das fezes, estudos relatam que uma fração maior de daidzeína pode ser excretada em relação a genisteína (Watanabe et al., 1998; Zhang et al., 1999).

### 3.3 Relação entre as isoflavonas e a tireoide

A sinalização celular de estrogênio é mediada após a ligação do estrogênio com duas isoformas de receptores nucleares diferentes, o receptor de estrogênio (RE) alfa ( $\alpha$ ) e RE beta ( $\beta$ ) (Heldring et al., 2007). Os receptores alfa e beta pertencem a família clássica de receptores de estrogênio, enquanto o receptor 1 de estrogênio acoplado a proteína G (GPER-1, é caracterizado como um receptor não clássico que pode ser encontrado principalmente na membrana plasmática (Bustamante et al., 2021).

Codificados pelos genes *Esr1* e *Esr2*, respectivamente para RE  $\alpha$  e RE  $\beta$ , estes receptores apresentam seis domínios estruturais, um domínio de ligação a moléculas consideradas como ligantes e um domínio de ligação ao DNA (Arnal et al., 2017). O *Esr1* e os polimorfismos genéticos de *Esr2* têm sido associados a mecanismos fisiológicos mediados por endócrinos relacionados ao desfecho do câncer de mama (Leyland-Jones et al., 2015)

As isoflavonas da soja (ISOF) são quimicamente semelhantes aos hormônios esteroides estrogênicos, dentre eles o 17- $\beta$  estradiol, principal hormônio esteroide feminino. Podendo, portanto, se ligar as proteínas transportadoras deste hormônio reduzindo sua biodisponibilidade ou atividade (Paterni et al., 2017).

Ao interagir com as duas isoformas, as ISOF podem desencadear os mesmos efeitos observados durante a ligação dos estrógenos (Cederroth & Nef, 2009). Porém é importante ressaltar que a afinidade das ISOF por estas estruturas é menor. Sendo que o nível de sua afinidade é diferente para cada isoforma dos receptores, destaca-se uma maior afinidade pelo RE  $\beta$  (Kuiper et al., 1998).

A expressão de REs na tireoide foi descrita em 1981, tornando possível assim relacionar possíveis efeitos dos estrógenos com o tecido tireoideano (Molteni et al., 1981). Em estudos com neoplasias tireoideanas foi apontado que a ligação do hormônio com RE  $\alpha$  estaria relacionada a proliferação e crescimento celular, já a ligação com RE  $\beta$  promoveria ação apoptótica e supressão tumoral na tireoide (Chen et al., 2008).

Os estrógenos têm uma ação direta sobre as células foliculares da tireoide. Sendo que a compreensão desta influência sobre a glândula, pode apontar potenciais alvos para disfunções tireoideanas (Santin & Furlanetto, 2011).

### 3.4 Síntese dos Hormônios Tireoidianos (HTs)

A síntese e secreção dos HTs são finamente regulados por um sistema de feedback negativo que envolve o hipotálamo, hipófise e glândula tireoide que formam o eixo HHT. O hipotálamo secreta o hormônio liberador de tireotrofina (TRH) no sistema porta-hipotalâmico-hipofisário, garantindo assim que a pequena quantidade secretada deste hormônio permaneça concentrada se difundindo diretamente para a hipófise estimulando a produção e a secreção da tireotrofina (TSH). O TSH atua na glândula tireoide ligando-se ao seu receptor (TSHR), promovendo a síntese e liberação de HTs, controlando as regiões promotoras dos genes relacionados a produção de tireoglobulina (TG) e da tireoperoxidase (TPO) (Citterio et al., 2019).

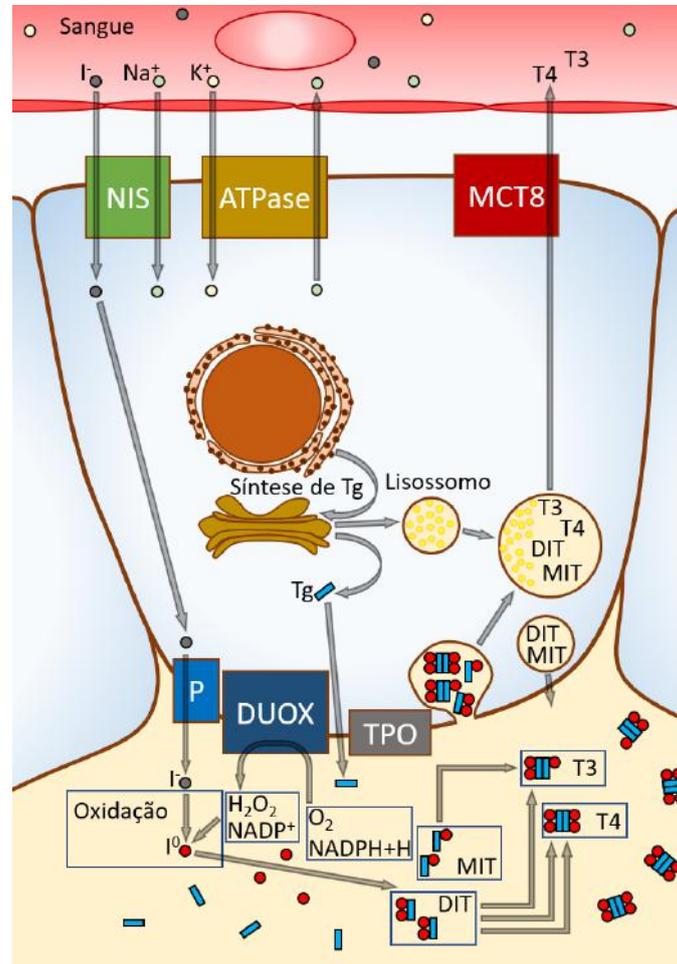
Nos tireócitos ocorre a produção da glicoproteína TG, que será secretada no colóide e posteriormente utilizada na síntese dos HTs. As células foliculares fazem a absorção ativa de iodeto, proveniente da dieta, do meio extracelular para um compartimento intracelular ativando o co-transportador sódio-iodeto (NIS) na membrana do tireócito. A atividade da NIS é estimulada pelo TSH e pela bomba  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  que produz um potencial elétrico negativo no interior do tireócito, favorecendo o transporte do iodeto a favor deste gradiente, caracterizando um transporte ativo secundário (Portulano et al., 2014). A atividade da NIS permite o aumento da concentração plasmática de iodeto no tireócito de 30 a 60 vezes (Rhoden et al., 2008). Alterações em subunidades que compõe canais de  $\text{K}^+$  como KCNQ1 e KCNE2 alteram a captação do iodeto pela NIS desencadeando o desenvolvimento de hipotireoidismo (Roepke et al., 2009).

O iodeto é então transportado para o colóide pela pendrina, que atua como transportador de ânion, para então ser oxidado pela TPO. A oxidação ocorre na presença do peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) produzido pela oxidase tireoideana (DUOX 1 e 2), e é então incorporado a cadeias de resíduos de tirosina (Tyr) da TG, para posteriormente ser conjugado em moniodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). DIT será combinado com o MIT ou DIT para formar a triiodotironina (T3) e tiroxina, respectivamente (T4). Durante a conjugação o DIT sempre será o aceptor, podendo ter como resíduo doador outro DIT ou o MIT, neste caso o resíduo doador irá perder seu anel iodofenólico se tornando uma desidroalanina (Citterio et al., 2019; Mullur et al., 2014; Pirahanchi et al., 2021).

Os tireócitos fazem a recaptção de parte do colóide através da endocitose, as vesículas endocíticas fundem-se então ao lisossomo com as enzimas como a catepsina (protease) utilizadas para liberar o T3 e o T4 da tireoglobulina, sendo então exportados pelo transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) para fora da célula folicular. As enzimas que fazem esta liberação são controladas por fatores de expressão como o TTF-1, TT-F2 e Pax-8. Tanto a endocitose quanto a degradação da

TG pelo lisossomo são estimulados pelo TSH (Brix & Lemansky, 1996; Rubio & Medeiros, 2009). A representação do processo de produção dos HTs encontra-se na Figura 2.

**Figura 2** – Produção de HTs na tireoide.



Legenda: Nos tireócitos (células foliculares) ocorre a produção da tireoglobulina (Tg), que é então secretada no colóide (região em amarelo na parte inferior da imagem). O iodeto ( $I^-$ ) proveniente da dieta é absorvido de forma ativa do meio extracelular, pelo co-transportador sódio-iodeto (NIS), esta atividade é estimulada pelo TSH e pela bomba  $Na^+/K^+$  (ATPase em amarelo) que produzem um gradiente favorável para este transporte. Após a entrada para o compartimento intracelular o iodeto é transportado para o colóide pela pendrina (P). No colóide, o iodeto é então oxidado pela TPO na presença do peróxido de hidrogênio ( $H_2O_2$ ) produzido pela oxidase tireoideana (DUOX). Após este processo ocorre sua incorporação nos resíduos de tirosina (tyr) da Tg, sendo então conjugado em monoiodotirosina (MIT) e diiodotirosina (DIT). A DIT será combinada com o MIT ou DIT para formar a triiodotironina (T3) e tiroxina, respectivamente (T4). O tireócito então faz a recaptação de parte do colóide por endocitose e as vesículas resultantes se fundem ao lisossomo, as enzimas digestivas liberam então o T3 e o T4 da tireoglobulina que são transportados pelo transportador de monocarboxilato 8 (MCT8) para fora do tireócito. Abreviações utilizadas: ISOF – Isoflavonas de soja, T4 – Tiroxina, T3 – Triiodotironina,  $H_2O_2$  – Peróxido de hidrogênio, NIS – Co-transportador sódio-iodeto, Tg – tireoglobulina,  $I^-$  – Iodeto, P – Pendrina, TPO – Tireoperoxidase, DUOX – Oxidase tireoideana, MIT – monoiodotirosina, DIT – diiodotirosina, MCT8 – transportador de monocarboxilato 8. Fonte: Autores.

A biodisponibilidade dos Hts está relacionada tanto com a produção tireoidiana representada na **Figura 2**, quanto com a produção periférica. Aproximadamente 20% dos hormônios secretados pela tireoide correspondem ao T3 e 80% ao T4 se considerarmos o T3 circulante, cerca de 20% dele se origina na tireoide. Contudo, parte do T4 é convertido para T3 nos tecidos periféricos pelas desidases, que atuam removendo o iodo dos HTs (Pirahanchi et al., 2021).

Estas enzimas são divididas em desidase tipo 1 (Dio1) - catalisa a ativação ou a inativação do T4 e se localiza na membrana celular, a desidase tipo 2 (Dio2) - produz T3 pela remoção do iodo do T4 e se localiza no retículo endoplasmático, já a desidase tipo 3 (Dio3) - Dio3 inativa T3 e previne a ativação do T4 e também se localiza na membrana plasmática, ela

converte T3 e T4 nos seus metabólitos inativos a triiodotironina reversa (rT3) e a diiodotironina (T2) respectivamente (Bernal et al., 2015; Bianco & Kim, 2006; Kuiper et al., 2005)

### 3.5 Impacto das isoflavonas na produção dos Hts

Estudos apontam o risco de disfunções tireoidianas devido a exposição as ISOF (Hüser et al., 2018; Sarasquete et al., 2018). Conforme descrito no estudo de Nakamura et al (2017), uma paciente japonesa de 72 anos, previamente diagnosticada com tireoidite linfocítica crônica, apresentava TSH (6,56 µIU/ml), triiodotironina livre (3,08 pg/ml) e tiroxina (1,18 ng/ml) e após passar a consumir uma bebida processada 9g/dia com componentes que incluíam extrato de soja, desenvolveu um mal-estar geral de início repentino com edema e rouquidão. Ao se realizar a análise hormonal observou-se TSH (373,3 µIU/ml), triiodotironina (<0,26 pg/ml) e tiroxina (0,10 ng/ml). Interrompendo o uso da bebida processada e iniciando tratamento com levotiroxina sua condição geral melhorou e os níveis hormonais começaram a normalizar. Este caso demonstra que o consumo de bebidas à base de soja pode levar ao hipotireoidismo grave (Nakamura et al., 2017).

A fim de compreender melhor o possível impacto do consumo da soja em uma população com hipotireoidismo subclínico, um estudo randomizado duplo-cego *crossover* foi realizado com 60 participantes nesta condição. Os participantes foram divididos aleatoriamente em dois grupos de suplementação: um grupo que recebia fitoestrógeno de baixa dose (proteína de soja 30 g com fitoestrógenos 2 mg) e o outro fitoestrógeno de alta dose (proteína de soja 30 g com fitoestrógenos 16 mg). Os grupos passaram por 8 semanas de suplementação na primeira fase, depois tiveram 8 semanas de período de lavagem e passaram então para 8 semanas de suplementação alternativa. Após a realização do estudo verificou-se um risco 3 vezes maior de desenvolver hipotireoidismo com a suplementação de fitoestrógenos em alta dose (Sathyapalan et al., 2011).

Um dos mecanismos sugeridos para estas observações é a inibição da atividade da TPO e alteração do uso do iodo da síntese dos HTs. As ISOF atuam como substrato competitivo, visto que podem ser iodadas (Divi et al., 1997). Estudos verificando os níveis de expressão de mRNA encontraram uma redução na expressão da tireoglobulina e da TPO na tireoide, com redução do T4 sérico e diminuição da expressão da Dio1 na hipófise com seu aumento no fígado (Šošić-Jurjević et al., 2014). A ação inibitória da genisteína sobre a Dio1 humana, já havia sido mostrada anteriormente *in vitro* (Renko et al., 2015).

Foi demonstrado que a ISOF consegue inativar permanentemente a TPO quando age somente na presença de (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e que quando se adiciona o iodeto, que atua como substrato alternativo, ocorre somente o bloqueio da ação da TPO sem fazer a sua inativação permanente (Divi et al., 1997).

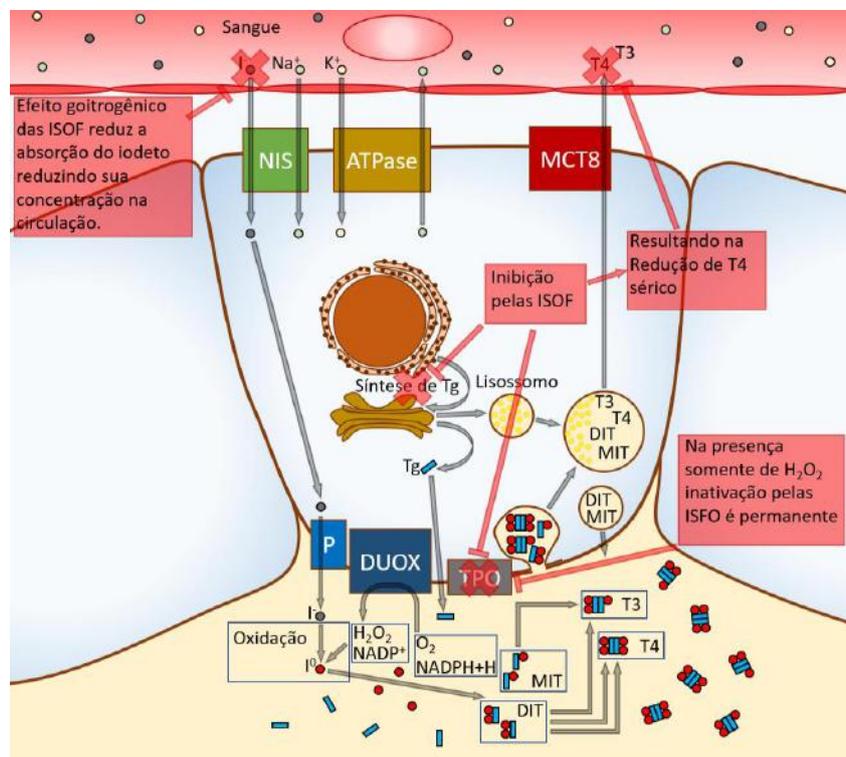
As ISOF apresentaram atividade goitrogênica em dietas ricas em soja, suprimindo a capacidade de ligação dos HTs a receptores periféricos, interferindo na utilização do iodo e desencadeando o desenvolvimento do bócio (Divi et al., 1997). Em um estudo com 37 indivíduos saudáveis sem histórico clínico de bócio e de outras alterações tireoidianas, foi demonstrado que após a ingestão de 30 g de soja diariamente por 30 dias, alguns participantes apresentaram pequeno aumento do TSH, redução do iodeto inorgânico, sintomas clínicos hipometabólicos e desenvolvimento do bócio. As alterações desapareceram 1 mês após a interrupção da ingestão da soja (Ishizuki Y, Hirooka Y, Murata Y, 1991).

Os efeitos das ISOF sobre a tireoide podem estar relacionados também a suplementação de iodo, envolvendo uma relação crítica com a função tireoidiana. Embora não seja necessário testar a segurança de produtos naturais, há possibilidade de que produtos à base de soja amplamente consumidos possam causar danos à população por atividade estrogênica e goitrogênica (Doerge & Daniel M Sheehan., 2002)

Alterações no transporte e distribuição do THs também estão associadas a exposição as ISOF, neste caso as ISOF obstruem a ligação do T4 ao TTR no LCR em humanos. Ensaio de ligação direta demonstram uma IC<sub>50</sub> de 0,07 µmol para genisteína, 0,2 µmol para gliciteína e 1,88 µmol para daidzeína, como consequência destas alterações pode-se esperar alterações na regulação do eixo (Radović et al., 2006).

As possíveis alterações relacionadas a produção dos HTs na tireoide estão representadas na Figura 3.

**Figura 3-** Produção de HTs e o impacto das isoflavonas.



Legenda: Na imagem dos tireócitos estão representadas em vermelho as prováveis alterações provocadas pelas isoflavonas de soja (ISOF) e os pontos onde as modificações ocorrem em X vermelho. Abreviações utilizadas: ISOF – Isoflavonas de soja, T4 – Tiroxina, T3 – Triiodotironina, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> – Peróxido de hidrogênio, NIS – Co-transportador sódio-iodeto, Tg – tireoglobulina, I – Iodeto, P – Pendrina, TPO – Tireoperoxidase, DUOX – Oxidase tireoideana, MIT – moniodotirosina, DIT – diiodotirosina, MCT8 – transportador de monocarboxilato 8. Fonte: Autores.

Além do efeito goitrogênico, da redução do T4 sérico e da inativação da TPO demonstradas na Figura 3. Existem ainda outros possíveis efeitos celulares provocados pela genisteína que podem ser relacionados com atividade citotóxica como: capacidade de inibir o DNA topoisomerase II (Markovits et al., 1995) e ação inibitória específica para cinesases proteicas específicas da tirosina (Akiyama et al., 1987).

#### 4. Conclusão

Conforme demonstrado ao longo desta revisão existem vários pontos do eixo HHT que podem ser alterados ou desregulados pela ação das isoflavonas de soja. O aumento do seu consumo e a criação de novos produtos que utilizam a soja como matéria prima vem agravando a preocupação quanto ao impacto das isoflavonas para a saúde da população.

Muitos dos efeitos apresentados demonstram que a exposição as ISOF podem sim comprometer as funções tireoidianas e provocar hipotireoidismo subclínico. Ressalta-se, portanto, a importância da realização de futuros trabalhos experimentais capazes de mostrar a relação entre a dose e o efeito desta exposição.

## Referências

- Akiyama, T., Ishida, J., Nakagawa, S., Ogawara, H., Watanabe, S., Itoh, N., Shibuya, M., & Fukami, Y. (1987). Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 262(12), 5592–5595. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45614-1](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45614-1)
- Arnal, J. F., Lenfant, F., Metivier, R., Flouriot, G., Henrion, D., Adlanmerini, M., Fontaine, C., Gourdy, P., Chambon, P., Katzenellenbogen, B., & Katzenellenbogen, J. (2017). Membrane and nuclear estrogen receptor alpha actions: From tissue specificity to medical implications. *Physiological Reviews*, 97(3), 1045–1087. <https://doi.org/10.1152/physrev.00024.2016>
- Bai, W., Wang, C., & Ren, C. (2014). Intakes of total and individual flavonoids by US adults. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 65(1), 9–20. <https://doi.org/10.3109/09637486.2013.832170>
- Barrett, J. R. (2006). *The science of soy: what do we really know?* National Institute of Environmental Health Sciences.
- Bennetts, H. W., Uuderwood, E. J., & Shier, F. L. (1946). a Specific Breeding Problem of Sheep on Subterranean Clover Pastures in Western Australia. *Australian Veterinary Journal*, 22(1), 2–12. <https://doi.org/10.1111/j.1751-0813.1946.tb15473.x>
- Bernal, J., Guadaño-Ferraz, A., & Morte, B. (2015). Thyroid hormone transporters—functions and clinical implications. *Nature Reviews Endocrinology*, 11(7), 406–417. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.66>
- Bianco, A. C., & Kim, B. W. (2006). Deiodinases: Implications of the local control of thyroid hormone action. In *Journal of Clinical Investigation* (Vol. 116, Issue 10, pp. 2571–2579). <https://doi.org/10.1172/JCI29812>
- Brix K, Lemansky P, H. v. (1996). Evidence for extracellularly acting cathepsins mediating thyroid hormone liberation in thyroid epithelial cells. *Endocrinology*.
- Bustamante-Barrientos, F. A., Méndez-Ruette, M., Orloff, A., Luz-Crawford, P., Rivera, F. J., Figueroa, C. D., Molina, L., & Bátiz, L. F. (2021). The Impact of Estrogen and Estrogen-Like Molecules in Neurogenesis and Neurodegeneration: Beneficial or Harmful? *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 15(March), 1–19. <https://doi.org/10.3389/fncel.2021.636176>
- Cederroth, C. R., & Nef, S. (2009). Soy, phytoestrogens and metabolism: A review. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 304(1–2), 30–42. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2009.02.027>
- Chen, G., Vlantis, A., Zeng, Q., & van Hasselt, C. (2008). Regulation of Cell Growth by Estrogen Signaling and Potential Targets in Thyroid Cancer. *Current Cancer Drug Targets*, 8(5), 367–377. <https://doi.org/10.2174/156800908785133150>
- Citterio, C. E., Targovnik, H. M., & Arvan, P. (2019). The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. In *Nature Reviews Endocrinology* (Vol. 15, Issue 6, pp. 323–338). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41574-019-0184-8>
- Csaba, G. (2018). Effect of endocrine disruptor phytoestrogens on the immune system: Present and future. *Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica*, 65(1), 1–14. <https://doi.org/10.1556/030.65.2018.018>
- Day, A. J., Cañada, F. J., Díaz, J. C., Kroon, P. A., McLauchlan, R., Faulds, C. B., Plumb, G. W., Morgan, M. R. A., & Williamson, G. (2000). Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase. *FEBS Letters*, 468(2–3), 166–170. [https://doi.org/10.1016/S0014-5793\(00\)01211-4](https://doi.org/10.1016/S0014-5793(00)01211-4)
- Divi, R. L., Chang, H. C., & Doerge, D. R. (1997). Anti-thyroid isoflavones from soybean. Isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochemical Pharmacology*, 54(10), 1087–1096. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(97\)00301-8](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00301-8)
- Doerge, D. R., & Daniel M Sheehan. (2002). Goitrogenic and estrogenic activity of soy isoflavones. *Environ Health Perspect*, 110 Suppl 3, 349–353. <https://doi.org/10.1289/ehp.02110s3349>
- Domínguez-López, I., Yago-Aragón, M., Salas-Huetos, A., Tresserra-Rimbau, A., & Hurtado-Barroso, S. (2020). Effects of dietary phytoestrogens on hormones throughout a human lifespan: A review. *Nutrients*, 12(8), 1–25. <https://doi.org/10.3390/nu12082456>
- Dudovskiy, J. (2016). The ultimate guide to writing a dissertation in business studies: A step-by-step assistance. *Pittsburgh, USA*, 51.
- Fuentes, N., & Silveyra, P. (2019). Estrogen receptor signaling mechanisms. In *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* (1st ed., Vol. 116). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/bs.apcsb.2019.01.001>
- Heldring, N., Pike, A., Andersson, S., Matthews, J., Cheng, G., Hartman, J., Tujague, M., Ström, A., Treuter, E., Warner, M., & Gustafsson, J. Å. (2007). Estrogen receptors: How do they signal and what are their targets. *Physiological Reviews*, 87(3), 905–931. <https://doi.org/10.1152/physrev.00026.2006>
- Hüser, S., Guth, S., Joost, H. G., Soukup, S. T., Köhrle, J., Kreienbrock, L., Diel, P., Lachenmeier, D. W., Eisenbrand, G., Vollmer, G., Nöthlings, U., Marko, D., Mally, A., Grune, T., Lehmann, L., Steinberg, P., & Kulling, S. E. (2018). Effects of isoflavones on breast tissue and the thyroid hormone system in humans: a comprehensive safety evaluation. In *Archives of Toxicology* (Vol. 92, Issue 9). Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/s00204-018-2279-8>
- Ishizuki Y, Hirooka Y, Murata Y, T. K. (1991). The effects on the thyroid gland of soybeans administered experimentally in healthy subjects. *Nihon Naibunpi Gakkai Zasshi*, 67(5), 622–629. [https://doi.org/10.1507/endocrine1927.67.5\\_622](https://doi.org/10.1507/endocrine1927.67.5_622)
- King, R. A., Broadbent, J. L., & Head, R. J. (1996). Absorption and excretion of the soy isoflavone genistein in rats. *Journal of Nutrition*, 126(1), 176–182. <https://doi.org/10.1093/jn/126.1.176>
- King, R. A., & Bursill, D. B. (1998). Plasma and urinary kinetics of the isoflavones daidzein and genistein after a single soy meal in humans. *American Journal of Clinical Nutrition*, 67(5), 867–872. <https://doi.org/10.1093/ajcn/67.5.867>

- Křížová, L., Dadáková, K., Kašparovská, J., & Kašparovský, T. (2019). Isoflavones. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>
- Kuiper, G. G. J. M., Kester, M. H. A., Peeters, R. P., & Visser, T. J. (2005). Biochemical Mechanisms of Thyroid Hormone Deiodination. *Thyroid*, 15(8), 787–798. <https://doi.org/10.1089/thy.2005.15.787>
- Kuiper, G. G. J. M., Lemmen, J. G., Carlsson, B., Corton, J. C., Safe, S. H., van der Saag, P. T., van der Burg, B., & Gustafsson, J. Å. (1998). Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor  $\beta$ . *Endocrinology*, 139(10), 4252–4263. <https://doi.org/10.1210/endo.139.10.6216>
- Kulling, S. E., Honig, D. M., Simat, T. J., & Metzler, M. (2000). Oxidative in vitro metabolism of the soy phytoestrogens daidzein and genistein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(10), 4963–4972. <https://doi.org/10.1021/jf000524i>
- Lee, A., Beaubernard, L., Lamothe, V., & Bennetau-Pelissero, C. (2019). New evaluation of isoflavone exposure in the french population. *Nutrients*, 11(10), 1–24. <https://doi.org/10.3390/nu11102308>
- Lee, H.-R., Kim, T.-H., & Choi, K.-C. (2012). Functions and physiological roles of two types of estrogen receptors, ER $\alpha$  and ER $\beta$ , identified by estrogen receptor knockout mouse. *Laboratory Animal Research*, 28(2), 71. <https://doi.org/10.5625/lar.2012.28.2.71>
- Leyland-Jones, B., Gray, K. P., Abramovitz, M., Bouzyk, M., Young, B., Long, B., Kammler, R., Dell'Orto, P., Biasi, M. O., Thürlimann, B., Harvey, V., Neven, P., Arnould, L., Maibach, R., Price, K. N., Coates, A. S., Goldhirsch, A., Gelber, R. D., Pagani, O., ... Group, B. I. G. 1-98 C. (2015). ESR1 and ESR2 polymorphisms in the BIG 1-98 trial comparing adjuvant letrozole versus tamoxifen or their sequence for early breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 154(3), 543–555. <https://doi.org/10.1007/s10549-015-3634-6>
- Lozovaya, V. v., Lygin, A. v., Ulanov, A. v., Nelson, R. L., Daydé, J., & Widholm, J. M. (2005). Effect of temperature and soil moisture status during seed development on soybean seed isoflavone concentration and composition. *Crop Science*, 45(5), 1934–1940. <https://doi.org/10.2135/cropsci2004.0567>
- Markovits, J., Junqua, S., Goldwasser, F., Venuat, A.-M., Luccioni, C., Beaumatin, J., Saucier, J.-M., Bernheim, A., & Jacquemin-Sablon, A. (1995). Genistein resistance in human leukaemic CCRF-CEM cells: Selection of a diploid cell line with reduced DNA topoisomerase II  $\beta$  isoform. *Biochemical Pharmacology*, 50(2), 177–186. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952\(95\)00131-I](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0006-2952(95)00131-I)
- Messina, M., Nagata, C., & Wu, A. H. (2006). Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutrition and Cancer*, 55(1), 1–12. [https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501\\_1](https://doi.org/10.1207/s15327914nc5501_1)
- Molteni, A., Warpeha, R. L., Brizio Molteni, L., & Fors, E. M. (1981). Estradiol Receptor-binding Protein in Head and Neck Neoplastic and Normal Tissue. *Archives of Surgery*, 116(2), 207–210. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1981.01380140053012>
- Mullur, R., Liu, Y. Y., & Brent, G. A. (2014). Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiological Reviews*, 94(2), 355–382. <https://doi.org/10.1152/physrev.00030.2013>
- Nakamura, Y., Ohsawa, I., Goto, Y., Tsuji, M., Oguchi, T., Sato, N., Kiuchi, Y., Fukumura, M., Inagaki, M., & Gotoh, H. (2017). Soy isoflavones inducing overt hypothyroidism in a patient with chronic lymphocytic thyroiditis: a case report. *Journal of Medical Case Reports*, 11(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s13256-017-1418-9>
- Nielsen, I. L. F., & Williamson, G. (2007). Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutrition and Cancer*, 57(1), 1–10. <https://doi.org/10.1080/01635580701267677>
- Pan, W., Ikeda, K., Takebe, M., & Yamori, Y. (2001). Genistein, daidzein and glycitein inhibit growth and DNA synthesis of aortic smooth muscle cells from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutrition*, 131(4), 1154–1158. <https://doi.org/10.1093/jn/131.4.1154>
- Patemi, I., Granchi, C., & Minutolo, F. (2017). Risks and benefits related to alimentary exposure to xenoestrogens. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(16), 3384–3404. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1126547>
- Patisaul, H. B. (2017). Endocrine disruption by dietary phyto-oestrogens: Impact on dimorphic sexual systems and behaviours. *Proceedings of the Nutrition Society*, 76(2), 130–144. <https://doi.org/10.1017/S0029665116000677>
- Pirahanchi, Y., Toro, F., & Jialal, I. (2021). *Physiology, Thyroid Stimulating Hormone*. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). <http://europepmc.org/abstract/MED/29763025>
- Popa, D.-S., & Rusu, M. E. (2017). Isoflavones: Vegetable Sources, Biological Activity, and Analytical Methods for Their Assessment. *Superfood and Functional Food - The Development of Superfoods and Their Roles as Medicine*. <https://doi.org/10.5772/66531>
- Portulano, C., Paroder-Belenitsky, M., & Carrasco, N. (2014). The Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup> Symporter (NIS): Mechanism and medical impact. *Endocrine Reviews*, 35(1), 106–149. <https://doi.org/10.1210/er.2012-1036>
- Radović, B., Mentrup, B., & Köhrle, J. (2006). Genistein and other soya isoflavones are potent ligands for transthyretin in serum and cerebrospinal fluid. *British Journal of Nutrition*, 95(6), 1171–1176. <https://doi.org/10.1079/bjn20061779>
- Rendle, K. A., Abramson, C. M., Garrett, S. B., Halley, M. C., & Dohan, D. (2019). Beyond exploratory: A tailored framework for designing and assessing qualitative health research. *BMJ Open*, 9(8). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-030123>
- Renko, K., Schäche, S., Hoefig, C. S., Welsink, T., Schwiebert, C., Braun, D., Becker, N. P., Köhrle, J., & Schomburg, L. (2015). An Improved Nonradioactive Screening Method Identifies Genistein and Xanthohumol as Potent Inhibitors of Iodothyronine Deiodinases. *Thyroid*, 25(8), 962–968. <https://doi.org/10.1089/thy.2015.0058>
- Rhoden, K. J., Cianchetta, S., Duchi, S., & Romeo, G. (2008). Fluorescence quantitation of thyrocyte iodide accumulation with the yellow fluorescent protein variant YFP-H148Q/I152L. *Analytical Biochemistry*, 373(2), 239–246. <https://doi.org/10.1016/j.ab.2007.10.020>

- Rizzo, G., & Baroni, L. (2018). Soy, soy foods and their role in vegetarian diets. In *Nutrients* (Vol. 10, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu10010043>
- Roepke, T. K., King, E. C., Reyna-Neyra, A., Paroder, M., Purtell, K., Koba, W., Fine, E., Lerner, D. J., Carrasco, N., & Abbott, G. W. (2009). Kcne2 deletion uncovers its crucial role in thyroid hormone biosynthesis. *Nature Medicine*, *15*(10), 1186–1194. <https://doi.org/10.1038/nm.2029>
- Rubio, I. G. S., & Medeiros-Neto, G. (2009). Mutations of the thyroglobulin gene and its relevance to thyroid disorders. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, *16*(5), 373–378. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e32832ff218>
- Rüfer, C. E., Bub, A., Möseneder, J., Winterhalter, P., Stürtz, M., & Kulling, S. E. (2008). Pharmacokinetics of the soybean isoflavone daidzein in its aglycone and glucoside form: A randomized, double-blind, crossover study. *American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(5), 1314–1323. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.5.1314>
- Santin, A. P., & Furlanetto, T. W. (2011). Role of estrogen in thyroid function and growth regulation. *Journal of Thyroid Research*, *2011*. <https://doi.org/10.4061/2011/875125>
- Sarasquete, C., Úbeda-Manzanaro, M., & Ortiz-Delgado, J. B. (2018). Toxicity and non-harmful effects of the soya isoflavones, genistein and daidzein, in embryos of the zebrafish, *Danio rerio*. *Comparative Biochemistry and Physiology Part - C: Toxicology and Pharmacology*, *211*(March), 57–67. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2018.05.012>
- Sathyapalan, T., Manuchehri, A. M., Thatcher, N. J., Rigby, A. S., Chapman, T., Kilpatrick, E. S., & Atkin, S. L. (2011). The effect of soy phytoestrogen supplementation on thyroid status and cardiovascular risk markers in patients with subclinical hypothyroidism: A randomized, double-blind, crossover study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(5), 1442–1449. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2255>
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., Desai, P., Zimmer-Nechemias, L., Wolfe, B. E., Brashear, W. T., Kirschner, A. S., Cassidy, A., & Heubi, J. E. (2001). Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *Journal of Nutrition*, *131*(4 SUPPL.), 1362–1375. <https://doi.org/10.1093/jn/131.4.1362s>
- Setchell, K. D. R., Brown, N. M., Zimmer-Nechemias, L., Brashear, W. T., Wolfe, B. E., Kirschner, A. S., & Heubi, J. E. (2002). Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *American Journal of Clinical Nutrition*, *76*(2), 447–453. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76.2.447>
- Sharma, S., Kaur, M., Goyal, R., & Gill, B. S. (2014). Physical characteristics and nutritional composition of some new soybean (*Glycine max* (L.) Merrill) genotypes. *Journal of Food Science and Technology*, *51*(3), 551–557. <https://doi.org/10.1007/s13197-011-0517-7>
- Simpson, E. R. (2003). Sources of estrogen and their importance. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, *86*(3–5), 225–230. [https://doi.org/10.1016/S0960-0760\(03\)00360-1](https://doi.org/10.1016/S0960-0760(03)00360-1)
- Šošić-Jurjević, B., Filipović, B., Wirth, E. K., Živanović, J., Radulović, N., Janković, S., Milošević, V., & Köhrle, J. (2014). Soy isoflavones interfere with thyroid hormone homeostasis in orchidectomized middle-aged rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, *278*(2), 124–134. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2014.04.018>
- Vincent, A., & Fitzpatrick, L. A. (2000). Soy isoflavones: Are they useful in menopause? *Mayo Clinic Proceedings*, *75*(11), 1174–1184. <https://doi.org/10.4065/75.11.1174>
- Watanabe, S., Yamaguchi, M., Sobue, T., Takahashi, T., Miura, T., Arai, Y., Mazur, W., Wähälä, K., & Adlercreutz, H. (1998). Pharmacokinetics of Soybean Isoflavones in Plasma, Urine and Feces of Men after Ingestion of 60 g Baked Soybean Powder (Kinako). *The Journal of Nutrition*, *128*(10), 1710–1715. <https://doi.org/10.1093/jn/128.10.1710>
- Zaheer, K., & Humayoun Akhtar, M. (2017). An updated review of dietary isoflavones: Nutrition, processing, bioavailability and impacts on human health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *57*(6), 1280–1293. <https://doi.org/10.1080/10408398.2014.989958>
- Zhang, Y., Wang, G. J., Song, T. T., Murphy, P. A., & Hendrich, S. (1999). Urinary disposition of the soybean isoflavones daidzein, genistein and glycitein differs among humans with moderate fecal isoflavone degradation activity. *Journal of Nutrition*, *129*(5), 957–962. <https://doi.org/10.1093/jn/129.5.957>