مقاله مروری

فیتواستروژن‌ها (Phytoestrogens)

محمد آزادبخت[1*]

۱- استاد، گروه فارماکوگنوزی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
* آدرس مکاتبه: ساری، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
صندوق‌پستی: ۸٦۱ –٤۸۱۷۵، تلفن و نمابر: ۳۳٤۳۰۸۲ (۰۱۵۲)
پست الکترونیک: Azadbakhtm@hotmail.com

تاریخ دریافت: ۸٤/۳/۱۳ **تاریخ تصویب:** ۸۵/۵/٦

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[1] 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، ایزوفلاونوییدها، کومستان‌ها و لاکتون‌های رسورسیلیک. گیاه سویا که از گیاهان خانواده نخود است حاوی فیتواستروژن‌های ژنیستئین، 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 موقعی‌که 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 موقعی‌که استروژن داخلی فراوان است، فیتواستروژن‌ها استرادیول را از رسپتورش جابه جا نمایند. در دوران یائسگی که میزان استروژن در محیط کم است فیتواستروژن‌ها اثرات استروژنیکی خود را قوی‌تر ارایه می‌نمایند بنابراین در پیشگیری از علایم نامطلوب این دوره همچون گر گرفتگی، 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، ایزوفلاونویید، ژنیستیین

[1] Western disease

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

مقدمه

میزان شیوع بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان‌ها و استئوپروز در کشورهای مختلف متفاوت است. فاکتورهای اتیولوژی 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 فیتواسترول‌ها 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،٤،٥].

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 [٥].

فیتواستروژن‌ها شامل چندین گروه از ترکیبات هستند که از جمله لیگنان‌ها، ایزوفلاونوییدها، کومستان‌ها و لاکتون‌های رسورسیلیک اسید را می‌توان نام برد. وجود ایزوفلاونوییدها محدود به گیاهان خانواده نخود[1] می‌شود [٦].

گیاه سویا که از گیاهان خانواده نخود است حاوی فیتواستروژن‌های ژنیستئین، 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 فورمونونیتن). ژونیستئین از بیوکانینآ به دست می‌آید [۳]. ایزوفلاون‌ها آگونیست‌های بسیار ضعیف استروژن بوده که به رسپتور استروژن با تمایل کمتر از استرادیول باند می‌گردند. در موقعی‌که 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 موقعی‌که استروژن داخلی فراوان است، فیتواستروژن‌ها استرادیول را از رسپتورش آزاد نمایند [٦].

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 ایزوفلاونوییدسنتاز[1] انجام شده و به وسیله P_{450s} کاتالیز می‌گردد. IFS مواد فلاونی همچون لیکوریتی ژنین و نارینجنین را به ترتیب به ایزوفلاون دایدزئین و ژنیستئین تبدیل می‌کند. فعالیت IIFS در میکروزوم‌های گیاه سویا ثابت شده است. اخیراً سه گروه از محققین ژن IIFS را از طریق بیوتکنولوژی کلون کرده‌اند و مسیر فوق و کاتالیز شدن توسط P_{450s} را ثابت نمودند [۷].

جالب‌ترین ترکیبات ایروفلاونوییدی به عنوان فیتواستروژن، دایدزئین، ژنیستئین و کومسترول و متابولیت‌هایی همچون اکول هستند [۲،۳]. به نظر می‌رسد که فعالیت استروژنی این ترکیبات مربوط به شباهت ساختمانی مستقیم بین این ایزوفلاونوییدها و استروژن‌ها است [۳،٤،٥] (شکل شماره ۱).

چگونگی کشف فیتواستروژن‌ها

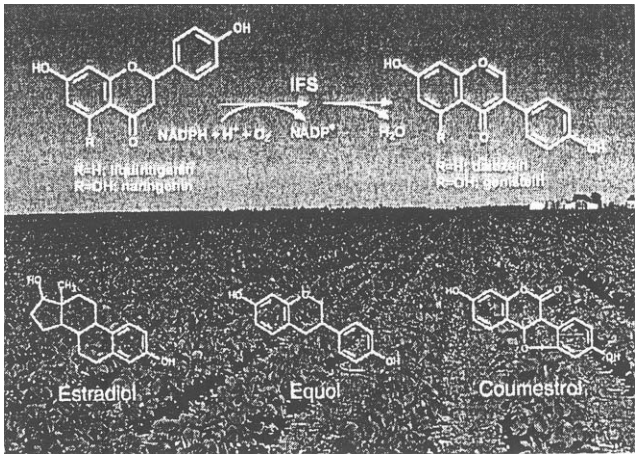
در دهه ۱۹٤۰ دامداران استرالیایی متوجه شدند که گوسفندانشان نابارور شدند. آنها دریافتند که گوسفندان چراکننده چون به مدت طولانی در چراگاه‌های مزارع یونجه بودند، نازا می‌شدند و این موضوع را به مقدار زیاد فیتواستروژن‌ها در یونجه نسبت دادند. این ترکیبات استروژنی ضعیف، دارای اثرات مختلفی بودند به طوری‌که در 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

[1] Leguminosae

[1] Isoflavonoid synthetase

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]



شکل شماره ۱- ساختمان مولکولی چند فیتواستروژن و همچنین نحوه عمل آنزیم ایزوفلاون سنتتاز (IFS) که در حضور سیتوکروم P_{450} ، فلاون‌ها را به ایزوفلاون‌ها تبدیل می‌نمایند.

به طوری‌که توسعه فولیکول مهار شده و یا تغییر نمود. همچنین اثرات هیپوفیز – CNS در گوسفندان استفاده‌کننده از یونجه دیده شده است به طوری‌که، 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 [٦،٨].

مشاهدات در روی بلدرچین کالیفرنیا منجر به نتیجه‌گیری مشابه در ارتباط با اثرات فیتواستروژن‌ها شده است. در طی سال‌های خشکسالی موقعی‌که غلظت فیتواستروژن‌ها (عمدتاً فورمونونتین و ژنیستئین) در علوفه زیاد می‌شود، میزان تولید مثل بلدرچین به طور قابل توجهی کاهش می‌یابد. در حالی‌که 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 [٥،٦،٨].

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 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 حالی‌که یوزپلنگ‌های آمریکای شمالی از یک رژیم غذایی مصنوعی تهیه شده از حیواناتی همچون گربه، اسب اما حاوی محصولات سویا با سطوح بالای دایدزئین و ژنیستئین 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 ٤ 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 [٥،٨].

در سال ١٩٥٤، 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

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

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

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 ایزوفلاونوییدها است (تا ۱۸۰۰mg/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 ژنیستئین دارد. در حالی‌که ۱ گرم پروتئین سویا تقریباً دارای ۲۵۰ µg ژنیستئین است. در کسانی‌که دارای رژیم غذایی حاوی سویای زیاد هستند سطوح ایزوفلاون خورده شده زیاد است به طوری‌که سطوح ادراری اکول نقریباً 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 دانه‌ها (به ویژه دانه کتان) وجود دارند [۱].

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، ژنیستئین، دایدزئین واکول هستند. این ایزوفلاون‌ها محصولات متابولیسم باکتری‌های روده‌ای هستند که قسمت قند توسط باکتری از مولکول جدا می‌شود تا به فرم فعال تبدیل گردند. همچنین فورمونونتین به دایدرزئین سپس اکول، ژنیستئین 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

نوع غذا (نام گیاه)	ایزوفلاون‌ها		لیگنان‌ها	
	دایدزیین	ژنیستیین	سکوایزولاریسیرسینول	ماتایرسینول
رژیم غذای غربی				
چاودار (*Secale cereals*)	۰	۰	٤٧/١	٦٥/٠
گندم (*Triticum dicoccum*)	tr	tr	٨/١	٠
سیب‌زمینی (*Ipomea batata*)	۰	۰	١٠/٠	٠/٠
هویج (*Daucus sativus*)	tr	tr	١٩٢/٠	٣/٠
کلم (*Brassica oleracea*)	tr	tr	٣٣/٠	tr
سیب (*Pyrus malus*)	١٢/٤	tr	tr	٠
توت فرنگی (*Fragaria amanassa*)	tr	tr	١٥٠٠	٧٨/١

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

ادامه جدول شماره ۱- میزان انواع فیتواستروژن‌ها در غذاها

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

tr= مقدار ناچیز

نمونه‌ها با استفاده از روش ID-GC-MS-SIM آنالیز شده‌اند و نتایج بر اساس µg/100 گرم وزن خشک ارایه شده است.

ژنیستئین، دایدزئین واکول در پلاسمای 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: کومسترول (۰/۲۰۲)، ژنیستئین (۰/۰۸٤)، اکول (۰/۰٦۱)، دایدزئین (۰/۰۱۳)، بیوکائین آ (۰/۰۰٦) و فورمونونتین (۰/۰۰۰٦). در هر صورت، سطوح هم میزان فعالیت، به وسیله ایزوفلاون‌ها و استرادیول موقعی‌که در غلظت زیاد استفاده شده‌اند ایجاد شده است و این نشان می‌دهد که کمپلکس‌های رسپتور – استروژنی تشکیل شده به وسیله استرادیول و ایزوفلاونوییدها معادل هم هستند. بر هم کنش رسپتور استروژن با ایزوفلاون با مهار به وسیله تاموکسیفن ثابت شده است. ثابت جدا شدنی نسبی ژنیستئین برای رسپتور استروژن ۱۰۰ تا ۱۰/۰۰۰ مرتبه بیشتر از استرادیول و دی‌اتیل استیل بسترول است [۵،٦].

لیگنان‌ها و ایزوفلاون‌ها، علاوه بر اثرات استروژنیک، اثرات ضد ویروس، ضدسرطان، ضد باکتری و ضد قارچ نیز دارند. فلاونوییدها همچنین دارای اثرات آنتی‌اکسیدانت، آنتی‌موتاژنیک، و ضد التهاب نیز هستند. مهم‌ترین ایزوفلاون مورد بررسی، ژنیستئین است که یک مهار کننده آنزیم تیروزین کیناز، DNA توپوایزومراز و کیناز ریبوزومی S_6 است. مهار آنزیم تیروزین کیناز مهم است چون رسپتور این آنزیم در کنترل میتوژنزیس، تنظیم چرخه سلولی، عمر سلولی و انتقال سلولی از طریق باند شدن فاکتور رشد نقش دارد [۵،٦].

از نظر بیوستز، ژنیستئین ساده‌ترین ایزوفلاونویید از ترکیبات گیاهان خانواده نخود است. در ده سال گذشته بیش از ۳٦۰۰ بررسی درباره فعالیت بیولوژیکی ژنیستئین منتشر شده است. عمده این فعالیت‌ها بر روی فعالیت مهارکننده تیروزین کیناز، فعالیت‌های محافظت‌کنندگی در سرطان‌ها و بیماری‌های قلبی – عروقی و فعالیت

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

فیتواستروژنی آن متمرکز شده است. این ترکیب در خانواده پروانه‌داران از گیاهان زیر خانواده نخود وجود دارد [۵،٦].

نحوه عمل فیتواستروژن‌ها

قبل و بعد از یائسگی زنان دارای علایمی هستند که مربوط به کاهش استروژن است. جایگزینی استروژن می‌تواند باعث درمان آن علایم گردد. سؤال این است چرا بیش از یک درمان برای درمان علائم منوپوز وجود دارد؟ این بدین دلیل است که استروژن‌های استروییدی پاسخ‌های همگون در همه بافت‌های هدف ندارند و یا به دلیل اثرات نامطلوب آنها است. استروژن به رسپتور استروژن[1] باند شده و باعث عمل ترجمه برداری ژن می‌گردد. دو زیر گروه از ER ، یعنی α و β ، 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 α و β استروژن با هم تفاوت دارند. ژئیستئین، دایدزئین و کومسترول به عنوان یک تنظیم‌کننده رسپتوراستروژن انتخابی[2] طبیعی شناخته شده‌اند که با تمایل بیشتری به ER_β نسبت به ER_α 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 ژنیستئین با IV بتا – استرادیول شباهت‌هایی دارد به ویژه حلقه فنلیک A و فاصله بین هیدروکسی ٤′ و ۷ (۱۱/۵A°) در هر دو مشابه است. این شباهت‌ها توانایی باند شدن ژنیستئین به رسپتورهای استروژن و پروتئین‌های باندکننده هورمون جنسی را تایید می‌کند. بنابراین ژنیستئین می‌تواند هم فعالیت استروژنی و هم آنتی‌استروژنی را ارایه نماید (به دلیل رقابت با استرادیول در باند شدن با پروتئین). شباهت‌های ساختمانی همچنین بین ژنیستئین 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 ژنیستئین می‌توانند باعث جابجایی باند شدن استروژن و تستوسترون از پروتئین باند کننده استروئید جنسی انسانی شوند.

[1] ER

[2] SERM

بنابراین، ژنیستئین 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 ٤۵ – ۲۵ میلی‌گرم بوده در حالی‌که در کشورهای غربی کمتر از ۵ میلی‌گرم در روز است [۵،٦،۱۱].

اثرات فیتواستروژن‌ها در سندرم منوپوز (MPS)

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

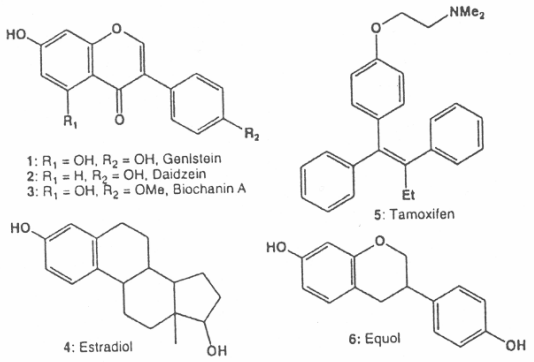
کاهش استروژن در زنان یائسه ممکن است منجر به علایم نامطلوب همچون گرگرفتگی، خشکی واژن به همراه خطر افزایش یافته از دست دادن استخوانی و همچنین بیماری قلبی عروقی گردد [۱۲].

عمده علامت در سندرم منوپوز، گر گرفتگی[1] 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 ١٤ درصد است. تفاوت مهم رژیم غذایی بین مردم این مناطق، به طور اولیه در ارتباط با مصرف سویا بوده

[1] Hot flash

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]



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

است [٦،١٢]. 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 علایم 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 علایم منوپوز در زنان ژاپنی را توضیح دهد [٢،٦]. در یک بررسی مقایسه‌ای رژیم غذایی تکمیلی بین آرد سویا و آرد گندم، در طی ۱۲ هفته، میزان گر گرفتگی در زنان یائسه به میزان ٤٠ – ٢٥ 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 [٥].

یک فیتواستروژن سنتتیک به نام زیرالنون[1]، 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 زیرالتون به طور مساوی در درمان علایم یانسگی موثر بودند و هر دو از پلاسبو نیز موثرتر بودند. همچنین یک افزایش در بالغ شدن واژن با هر دو مشاهده شد [٦].

در یک بررسی کنترل شده تصادفی، کاهش علایم یانسگی همچون سردرد، اختلالات خواب، افسردگی و تحریک‌پذیری با مصرف رژیم غذایی حاوی فیتواستروژن‌ها مشاهده شد [٥].

در یک بررسی، ایزوفلاون‌های سویا، نگهداری توده استخوانی در جوندگان 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 [٥،١٣]. 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 [١٣].

رژیم غذایی با پروتئین سویا در مقایسه با پروتئین‌های حیوانی مثل کازئین و لاکتالبومین، اثرات آنتی‌آتروژنیک[1] را نشان داده است [٥].

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

[1] Zearalenon

[1] Antiatheragenic

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

خواهد بود [٦].

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[1] 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 [٥].

نشان داده شده است موقعی‌که این زنان یائسه به میزان ٤٥ 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 [٥].

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 [١٢].

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 [٥،١٤].

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 سنتتیک) 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 [٢،٥].

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 [١٤].

هم‌چنین مشخص شد که دوز پایین ژنیستئین (یک ایزوفلاون) معادل با پریمارین در نگهداری توده استخوانی در موش‌های صحرایی که تخمدان آنها جدا شده بود اثر داشته است [٥]. هم‌چنین اپیری‌فلاون (یک ایزوفلاون سنتتیک)، دانسیته استخوانی در زنان یائسه دریافت کننده هورمون آزاد کننده گناد و تروپین (GnRH) را حفظ می‌نماید. ثابت شده است که اپیری فلاون باعث حفظ افزایش دانشیته استخوانی در زنان یائسه می‌شود و از دست رفتن سریع استخوان متعاقب اووفورکتومی[1] دو طرفه را جلوگیری می‌کند [٥].

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، کسانی‌که 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 [٣،٥،١٤]. 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 [٥،٦]. حدود ١٥٠/٠٠٠ زن در ژاپن برای ١٧ سال تحت بررسی توصیفی قرار گرفتند و مشاهده شد که بین خطر سرطان پستان

[1] FSR

[1] Oophorectomy

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

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 [٦].

اثرات آنتی‌پرولیفراتیو فیتواستروژن‌ها در مطالعات آزمایشگاهی ثابت شده است. انترو لاکتون 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 ایزوفلاونوییدها 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 سنتی 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 مصرف کننده سبزیجات و میوه‌های تازه گزارش شده است [٥،١٤].

بررسی‌های مورد – شاهدی 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 مورد سرطان رکتال نیز گزارش شده است. در یک بررسی مشخص شد که بیوکائین آ و ژنیستئین رشد سلول‌های کولورکتال سرطانی را مهار می‌کنند. این مهار رشد سلول از طریق فعال‌سازی آپوپتوزیس[1] اتفاق می‌افتد و وابسته به نور نیز می‌باشد [۳،۵].

یک تفاوت سی برابر در فراوانی سرطان اندمتر 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 ٤٢٠ 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.

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

ژنیستئین 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. ژنیستئین به طور قوی رشد سلول‌های لوکمیا را موقعی‌که آنها با آنتی‌بادی منوکلونال باند شده‌اند، مهار می‌کند. ایپری‌فلاون (یک ایزوفلاون سنتتیک) به صورت خوراکی در حال تایید برای درمان لوکمی حاد است. ژنیستئین با مهار آنزیم تیروزین کیناز، رشد سرطان را مهار می‌نماید. همچنین این ترکیب با مهار آنزیم توپوایزومراز، باعث توقف چرخه سلولی در مرحله G_2 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

[1] Apoptosis

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]
[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]

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

منابع

1. Mazur W, Adlercreutz H. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Niutrition*. 2000; 16 (7/8): 654-658.

2. Jefferson WN, Pedilla-Banks E, Newbold RR. Disruption of the female reproductive system by the phytoestrogen genisrein. *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. 0f Gynecology & Obsterics.* 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. Humphfreys 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. Phytostrogens: 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.

[Downloaded from jmp.ir on 2026-11-10]

[DOR: 20.1001.1.2717204.2007.6.21.9.0]