

## فیتواستروژن‌ها (Phytoestrogens)

محمد آزادبخت<sup>۱\*</sup>

۱- استاد، گروه فارماکونوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
 \* آدرس مکاتبه: ساری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
 صندوق پستی: ۸۶۱-۴۸۱۷۵، تلفن و نمابر: ۳۳۴۳۰۸۲ (۰۱۵۲)  
 پست الکترونیک: Azadbakhtm@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸۴/۳/۱۳

تاریخ تصویب: ۸۵/۵/۶

## چکیده

مطالعات اپیدمیولوژی پیشنهاد می‌کند جوامعی که مصرف کننده زیاد فیتواستروژن‌ها در رژیم غذایی خودشان هستند از ریسک پایین‌تری نسبت به خیلی از بیماری‌ها که به بیماری غربی<sup>۱</sup> موسوم هستند برخوردار هستند. فیتواستروژن‌ها در خیلی از غذاها وجود دارند و فعالیت بیولوژیکی آنها در حیوانات در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است. فیتواستروژن‌ها شامل چندین گروه از ترکیبات می‌شوند از جمله لیگنان‌ها، ایزوفلاونوئیدها، کومستان‌ها و لاکتون‌های سوسرسلیک. گیاه سویا که از گیاهان خانواده نخود است حاوی فیتواستروژن‌های ژنیستین، دایدزئین و گلیستین بوده که همگی جز ایزوفلاون‌ها هستند و روی رسپتورهای استروژن عمل می‌کنند و دارای هم خواص آگونیستی و هم آنتاگونیستی هستند. در موقعی که میزان استرادیول در بدن برای رقابت در اتصال به رسپتور کم است، ایزوفلاون‌ها خواص آگونیستی را بیشتر ارایه می‌نمایند. از طرف دیگر، خواص آنتی‌استروژنیک آنها به غلظت‌های نسبی فیتواستروژن و استروژن داخلی بستگی دارد و ممکن است موقعی که استروژن داخلی فراوان است، فیتواستروژن‌ها استرادیول را از رسپتورش جابه‌جا نمایند. در دوران یائسگی که میزان استروژن در محیط کم است فیتواستروژن‌ها اثرات استروژنیک خود را قوی‌تر ارایه می‌نمایند بنابراین در پیشگیری از علائم نامطلوب این دوره همچون گرگرفتگی، خشکی واژن به همراه خطر افزایش یافته از دست دادن استخوان و همچنین بیماری قلبی عروقی و بروز سرطان‌های پستان، کولون، اندومتر و تخمدان موثر هستند.

گل‌واژگان: فیتواستروژن، استرادیول، یائسگی، ایزوفلاونوئید، ژنیستین

<sup>1</sup> Western disease

## مقدمه

میزان شیوع بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان‌ها و استئوپروز در کشورهای مختلف متفاوت است. فاکتورهای ایولوژی زیادی در میزان این تفاوت دخالت دارند که از جمله می‌توان آنها خصوصیات نژادی، رژیم غذایی و نحوه زندگی را نام برد. نقش رژیم غذایی در جوامع عمومی بسیار زیاد است چون غذاها حاوی ترکیبات فعال بیولوژی متفاوت هستند [۱،۲،۳]. مثال بارز از مواد فعال بیولوژی که در اینجا به آن اشاره می‌شود فیتواستروژن‌ها یا فیتواستروژن‌ها هستند. مطالعات اپیدمیولوژی پیشنهاد می‌کند جوامعی که مصرف کننده زیاد فیتواستروژن‌ها در رژیم غذایی خودشان هستند از ریسک پایین‌تری نسبت به خیلی از بیماری‌ها که به بیماری غربی موسوم هستند برخوردار هستند. فیتواستروژن‌ها در خیلی از غذاها وجود دارند و فعالیت بیولوژیکی آنها در حیوانات در مطالعات متعددی به اثبات رسیده است [۲،۳،۴،۵].

این ترکیبات بدین صورت تعریف می‌شوند که از نظر ساختمانی و عمل شبیه ۱۷ - بتا - استرول هستند و یا اینکه اثراتی شبیه استروژن را ایجاد می‌نمایند [۵].

فیتواستروژن‌ها شامل چندین گروه از ترکیبات هستند که از جمله لیگنان‌ها، ایزوفلاونوئیدها، کومستان‌ها و لاکتون‌های رسورسیلیک اسید را می‌توان نام برد. وجود ایزوفلاونوئیدها محدود به گیاهان خانواده نخود<sup>۱</sup> می‌شود [۶].

گیاه سویا که از گیاهان خانواده نخود است حاوی فیتواستروژن‌های ژنیستین، دایدزئین و گلیستین بوده که همگی در زمره ایزوفلاون‌ها هستند و روی رسپتورهای استروژن عمل می‌کنند و دارای هم خواص آگونیستی و هم آنتاگونیستی هستند اکول یک متابولیت و ایزوفلاون نسبتاً قوی است که از متابولیزه شدن دایدزئین حاصل می‌شود (و دایدزئین از فورمونونیتین). ژنیستین از بیوکائین آ به دست می‌آید [۳]. ایزوفلاون‌ها آگونیست‌های بسیار ضعیف استروژن بوده که به رسپتور استروژن با تمایل کمتر از استرادیول باند می‌گردند. در موقعی که میزان استرادیول در بدن برای رقابت در اتصال به

رسپتور کم است، ایزوفلاون‌ها خواص آگونیستی را بیشتر ارایه می‌نمایند. از طرف دیگر، خواص آنتی‌استروژنیک آنها به غلظت‌های نسبی فیتواستروژن و استروژن داخلی بستگی دارد و ممکن است موقعی که استروژن داخلی فراوان است، فیتواستروژن‌ها استرادیول را از رسپتورش آزاد نمایند [۶].

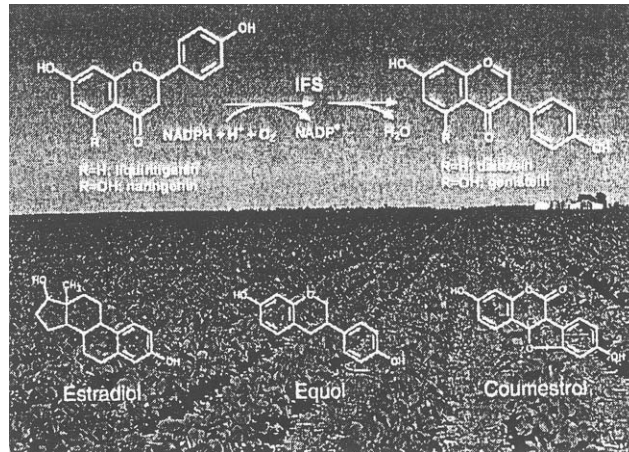
ایزوفلاون‌ها به مانند بسیاری از ترکیبات گیاهان مثل لیگنین، تانن‌ها، آنتوسیانین‌ها و خیلی از فیتوآلکسین‌ها از طریق فنیل پروپانوئید ساخته می‌شوند. این ساخته شدن از طریق ایزوفلاونوئید سنتتاز<sup>۱</sup> انجام شده و به وسیله P<sub>450s</sub> کاتالیز می‌گردد. IFS مواد فلاونی همچون لیکوریتی ژنین و نارینجین را به ترتیب به ایزوفلاون دایدزئین و ژنیستین تبدیل می‌کند. فعالیت IFS در میکروزوم‌های گیاه سویا ثابت شده است. اخیراً سه گروه از محققین ژن IFS را از طریق بیوتکنولوژی کلون کرده‌اند و مسیر فوق و کاتالیز شدن توسط P<sub>450s</sub> را ثابت نمودند [۷].

جالب‌ترین ترکیبات ایزوفلاونوئیدی به عنوان فیتواستروژن، دایدزئین، ژنیستین و کومسترون و متابولیت‌هایی همچون اکول هستند [۲،۳]. به نظر می‌رسد که فعالیت استروژنی این ترکیبات مربوط به شباهت ساختمانی مستقیم بین این ایزوفلاونوئیدها و استروژن‌ها است [۳،۴،۵] (شکل شماره ۱).

## چگونگی کشف فیتواستروژن‌ها

در دهه ۱۹۴۰ دامداران استرالیایی متوجه شدند که گوسفندانشان نابارور شدند. آنها دریافتند که گوسفندان چراکننده چون به مدت طولانی در چراگاه‌های مزارع یونجه بودند، نازا می‌شدند و این موضوع را به مقدار زیاد فیتواستروژن‌ها در یونجه نسبت دادند. این ترکیبات استروژنی ضعیف، دارای اثرات مختلفی بودند به طوری که در دهانه رحم، باعث تغییر در تمایز سلول شده و با ایجاد غدد غیرنرمال، موکوس سرویکال بیشتری تولید می‌کنند و در رحم باعث افزایش علامت‌دار وزن رحم نسبت به وزن بدن می‌گردند که یک بیواسی کلاسیک برای فعالیت استروژنی است. تخمک‌گذاری غیرنرمال در تخمدان این گوسفندان مورد توجه قرار گرفت

<sup>1</sup> Isoflavonoid synthetase<sup>1</sup> Leguminosae



شکل شماره ۱- ساختمان مولکولی چند فیتواستروژن و همچنین نحوه عمل آنزیم ایزوفلاون سنتتاز (IFS) که در حضور سیتوکروم P<sub>450</sub>، فلاون‌ها را به ایزوفلاون‌ها تبدیل می‌نماید.

بیماری کبدی وجود داشت و در مقابل، این مشکلات در یوزپلنگ‌های اسیر شده از آفریقای جنوبی وجود نداشت. مهم‌ترین تفاوت بین این دو نوع یوزپلنگ، در رژیم غذایی آنها بود. یوزپلنگ‌های آفریقای جنوبی از لاشه‌های حیوان‌هایی همچون گاو، جوجه، یا حیوانات سم‌دار تغذیه می‌کنند در حالی که یوزپلنگ‌های آمریکای شمالی از یک رژیم غذایی مصنوعی تهیه شده از حیواناتی همچون گربه، اسب اما حاوی محصولات سویا با سطوح بالای دایدزئین و ژنیستین تغذیه می‌کردند. در این رژیم غذایی، یوزپلنگ به طور نمونه روزانه حدود ۵۰ میلی‌گرم از این استروژن‌های ضعیف را مصرف می‌کرد. ناباروری یوزپلنگ می‌تواند به دلیل اثرات این استروژن‌های خارجی باشد. یک مطالعه با استفاده از ۴ یوزپلنگ بزرگ قبل و بعد از تغییر رژیم غذایی به جوجه (که حاوی فیتواستروژن‌ها نبود) انجام شد. تغییرات در رژیم غذایی باعث اصلاح زمان انعقاد، عمل کبد و تغییرات میتوکندری کبدی شده است. استروژن‌ها در اتیولوژی این تغییرات کبدی ایفای نقش می‌کنند [۵۸].

در سال ۱۹۵۴، ۵۳ گیاه به عنوان گیاهان دارای فعالیت استروژنی معرفی شدند و در سال ۱۹۷۵ تعداد آن به ۳۰۰ گیاه رسید. در میان این گیاهان، استروژن‌های گیاهی (ایزوفلاون‌ها و کومستان‌ها) به عنوان معمولی‌ترین ترکیبات استروژنی شناسایی شده‌اند. لیگنان‌های گیاهی نیز که پیشتازهای ترکیبات استروژنی ضعیف

به طوری که توسعه فولیکول مهار شده و یا تغییر نمود. همچنین اثرات هیپوفیز - CNS در گوسفندان استفاده‌کننده از یونجه دیده شده است به طوری که، برخلاف اینکه یک پاسخ ترشح LH نرمال برای هورمون آزادکننده گنادو تروپین وجود داشت، هورمون LH نمی‌توانست به وسیله استفاده از استرادیول خارجی افزایش یابد [۶،۸].

مشاهدات در روی بلدرچین کالیفرنیا منجر به نتیجه‌گیری مشابه در ارتباط با اثرات فیتواستروژن‌ها شده است. در طی سال‌های خشکسالی موقعی که غلظت فیتواستروژن‌ها (عمدتاً فورمونوتین و ژنیستین) در علوفه زیاد می‌شود، میزان تولید مثل بلدرچین به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در حالی که در سال‌های دارای بارندگی زیاد که تقریباً هیچ مقداری از فیتواستروژن در علوفه وجود ندارد، باروری زیاد است. یک آزمایش تغذیه‌ای برای اثر فیتواستروژن‌ها روی تولید تخم انجام شد. سه جفت بلدرچین با سه رژیم غذایی مختلف انتخاب شدند و مشخص شد که بلدرچین مورد تغذیه با سطوح بالای فیتواستروژن، ۲ ماه دیرتر تخم‌گذاری می‌کند. یک نظریه برای این یافته‌ها این است که حضور یا عدم حضور فیتواستروژن‌ها باعث این نتیجه‌گیری شده است [۵،۶،۸].

سومین مثال در ارتباط با فیتواستروژن‌ها و ناباروری در یوزپلنگ‌های اسیر شده مشاهده شد. در یوزپلنگ‌های اسیر شده از آمریکای شمالی مشکلات ناباروری شدید به همراه



در پستانداران هستند، بعداً به فیتواستروژن‌ها اضافه شدند [۱,۹].

دانه‌ها (به ویژه دانه کتان) وجود دارند [۱].

**منابع، متابولیسم، و قدرت فیتواستروژن‌ها**

فیتواستروژن‌ها در گیاهان مختلفی از جمله غلات، گیاهان خانواده نخود و در علوفه‌ها وجود دارند. فیتواستروژن‌ها در مقادیر مختلفی در قسمت‌های متفاوت از گیاه و دانه‌ها، براساس رقم، محل جغرافیایی و سال رشد گیاه وجود دارند. دانه سویا فراوان‌ترین منبع غذایی ایزوفلاونوئیدها است (تا ۱۸۰۰ mg/kg وزن تازه). در جدول شماره ۱ میزان فیتواستروژن‌ها در غذاها ارایه شده است. ۱ گرم دانه سویا نزدیک به ۸۰۰ میکروگرم دایدزئین و بیش از ۵۰۰ میکروگرم ژنیستین دارد. در حالی‌که ۱ گرم پروتئین سویا تقریباً دارای ۲۵۰ µg ژنیستین است. در کسانی‌که دارای رژیم غذایی حاوی سویای زیاد هستند سطوح ایزوفلاون خورده شده زیاد است به طوری‌که سطوح ادراری اکول تقریباً ۱۰۰ برابر بیشتر از افرادی است که سویا کم مصرف می‌کنند. ایزوفلاون‌ها معمولاً محدود به گیاهان خانواده نخود می‌شوند که بالاترین غلظت آنها در دانه‌های سویا و محصولات مواد غذایی حاوی سویا و پروتئین سویا وجود دارند. لیگنان‌ها تقریباً در غلات، سبزیجات و با غلظت‌های زیادتری در روغن

فیتواستروژن‌ها ممکن است از طریق تغییرات باکتریایی روی ترکیبات مواد غذایی قبل از جذب از گوارش، به وجود آیند. مهم‌ترین لیگنان‌ها، انترولاکتون و انترودیول هستند. باکتری‌های روده‌ای این ترکیبات را از ترکیبات مواد غذایی تولید می‌کنند. مهم‌ترین ایزوفلاون‌ها، ژنیستین، دایدزئین و اکول هستند. این ایزوفلاون‌ها محصولات متابولیسم باکتری‌های روده‌ای هستند که قسمت قند توسط باکتری از مولکول جدا می‌شود تا به فرم فعال تبدیل گردند. همچنین فورمونوتین به دایدزئین سپس اکول، ژنیستین از بیوکائین آ، و متابولیت‌های فعال لیگنان شامل انترولاکتون و انترودیول از سکوایزولاری سیرسینول و ماتائی‌رسینول توسط باکتری‌های روده حاصل می‌شوند. این‌گونه تغییرات متابولیسمی ممکن است توسط رژیم غذایی و داروها (مثل آنتی‌بیوتیک‌ها) و یا بیماری‌های روده‌ای و جراحی تحت تاثیر قرار گیرد فیتواستروژن‌های حاصل از باکتری روده، سپس با سیکل انتروهپاتیک ممکن است در صفرا ترشح شده یا دکونژوگه شده، دوباره جذب شده، دوباره دکونژوگه شده و در ادرار ترشح شوند. ارتباط بین جذب خوراکی و دفع ادراری به خوبی در مطالعات نشان داده است. بنابراین اندازه‌گیری ادراری فیتواستروژن‌ها یک روش مفید در آنالیز رژیم غذایی است [۵,۶,۱۰].

جدول شماره ۱- میزان انواع فیتواستروژن‌ها در غذاها

لیگنان‌ها		ایزوفلاون‌ها		نوع غذا ( نام گیاه)
ماتایرسینول	سکوایزولاریسیرسینول	ژنیستین	دایدزئین	
<b>رژیم غذای غربی</b>				
۶۵/۰	۴۷/۱	۰	۰	چاودار ( <i>Secale cereals</i> )
۰	۸/۱	tr	tr	گندم ( <i>Triticum dicoccum</i> )
۰/۰	۱۰/۰	۰	۰	سیب‌زمینی ( <i>Ipomea batata</i> )
۳/۰	۱۹۲/۰	tr	tr	هویج ( <i>Daucus sativus</i> )
tr	۳۳/۰	tr	tr	کلم ( <i>Brassica oleracea</i> )
۰	tr	tr	۱۲/۴	سیب ( <i>Pyrus malus</i> )
۷۸/۱	۱۵۰۰	tr	tr	توت فرنگی ( <i>Fragaria amanassa</i> )



ادامه جدول شماره ۱- میزان انواع فیتواستروژن‌ها در غذاها

لیگنان‌ها	ایزوفلاون‌ها		نوع غذا ( نام گیاه)	
	دایدزین	ژنیستین		
<b>رژیم غذایی شرقی</b>				
tr	۱۳/۰ - ۲۷۳/۰	۲۶۸۰۰-۱۰۲۵۰۰	۱۰۵۰۰ - ۸۵۰۰۰	سویا ( <i>Glycine max</i> )
tr	۳۱/۰	۱۲۶۰۰	۱۸۵۰۰۰	نوعی تاک ( <i>Pueraria lobata</i> )
tr	۱۶/۰	۰	۰	برنج ( <i>Oryza sativa</i> )
۲۷۷/۰	۱۸۹۰	Tr	tr	چای سبز ژاپنی
۹۰/۰	۱۰۵۰	۰	۰	چای سبز چینی
<b>رژیم غذایی مدیترانه‌ای</b>				
۱۰۸۷۱	۳۶۹۹۰۰	۰	۰	دانه کتان ( <i>Linum usitatissimum</i> )
۰	۶۱۰	۱۳/۹	۸/۰	دانه آفتاب‌گردان ( <i>Helianthus</i> )
۳/۶	۳۷۹/۰	tr	tr	سیر ( <i>Allium sativum</i> )
۶/۵	۵۱/۶	۰	۰	گوجه فرنگی ( <i>Lycopersicon esculenium</i> )
۰	۲۱۹/۲	۰	۰	گریپ فروت ( <i>Citrus paradise</i> )
۳/۹-۱۱/۹	۴۸/۰ - ۲۹۲/۹	۰	۰	زیتون ( <i>Olea europaea</i> )
tr	۱۰۳۶	۰	۰	کاهو ( <i>Lactuca</i> )

tr = مقدار ناچیز

نمونه‌ها با استفاده از روش ID-GC-MS-SIM آنالیز شده‌اند و نتایج بر اساس  $\mu\text{g}/100$  گرم وزن خشک ارائه شده است.

استروژن ۱۰۰ تا ۱۰/۰۰۰ مرتبه بیشتر از استرادیول و دی‌اتیل استیل بسترول است [۵،۶].

لیگنان‌ها و ایزوفلاون‌ها، علاوه بر اثرات استروژنیک، اثرات ضد ویروس، ضدسرطان، ضد باکتری و ضد قارچ نیز دارند. فلاونوئیدها همچنین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانت، آنتی‌موتازنیک، و ضد التهاب نیز هستند. مهم‌ترین ایزوفلاون مورد بررسی، ژنیستین است که یک مهار کننده آنزیم تیروزین کیناز، DNA توپوایزومراز و کیناز ریبوزومی S6 است. مهار آنزیم تیروزین کیناز مهم است چون رسپتور این آنزیم در کنترل میتوزنیزس، تنظیم چرخه سلولی، عمر سلولی و انتقال سلولی از طریق باند شدن فاکتور رشد نقش دارد [۵،۶].

از نظر بیوسنتز، ژنیستین ساده‌ترین ایزوفلاونوئید از ترکیبات گیاهان خانواده نخود است. در ده سال گذشته بیش از ۳۶۰۰ بررسی درباره فعالیت بیولوژیکی ژنیستین منتشر شده است. عمده این فعالیت‌ها بر روی فعالیت مهارکننده تیروزین کیناز، فعالیت‌های محافظت‌کنندگی در سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی - عروقی و فعالیت

ژنیستین، دایدزین و اکول در پلاسماهای انسانی و ادرار شناسایی شده‌اند. همچنین لیگنان‌ها (انترولاکتون و انترودیول) از ادرار انسان، سرم، منی و صفرا جدا شده‌اند.

فیتواستروژن‌ها، استروژن‌های ضعیف هستند. مطالعات آزمایشگاهی توسط کشت سلول انسانی برای مقایسه اثرات استروژنی نسبی فیتواستروژن‌های متفاوت انجام شده است. حدود قدرت‌های نسبی این ترکیبات در مقایسه با استرادیول (۱۰۰) عبارتست از: کومسترو (۰/۲۰۲)، ژنیستین (۰/۰۸۴)، اکول (۰/۰۶۱)، دایدزین (۰/۰۱۳)، بیوکائین آ (۰/۰۰۶) و فورمونونین (۰/۰۰۰۶). در هر صورت، سطوح هم میزان فعالیت، به وسیله ایزوفلاون‌ها و استرادیول موقعی که در غلظت زیاد استفاده شده‌اند ایجاد شده است و این نشان می‌دهد که کمپلکس‌های رسپتور - استروژنی تشکیل شده به وسیله استرادیول و ایزوفلاونوئیدها معادل هم هستند. بر هم کنش رسپتور استروژن با ایزوفلاون با مهار به وسیله تاموکسیفن ثابت شده است. ثابت جدا شدنی نسبی ژنیستین برای رسپتور



فیتواستروژنی آن متمرکز شده است. این ترکیب در خانواده پروانه‌داران از گیاهان زیر خانواده نخود وجود دارد [۵، ۶].

### نحوه عمل فیتواستروژن‌ها

قبل و بعد از یائسگی زنان دارای علائمی هستند که مربوط به کاهش استروژن است. جایگزینی استروژن می‌تواند باعث درمان آن علائم گردد. سؤال این است چرا بیش از یک درمان برای درمان علائم منوپوز وجود دارد؟ این بدین دلیل است که استروژن‌های استروئیدی پاسخ‌های همگون در همه بافت‌های هدف ندارند و یا به دلیل اثرات نامطلوب آنها است. استروژن به رسپتور استروژن<sup>۱</sup> باند شده و باعث عمل ترجمه برداری ژن می‌گردد. دو زیر گروه از ER، یعنی  $\alpha$  و  $\beta$ ، شناخته شده‌اند که توزیع سلولی و غلظت متفاوت در بافت‌های هدف دارند. باند شدن با ER و حوادث بعدی آن شدیداً پیچیده است و وابسته به بافت، سلول، و محیط دارد. فیتواستروژن‌ها به خوبی استروژن‌ها می‌توانند به این رسپتورها باند شوند ایزوفلاون‌ها و کومستان‌ها در قدرت باند شدن و یا واکنش دادن با رسپتورهای  $\alpha$  و  $\beta$  استروژن با هم تفاوت دارند. رئیس‌تین، دایدزئین و کومسترونل به عنوان یک تنظیم‌کننده رسپتور استروژن انتخابی<sup>۲</sup> طبیعی شناخته شده‌اند که با تمایل بیشتری به ER $\beta$  نسبت به ER $\alpha$  باند می‌شوند و اثرات مهمی در روی بعضی از بافت‌های متأثر از استروژن در مغز، قلب و عروق، دستگاه تناسلی ادراری و استخوان دارند. ساختمان مولکولی رئیس‌تین با IV بتا - استرادیول شباهت‌هایی دارد به ویژه حلقه فنلیک A و فاصله بین هیدروکسی ۴' و ۷ ( $11/5A^{\circ}$ ) در هر دو مشابه است. این شباهت‌ها توانایی باند شدن رئیس‌تین به رسپتورهای استروژن و پروتئین‌های باندکننده هورمون جنسی را تایید می‌کند. بنابراین رئیس‌تین می‌تواند هم فعالیت استروژنی و هم آنتی‌استروژنی را ارائه نماید (به دلیل رقابت با استرادیول در باند شدن با پروتئین). شباهت‌های ساختمانی همچنین بین رئیس‌تین و تاموکسیفن (یک آنتی‌استروژن سنتتیک و یک عامل محافظت‌کننده سرطان در زنان، با خطر بالای سرطان پستان است) نیز مورد توجه است [۱۱].

اکول و رئیس‌تین می‌توانند باعث جابجایی باند شدن استروژن و تستوسترون از پروتئین باند کننده استروئید جنسی انسانی شوند.

بنابراین، رئیس‌تین و دیگر فیتواستروژن‌ها روی میزان کلیرانس آندروژن‌ها و استروژن‌ها، و بنابراین در دسترس بودن هورمون‌ها در سلول‌های هدف، تاثیر می‌گذارند (شکل شماره ۲) [۱۱].

### اثرات کلینیکی فیتواستروژن‌ها

عمده شواهد برای اثرات کلینیکی فیتواستروژن‌ها از مطالعات اپیدمیولوژیکی به دست آمده‌اند [۳]. قسمت مهم این شواهد براساس تفاوت‌ها در مصرف مواد غذایی حاوی سویا و یا پرتئین سویا در جوامع مختلف جهانی به دست آمده است. این مواد غذایی، مهم‌ترین منابع ایزوفلاون‌ها هستند. بیشترین مصرف این محصولات غذایی در جوامع ژاپنی به مقدار ۲۰۰ میلی‌گرم در روز است. میزان مصرف ایزوفلاون‌ها در جوامع آسیایی حدود ۴۵ - ۲۵ میلی‌گرم بوده در حالی که در کشورهای غربی کمتر از ۵ میلی‌گرم در روز است [۵، ۶، ۱۱].

### اثرات فیتواستروژن‌ها در سندرم منوپوز (MPS)

فیتواستروژن‌ها که آگونیست‌های ضعیف استروژن هستند، در موقعی که میزان استروژن در محیط کم باشد می‌توانند اثرات استروژنیکی خود را قوی‌تر ارائه نمایند بنابراین شاید این پیش‌بینی درست باشد که آنها در زنان یائسه، خواص استروژنی بیشتری را ارائه نمایند.

کاهش استروژن در زنان یائسه ممکن است منجر به علائم نامطلوب همچون گرگرفتگی، خشکی واژن به همراه خطر افزایش یافته از دست دادن استخوانی و همچنین بیماری قلبی عروقی گردد [۱۲].

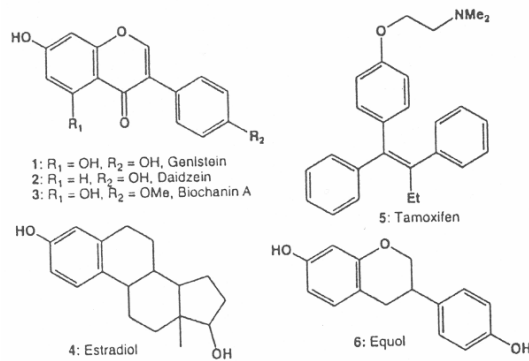
عمده علامت در سندرم منوپوز، گرگرفتگی<sup>۱</sup> است. میزان شیوع گرگرفتگی در زنان یائسه اروپایی به میزان ۸۰ - ۷۰ درصد، در مالزی ۵۷ درصد، در چین ۱۸ درصد و در زنان یائسه سنگاپوری ۱۴ درصد است. تفاوت مهم رژیم غذایی بین مردم این مناطق، به طور اولیه در ارتباط با مصرف سویا بوده

<sup>1</sup> Hot flash

<sup>1</sup> ER

<sup>2</sup> SERM





شکل شماره ۲- ساختمان فیتواستروژن‌های ایزوفلاون‌ی در ارتباط با استرادیول و تاموکسیفن

در یک بررسی کنترل شده تصادفی، کاهش علائم یانسیگی همچون سردرد، اختلالات خواب، افسردگی و تحریک پذیری با مصرف رژیم غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها مشاهده شد [۵]. در یک بررسی، ایزوفلاون‌های سویا، نگهداری توده استخوانی در جوانان را که تخمدان آنها خارج شده است افزایش داده‌اند.

#### اثرات فیتواستروژن‌ها در بیماری‌های قلبی و عروقی

فراوانی بیماری قلبی و عروقی در زنان در زمان یائسگی از مردان بیشتر است [۵، ۱۳]. استروژن‌ها خطر بیماری قلبی عروقی را کاهش می‌دهند. اثرات محافظتی استروژن‌ها از طریق تغییرات چربی، کاهش LDL، افزایش HDL و اثرات عروقی ثابت شده است. در زنان یائسه فیتواستروژن‌ها به عنوان یک آگونیست استروژن عمل می‌کنند و ممکن است اثراتی مشابه استروژن ایجاد نمایند. شیوع کمتر بیماری‌های قلبی عروقی در کشورهای آسیایی در مقایسه با کشورهای غربی، پیشنهاد می‌کند که فیتواستروژن‌های موجود در رژیم غذایی مردم کشورهای آسیایی باعث اثرات محافظت قلبی گردیده است [۱۳].

رژیم غذایی با پروتئین سویا در مقایسه با پروتئین‌های حیوانی مثل کازئین و لاکتوبومین، اثرات آنتی‌آتروژنیک<sup>۱</sup> را نشان داده است [۵]. هم‌چنین پروتئین سویا باعث افزایش تنظیم فعالیت تمایلی زیاد رسپتور LDL در سلول‌های تک‌هسته‌ای می‌شوند که نتیجه آن افزایش ۸ برابر تجزیه LDL به وسیله این سلول‌ها

است [۶، ۱۲]. در یک بررسی مشخص شد که رژیم تکمیلی با آرد سویا (حاوی ایزوفلاون‌ها) و دانه کتان (حاوی لیگنان) باعث بالغ شدن اپی‌تلیوم واژینال گردید. این اثر ممکن به دلیل فعالیت استروژن‌های موجود در رژیم غذایی مذکور باشد که باعث تفاوت در مقدار و شدت علائم وازوموتور در این مناطق می‌گردد. آقای آدلرکروتز سطوح استروژن و ایزوفلاون ادراری را در سه گروه از زنان ژاپنی، آمریکایی و فنلاندی بررسی کرده است. او پیشنهاد کرده است که سطوح بالای فیتواستروژن‌ها در رژیم غذایی ممکن است تعداد کم علائم منوپوز در زنان ژاپنی را توضیح دهد [۲، ۶]. در یک بررسی مقایسه‌ای رژیم غذایی تکمیلی بین آرد سویا و آرد گندم، در طی ۱۲ هفته، میزان گرگرفتگی در زنان یائسه به میزان ۴۰ - ۲۵ درصد در رژیم غذایی حاوی آرد سویا کاهش یافته است. تفسیر این یافته‌ها مشکل است چون هر دو آرد حاوی فیتواستروژن‌ها هستند و گرگرفتگی نیز در طی زمان بهبود می‌یابد [۵].

یک فیتواستروژن سنتتیک به نام زیرالنون<sup>۱</sup>، یک لاکتون رسورسیلیک اسید، فعالیت استروژنی مشابه استروژن‌های کنژوگه در گرگرفتگی و واژینیت داشته است. در این بررسی دوسویه کور کنترل شده، استروژن‌های کنژوگه و زیرالنون به طور مساوی در درمان علائم یانسیگی موثر بودند و هر دو از پلاسبو نیز موثرتر بودند. هم‌چنین یک افزایش در بالغ شدن واژن با هر دو مشاهده شد [۶].

<sup>1</sup> Antiatherogenic

<sup>1</sup> Zearalenon



خواهد بود [۶].

در یک تحقیق از سه فرمول غذایی در نوزادان استفاده شده است. در یک گروه از نوزادان از شیر گاو (کلسترول کم، فیتواستروژن کم) و در گروه دوم، شیرابه سویا (کلسترول صفر، فیتواستروژن زیاد)، و در گروه سوم، شیرابه سویا همراه با کلسترول اضافه شده (کلسترول کم، فیتواستروژن زیاد) استفاده نمودند. این سه گروه با نوزادان تغذیه شده با شیر مادر (کلسترول زیاد، فیتواستروژن کم) با هم مقایسه شدند. در این تحقیق، سطوح کلسترول سرمی، LDL و میزان سنتز فراکسیون کلسترول<sup>۱</sup> در همه نوزادان کمتر از نوزادان تغذیه شده با شیر مادر بوده است. هیچ تفاوتی در سطوح HDL و تری‌گلیسریدها وجود نداشت. کاهش قابل توجه LDL در گروه تغذیه شده با شیرابه سویا نسبت به گروه دریافت کننده شیرابه سویا همراه با کلسترول اضافه شده، و افزایش در FSR مشاهده شد. افزایش FSR در نوزادان تغذیه شده با سویا به نیاز کلسترول در طی این رشد سریع برمی‌گردد [۵].

نشان داده شده است موقعی که این زنان یائسه به میزان ۴۵ میلی‌گرم ایزوفلاون در روز مصرف کنند سطوح کلسترول پایین‌تری در مقایسه با کنترل دارند. در مطالعه دیگری، ترکیب بیوکائین A (یک ایزوفلاون) میزان HDL را افزایش داده است [۵].

اثرات قلبی عروقی ایزوفلاون‌ها ممکن است به دلیل مهار اکسیداسیون LDL باشد که این اثر ممکن است به وسیله غذاهای غنی از ویتامین C افزوده شود. به طور کلی ایزوفلاون‌ها در زنان در پس از یائسگی باعث کاهش LDL، کاهش نسبت کلسترول به HDL، کاهش کلسترول و کاهش نسبت LDL به HDL می‌شوند [۱۲].

#### اثرات فیتواستروژن‌ها در استئوپروز

استئوپروز یک بیماری مرتبط با سن، جنس و اختلال هورمونی است. این بیماری در زنان پیر بیشتر وجود داشته و با افزایش زمان کمبود استروژن، فراوانی آن افزایش می‌یابد. میزان استئوپروز در مناطق جغرافیایی و در جمعیت‌های مختلف متفاوت است [۵، ۱۴].

استئوپروز یک عارضه در منوپوز است که خیلی از پزشکان برای جلوگیری از آن از درمان با استروژن به طور استفاده می‌کنند. بررسی‌ها نشان داده است که مخلوط استروژن‌های کژوگه با دوز پایین و ایزوفلاون‌ها در جلوگیری از دست رفتن استخوان موثر است. اپیری‌فلاون (یک ایزوفلاون سستیک) در خیلی از کشورها برای درمان استئوپنی و جلوگیری از استئوپروز پذیرفته شده است. بررسی‌های حیوانی نشان داده است که از دست دادن استخوان فمورال در موش صحرایی که تخمدان آنها جدا شده توسط رژیم تکمیلی سویا اصلاح شده است [۲، ۵].

در یک بررسی توسط WHO نشان داده شده است که فراوانی استئوپروز در زنان آسیایی کمتر از زنان غربی است. در یک تحقیق دیگر گزارش شده است که زنان ژاپنی ریسک پایین‌تری برای شکستگی استخوان نسبت به زنان سفید پوست دارند [۱۴].

هم‌چنین مشخص شد که دوز پایین ژنیستین (یک ایزوفلاون) معادل با پیرماین در نگهداری توده استخوانی در موش‌های صحرایی که تخمدان آنها جدا شده بود اثر داشته است [۵]. هم‌چنین اپیری‌فلاون (یک ایزوفلاون سستیک)، دانسیته استخوانی در زنان یائسه دریافت کننده هورمون آزاد کننده گناد و تروپین (GnRH) را حفظ می‌نماید. ثابت شده است که اپیری‌فلاون باعث حفظ افزایش دانسیته استخوانی در زنان یائسه می‌شود و از دست رفتن سریع استخوان متعاقب اووهورکتومی<sup>۱</sup> دو طرفه را جلوگیری می‌کند [۵].

#### اثرات فیتواستروژن‌ها در پیشگیری از سرطان

فراوانی سرطان‌های پستان، کولون، اندومتر و تخمدان در زنان کشورهای آسیایی و شرق اروپا کمتر از زنان کشورهای غربی است. همچنین مهاجران از آسیا، کسانی که رژیم غذایی سنتی خود را حفظ می‌کنند، خطر این سرطان‌ها در آنها نیز کمتر است. مصرف‌کنندگان زیاد سبزیجات همچنین در معرض خطر کمتر سرطان و بیماری قلبی هستند [۳، ۵، ۱۴]. مصرف زیاد چربی حیوانی با سرطان پستان همراه با مرگ بوده است. زنان دارای سرطان پستان در ژاپن دارای پروگنوز بهتری از زنان دارای سرطان پستان در آمریکا و بریتانیا هستند [۵، ۶]. حدود ۱۵۰/۰۰۰ زن در ژاپن برای ۱۷ سال تحت بررسی توصیفی قرار گرفتند و مشاهده شد که بین خطر سرطان پستان

<sup>۱</sup> Oophorectomy

<sup>۱</sup> FSR





مورد سرطان رکتال نیز گزارش شده است. در یک بررسی مشخص شد که بیوکائین آ و ژنیستین رشد سلول‌های کولورکتال سرطانی را مهار می‌کنند. این مهار رشد سلول از طریق فعال‌سازی آپوپتوزیس<sup>۱</sup> اتفاق می‌افتد و وابسته به نور نیز می‌باشد [۳،۵].

یک تفاوت سی برابر در فراوانی سرطان اندومتر بین مناطق مختلف وجود دارد (در آمریکا ۰/۰۰۰۲۵ و در سنگاپور ۰/۰۰۰۰۲). در یک بررسی اپیدمیولوژی اخیر روی زنان چینی مقیم سنگاپور که شامل ۴۲۰ نفر افراد سالم به عنوان کنترل و ۲۰۰ نفر که سرطان پستان در آنها تایید شده بود، نشان داد که مصرف سویا به طور مستقیم با خطر سرطان ارتباط دارد و اثرات رژیم غذایی برتر از اثرات ژنتیک بوده است.

موقعی که ژنیستین (یک ایزوفلاون) در دوران نوزادی به رت‌ها داده شد به طور موثری از ایجاد تومور تحریک شده توسط مواد شیمیایی ممانعت نمود. بیوکائین آ (یک ایزوفلاون مهم گیاه نخود) در مدل‌های حیوانی اثر ممانعت‌کنندگی سرطان داشته است.

ژنیستین و ایزوفلاون‌ها علاوه بر اثرات محافظتی در سرطان پستان، همچنین رشد سلول‌های سرطانی و یا توسعه سرطان‌های تحریک شده به وسیله مواد شیمیایی را در معده، مثانه، شش‌ها، پروستات و خون مهار می‌نمایند. ژنیستین به طور قوی رشد سلول‌های لوکمیا را موقعی که آنها با آنتی‌بادی منوکلونال باند شده‌اند، مهار می‌کند. اپیری فلاون (یک ایزوفلاون سنتتیک) به صورت خوراکی در حال تایید برای درمان لوکمی حاد است. ژنیستین با مهار آنزیم تیروزین کیناز، رشد سرطان را مهار می‌نماید. همچنین این ترکیب با مهار آنزیم توپوایزومراز، باعث توقف چرخه سلولی در مرحله G<sub>2</sub> می‌شود.

#### اثرات منفی فیتواستروژن‌ها

در حیوانات آزمایشگاهی، دو اثر جانبی بالقوه با مصرف سویای خام دیده شده است که عبارت از مهار رشد و بزرگی

و مصرف یک غذا به نام میسو (سوپ خمیر سویا) یک رابطه معکوس وجود دارد. یک بررسی اپیدمیولوژی روی اثرات رژیم غذایی روی خطر سرطان پستان در سنگاپور مشخص کرد که خطر سرطان پستان در زنان با رژیم غذایی حاوی مقدار زیاد محصولات سویا کم است. این کاهش خطر فقط در زنان یائسه مشخص شده است [۶].

اثرات آنتی‌پرولیفراتیو فیتواستروژن‌ها در مطالعات آزمایشگاهی ثابت شده است. انترولاکتون و انترودیول رشد سلول‌های سرطانی را به اندازه ۳۰ - ۱۸ درصد مهار می‌کنند. این لیگنان‌ها دارای اثرات سیتواستاتیک بودند. مکانیسم اثر در ارتباط با مهار سنتز DNA نبوده است بلکه از طریق مهار ATPase وابسته به پمپ سدیم پتاسیم بوده است. در این تحقیق اثرات آنتی‌پرولیفراتیو ایزوفلاونوئیدها روی سلول‌های سرطانی پستان مشاهده شد. دایدزئین با مقدار ۱۵/۳ mg/ml باعث مهار رشد سلول‌های مذکور تا ۵۰ درصد شده است [۵].

یک ارتباط معنی‌داری بین استروژن‌ها و سرطان کولون وجود دارد. سن تاخیری در تولد اولین بچه، خطر سرطان کولون را افزایش می‌دهد. ارتباط رسپتورهای استرادیول، پروژسترون و دهیدروتستوسترون با تومورهای اولیه سرطان کولون مشخص شده است. این رسپتورها یک نقش در پاتوژنز سرطان کولون ایفا می‌کنند. رشد سلول‌های سرطان کولون در بررسی‌های آزمایشگاهی به وسیله اضافه کردن استرادیول به میزان ۳۰ - ۱۵ درصد مهار شده است. میزان سرطان کولون در مناطق مختلف جهان متفاوت است. تفاوت بزرگ در شیوع سرطان اندومتر بین اهالی هاوایی و ژاپنی‌های مقیم هاوایی وجود دارد (هاوایی یک کشور منحصر به فرد در ارتباط با نژادهای مختلف تشکیل دهنده جمعیت آن می‌باشد بنابراین مکان مناسبی برای بررسی گروه‌های نژادی است گروه‌هایی که نسبت به گروه‌های دیگر که با آنها سازگار شده‌اند رژیم غذایی سستی خود را حفظ کرده‌اند). در مناطقی که مصرف بالای سویا دارند خطر سرطان پایین‌تر است. همچنین رابطه مستقیم و قوی اثرات پیشگیری از سرطان در افراد مصرف‌کننده سبزیجات و میوه‌های تازه گزارش شده است [۵،۱۴].

بررسی‌های مورد - شاهدهی در ارتباط با شیوع سرطان کولون و مصرف محصولات سویا، نشان داده است که خطر سرطان کولون با افزایش مصرف فراورده‌های سویا کاهش می‌یابد. این بررسی‌ها در

<sup>1</sup> Apoptosis



نامشخص است.

پانکراس است. این که آیا این عوارض برای انسان‌ها نیز وجود دارند و یا اینکه از سویای پخته شده نیز حاصل می‌شوند

## منابع

1. Mazur W, Adlercreutz H. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Nutrition*. 2000; 16 (7/8): 654-658.
2. Jefferson WN, Pedilla-Banks E, Newbold RR. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genistein. *Reproductive Toxicology* 2007; 23: 308-316.
3. Lof M, Weiderpass E. Epidemiologic evidence suggests that dietary phytoestrogen intake is associated with reduced risk of breast, endometrial, and prostate cancers. *Nutrition Research* 2006; 26: 609-619.
4. Chiechi LM. Dietary phytoestrogens in the prevention of long-term postmenopausal diseases. *Int. J. Of Gynecology & Obstetrics*. 1999; 67: 39-40.
5. Knight DC, Eden JA. Phytoestrogens -a short review. *Maturitas J. of the climacteric & postmenopause*. 1995; 22: 167-175.
6. Davis SR, Mukies AL, Wilcox G: Phytoestrogens in clinical practice. *Integrative Medicine*. 1998, 1 (1): 27-34.
7. Humphreys JM, Chapple C: Molecular pharming with plant p450s. *Trends in plant science* 2000; 5 (7): 271-272.
8. Lotke PS. phytoestrogens: A potential role in hormone replacement therapy. *Prim. Care Update Ob/Gyns*. 1998; 5 (6): 290-295.
9. Tamir S, Eizenberg M, Somjen D, Izrael S, Vaya J: Estrogen-like activity of glabrene and other constituents isolated from licorice root. *J. of Steroid biochemistry & molecular biology* 2001; 78: 291 - 298.
10. Naftolin F, Stanbury MG. Phytoestrogens: are they really estrogen mimics. *Fertility and Sterility* 2002; 77 (1): 15-17.
11. Dixon RA, Ferreira D: Molecules of interest Genistein. *Phytochemistry* 2002; 60: 205-211.
12. Warren MP. The effect of phytoestrogen supplementation in post menopausal women. *J. Soc. Gynecol. investing* 2002; 9 (4): 184-185.
13. Clair RS. Cardiovascular effects of soybean phytoestrogens. *The American J. of Cardiology* 1998; 82 (19): 405-425.
14. Carusi D. phytoestrogens as hormone replacement therapy: An evidence based approach. *Prim. Care Update Ob/Gyns*. 2000; 7 (6): 253-259.

