

# یافته‌های جدید در مورد استروژن‌های گیاهی

دکتر صدیقه عسگری، دکتر اکرم پورشمس

مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان

حسین عبدالمحمدی

فوق لیسانس بیوشیمی

## مقدمه

مطالعات اپیدمیولوژیک در جوامع مختلف انسانی تفاوت‌های بارزی از نظر شیوع برخی بیماری‌های خاص مانند انواع سرطان‌ها از جمله سرطان پستان، روده بزرگ، پروستات، بیماری‌های قلبی - عروقی، پوکی استخوان و عوارض ناشی از یائسگی را نشان می‌دهد. این تفاوت‌ها به ویژه در بین جوامع غربی و شرقی که بخش عمده رژیم غذایی‌شان را ترکیبات گیاهی تشکیل می‌دهد، بیشتر می‌باشد. یکی از مهم‌ترین ویژگی‌های رژیم غذایی جوامع غربی کمبود میزان ترکیبات گیاهی خاصی به نام فیتواستروژن‌ها (Phyto-oestrogens) در جیره غذایی آنها می‌باشد، در صورتی که در رژیم غذایی جوامع شرقی این ترکیبات به وفور یافت می‌شود. محققین یکی از دلایل اصلی اختلاف میزان شیوع این بیماری‌ها در جوامع غربی و شرقی را وجود چنین تفاوتی در رژیم غذایی آنها

می‌دانند. دو گروه از ترکیبات شیمیایی در گیاهان وجود دارند که دارای خواص فیتواستروژنی می‌باشند. این دو گروه عبارتند از: ایزوفلاون‌ها و لیگنان‌ها. این ترکیبات دارای ساختمان دی‌فنلی بوده، وزن ملکولی مشابهی داشته و متابولیسم آنها شبیه به استروئیدها است. یا وجود این شباهت‌ها، این دو گروه در سلول اثرات بیولوژیک متفاوتی از خود نشان می‌دهند.

فیتواستروژن‌ها پیش‌سازهایی هستند که به صورت بیولوژیک در بدن موجود زنده فعال شده و در منابعی مانند سویا (به صورت عمده منبع ایزوفلاون‌ها)، غلات، حبوبات، دانه‌ها و مغزهای گیاهی (به صورت عمده منبع لیگنان‌ها) یافت می‌شوند. لیگنان‌ها و ایزوفلاون‌ها توسط باکتری‌های روده به ترکیبات شبه هورمونی با فعالیت استروژنی ضعیف و هم‌چنین دارای خواص آنتی‌اکسیدانی تبدیل می‌گردند. در حال

حاضر مشخص گردیده است که این ترکیبات نه تنها بر متابولیسم هورمون‌های جنسی و فعالیت بیولوژیک تأثیر دارند، بلکه بر فعالیت‌های آنزیم‌ها در خارج سلول، سنتز پروتئین، عملکرد فاکتورهای رشد، پیش‌گیری از تکثیر سلول‌های بدخیم، تمایز و رگ‌زایی (Angiogenesis) در تومورها مؤثر می‌باشند، به طوری که آنها را به‌عنوان داوطلب‌هایی در درمان و حفاظت از سرطان می‌دانند و مطالعات اپیدمیولوژی نیز به شدت این نظریه را تایید می‌کند چرا که بالاترین میزان این ترکیبات در رژیم غذایی کشورهای است که شیوع سرطان در آنها کم است. از این دو گروه، ایزوفلاون‌ها بیشتر مورد بررسی قرار گرفته‌اند. ایزوفلاون‌ها به میزان زیادی در سویا وجود دارند و از این طریق به مقدار کافی در دسترس می‌باشند. چنین تصور می‌گردد که اثرات استروژنی این ترکیبات شبیه به آثار آنتی‌استروژن تاموکسی‌فن در سیستم قلبی - عروقی و استخوان می‌باشد. گرچه قبلاً راه دریافت این فیتواستروژن‌ها فقط غذاهای مصرفی بوده است، در حال حاضر به صورت مکمل‌های غذایی یا نوشابه‌ها و قرص‌ها جهت هورمون درمانی جایگزین شده با ترکیبات طبیعی (Natural hormone replacement therapy) به کار می‌روند. در مورد برخی فیتواستروژن‌ها مشخص شده است که به طور اختصاصی در طیف وسیعی دارای اثرات ضد سرطانی در دودمان‌های سلول سرطانی، حتی در انواع غیر وابسته به هورمون می‌باشند، تا به حال مطالب مشخص و مستدلی از اثرات مضر این ترکیبات گزارش نشده است. گفتنی است که تحقیقات درباره فواید

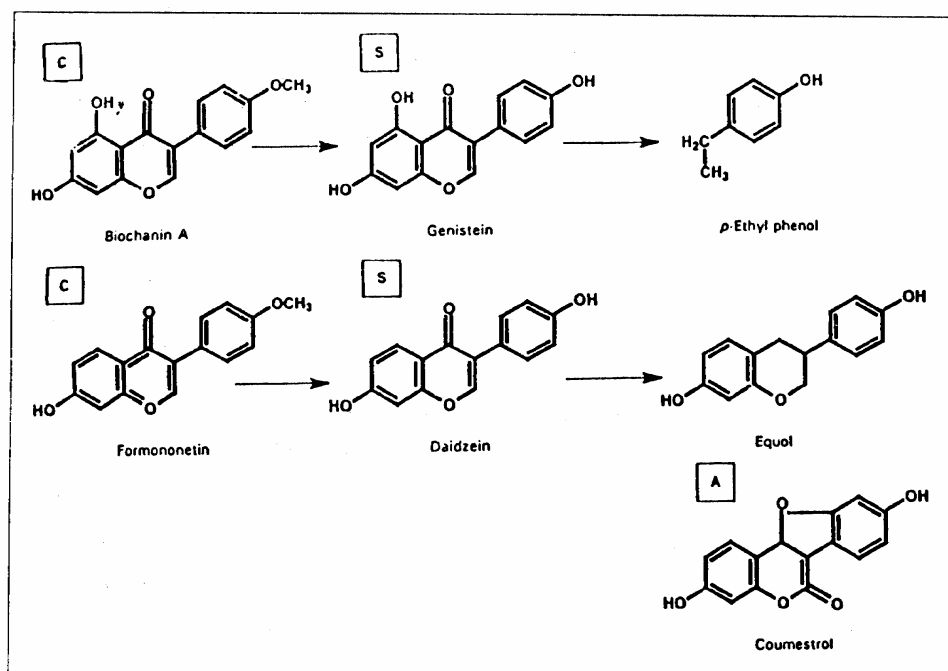
احتمالی فیتواستروژن‌ها به خاطر فقدان استانداردهای تجزیه‌ای و در نتیجه روش‌های ناکافی برای اندازه‌گیری مقادیر کم آنها در اغلب غذاها دچار کندی و اختلال می‌باشد.

امروزه حداقل ۱۲۲۰۰ ترکیب طبیعی با خواص مختلف هورمونی، حفاظت‌کننده‌های شیمیایی از منابع گیاهی شناسایی شده‌اند. که شامل ویتامین‌هایی مانند ویتامین‌های آنتی‌اکسیدان C، E و فولات، NSP (فیبر)، کاروتنوئیدها، گلوکوزینولات‌ها، لیگنان‌ها و فلاونوئیدها می‌باشند. در گروه فلاونوئیدها، دو دسته ایزوفلاون‌ها و فنل‌ها از نظر ساختمانی شبیه به استرادیول پستانداران هستند. این فیتواستروژن‌ها قادرند به رسپتورهای استروژن، البته با قدرت کمتری متصل شوند. از ایزوفلاون‌های مهم به دایدزین (Daidzein) و جنیستین (Genistein) می‌توان اشاره کرد. در دهه ۱۹۴۰ نازایی مشکوکی در گوسفندان استرالیایی مشاهده گردید. تحقیقات نشان داد در چراگاه‌های استرالیای یک نوع شبدر (Trifolium spp) می‌روید که دارای مقادیر زیادی ماده فورمونونتین (Formononetin) می‌باشد، این ترکیب در شکمبه گوسفند توسط باکتری‌ها به دایدزین تبدیل می‌گردد و علت این نازایی را به وجود این استروژن ضعیف غیر استروئیدی در این گیاه نسبت دادند. ایزوفلاون‌ها از خود رفتارهای آنتی‌استروژنی نیز نشان می‌دهند و با استرادیول در اتصال به رسپتور رقابت می‌کنند. این ترکیبات بعد از ورود به هسته قادر به تحریک پاسخ استروژنی کامل نمی‌باشند، که احتمالاً علت اثر حفاظتی این ترکیبات در بیماری‌های

این ترکیبات است. حداقل شانزده شکل شیمیایی مختلف از ایزوفلاون‌ها طی پردازش غذا در انسان دیده شده است. ایزوفلاون‌ها در منابع غذایی با گلوکز کونژوگ شده‌اند (شکل گلیکوزیده). در دانه سویا گلیکوزیدهای اصلی دایدزین (Daidzein)، جنیستین (Genistin) و گلیسیتین (Glycitin) است. این اشکال کونژوگ فعالیت استروژنی ندارند. باکتری‌های موجود در روده و یا در شکمبه گاو و گوسفند باعث دکونژوگ شدن گلیکوزیدها به آگلیکون‌ها دایدزین (Daidzein)، جنیستین (Genistein) و گلیسیتین (Glycitein) می‌گردد. چنین عملی توسط هیدرولیز اسیدی در معده نیز قابل انجام است (شکل ۱).

وابسته به هورمون به خصوص سرطان پستان می‌باشد. لیگنان‌های فرم انترولاکتون (Enterolacton) و انترادیول (Enteradiol) دسته دیگری از ترکیبات فنلی هستند. این مواد از تخمیر میکروبی ترکیبات Secoisolariciresinol و Matairesinol موجود در غذا در داخل کولون ایجاد می‌شوند و از راه ادرار دفع می‌گردند. لیگنان‌ها نیز به رسپتورهای استروژن اتصال می‌یابند و پاسخ‌های تحریک شده با استروژن را مهار می‌سازند.

**بیوشیمی و متابولیسم فیتواستروژن‌ها**  
یکی از محدودیت‌های اصلی در مطالعه متابولیسم فیتواستروژن‌ها در انسان پیچیدگی



شکل ۱ - متابولیسم ایزوفلاون‌ها، C (شعیر)، S (سویا)، A (یونجه)

همان طور که در شکل (۱) مشاهده می‌گردد، در شکمبه گوسفند بیوکائین (Biochanin A) موجود در شبدر (Trifolium spp) به جنیستین (Genistein) و فورموننتین (Formononetin) به دایدزین (Daidzein) متابولیزه می‌گردد. این دو ترکیب در حد مقادیر قابل توجه در دانه‌های سویا وجود ندارد، اما از ایزوفلاون‌های اصلی شبدر می‌باشند. ایزوفلاون جنیستین یک محرک شناخته شده باکتری‌های مثبت کننده ازت است. این باکتری‌ها در ریشه شبدر به مقدار زیاد وجود دارند و در شرایط کمبود ازت خاک، رشد آنها بیشتر می‌شود. تثبیت ازت در سویا و دیگر گیاهان لگوم که منبع ایزوفلاون‌ها می‌باشند از اهمیت خاصی برخوردار است.

نوع ایزوفلاون‌ها موجود در سویا به چگونگی استفاده از این گیاه و محل رویش آن متفاوت می‌باشد. واریته‌های ژاپنی سویا دارای نسبت‌های متفاوتی از ایزوفلاون‌ها در مقایسه با واریته‌های امریکایی می‌باشند و در محصولات تخمیری سویا میزان ایزوفلاون‌های غیر کونژوگه بیشتر از ایزوفلاون‌های کونژوگه‌ای مانند دایدزین و جنیستین می‌باشد.

میزان ایزوفلاون‌های سویا (چه در آرد یا شیر آن و یا در محصولات تهیه شده از آن مانند \*Tofu) در مقایسه با مواد غذایی دیگر بسیار بالاتر است. لیگنان‌ها در گیاهان انتشار وسیعی داشته، این گروه از ترکیبات در واقع به صورت واحدهای سازنده‌ای در ساختمان دیواره سلولی یافت می‌شوند و محل اصلی آنها لایه آلرون دانه‌ها است و میزان آنها

در دانه کتان (Flox-seed or linseed) بسیار زیاد می‌باشد.

مطالعات مستدلی درباره جذب ایزوفلاون‌های کونژوگه در مقایسه با انواع غیر کونژوگه آنها در انسان صورت نگرفته است. با وجود این به طور عموم چنین تصور می‌شود که شکل گلیکوزیدی جذب نشود. ایزوفلاون‌ها بعد از جذبشان در روده کوچک و شاید در روده بزرگ دوباره با سولفات‌ها و گلوکورنید کونژوگه می‌گردند و از طریق ادرار و ترشحات صفراوی دفع می‌شوند.

ایزوفلاون‌ها و لیگنان‌ها در خون و ادرار با مصرف سویا تغییر می‌کند.

قابل ذکر است که ۷ تا ۳۰ درصد مقدار دریافتی ایزوفلاون در ادرار باز جذب می‌گردد. سطح ایزوفلاون‌های خون در ۳۰ دقیقه اول مصرف سویا زیاد می‌شود و با گذشت ۵ ساعت از زمان مصرف، شروع به کاهش می‌کند، البته افت شدید بعد از ۲۴ ساعت است و تا این مدت سطح آن در خون تقریباً بالا است. مطالعات نشان داده است که اثرات هورمونی ایزوفلاون‌ها در انسان زمانی است که روزانه ۵ میلی گرم از آنها وارد بدن شود.

فلور میکروبی روده بزرگ از عوامل مهم دیگر در متابولیسم ایزوفلاون‌ها می‌باشد که البته این موضوع در انسان از اهمیت کمتری برخوردار است. در افراد مختلف تفاوت‌های زیادی در نسبت متابولیت‌های دفع شده وجود دارد که احتمالاً به خاطر تفاوت در میزان جذب ایزوفلاون‌ها و هم چنین تفاوت در فلور میکروبی که قادر به انجام متابولیزه کردن این ترکیبات است می‌باشد.

لیگنان‌ها نیز بعد جذب متحمل برخی تغییرات بیوشیمیایی شده و از راه ادرار دفع می‌گردند. قابل ذکر است که درباره متابولیسم لیگنان‌ها در انسان مطالعات کمی صورت گرفته و اطلاعات کمی در اختیار می‌باشد. هم چنین برای مطالعه و بررسی فیتواستروژن‌ها در منابعی مانند سویا و دانه کتان که مقادیر این ترکیبات بالا می‌باشد، روش HPLC مناسب است، ولی در منابع دیگر که دارای مقادیر کمی از این مواد هستند GC-MS روش حساس‌تری می‌باشد.

### استروژن‌های گیاهی و بیماری‌های وابسته به هورمون

بیماری‌های قلبی - عروقی، پوکی استخوان، سرطان پستان، سرطان پروستات و عوارض ناشی از یائسگی، از نظر اپیدمیولوژی جزو بیماری‌هایی هستند که در جوامع شرقی به علت مصرف زیاد منابع دارای فیتواستروژن‌ها نسبت به جوامع غربی نادرتر می‌باشند. مطالعات نشان داده است در جوامعی که میزان فیتواستروژن ادرار و پلاسمای افراد بالاتر است، احتمال ابتلا به چنین بیماری‌هایی در آنها کمتر می‌باشد.

### الف - سرطان پستان

سرطان پستان شایع‌ترین سرطان زنان در جوامع غربی است. احتمال وقوع این بیماری با افزایش سن به طور قابل توجهی بالا می‌رود و شدت بیماری وابسته به هورمون‌های جنسی می‌باشد. شروع بیماری ممکن است به دوره قبل از یائسگی و حتی به دوران جوانی برگردد. از

عوامل خطر مهم این بیماری شروع زودرس قاعدگی، تاخیر یائسگی، سن بالا در اولین حاملگی و در زنان یائسه غلظت‌های بالای استرادیول آزاد پلازما است. سابقه خانوادگی افراد نیز مهم می‌باشد و عوامل ژنتیکی حدوداً ۴ درصد سرطان‌های پستان جوامع غربی را شامل می‌گردد. آنتی استروژن تاموکسیفن مرگ ناشی از سرطان پستان را حدود ۲۰ درصد (حدود ۲ سال) کاهش می‌دهد و احتمال ابتلای پستان دیگر فرد مبتلا را نیز کم می‌کند. در مورد رابطه سرطان پستان با رژیم غذایی توجه زیادی به چربی شده است و مشاهدات بیان می‌دارد که ارتباط مستقیم و مثبتی بین سرطان پستان و مصرف چربی وجود دارد. احتمال وقوع بیماری در افراد یائسه با مصرف چربی به طور فاحشی زیاد می‌گردد ولی در افراد قبل از دوره یائسگی چنین نیست. با این حال، نظر قطعی در مورد رژیم پرچربی و سرطان پستان وجود ندارد. نتایج تحقیقات تا حال حاضر حاکی از تأثیر زیاد کاهش استروژن به خصوص همراه با رژیم کم چربی و دارای فیبر زیاد بر روی کاهش میزان ابتلا به سرطان می‌باشد. در مطالعات اکولوژیک ارتباط خوبی بین میزان مصرف فیبر به خصوص از طریق غلات و سن شروع قاعدگی، سطح گنادوتروپین و استرادیول پلازما و سرطان پستان مشاهده شده است. چنین تصور می‌گردد که اثرات فیبرها به خاطر فیتواستروژن‌ها است، چرا که اغلب غذاهای حاوی فیبر منبع لیگنان‌ها می‌باشند. محققین معتقدند که فیتواستروژن‌ها اثرات خود را از طریق تحریک ساخت گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG) در کبد انجام می‌دهند و

به این ترتیب تأثیرات بیولوژیک هورمون‌های جنسی را کاهش می‌دهند. این اثر به خوبی هم در مورد لیگنان‌هایی مانند انترولاکتون و هم در مورد ایزوفلاون‌هایی مانند جنیستین و دایدزبین به اثبات رسیده است. فیتواستروژن‌ها ترشح گنادوتروپین را مهار ساخته و طول سیکل قاعدگی را در انسان افزایش می‌دهند. به تجربه ثابت گردیده که مصرف ۴۵ میلی گرم ایزوفلاون در روز به خوبی ترشح گنادوتروپین را مهار ساخته و طول مرحله فولیکولی چرخه قاعدگی را ۲ تا ۳ روز افزایش می‌دهد. دانه کتان که غنی از لیگنان‌هاست طول مرحله لوتئال چرخه قاعدگی را افزایش می‌دهد. در چرخه‌های قاعدگی طولانی‌تر میزان استرادیول مرحله لوتئال کمتر است که این موضوع احتمال سرطان پستان را کمتر می‌نماید. در چرخه‌های قاعدگی نامنظم نیز مشاهده شده است که احتمال سرطان پستان کاهش می‌یابد و این حالت بر چرخه‌های طولانی‌تر در کاهش ابتلا به سرطان ارجح می‌باشد.

مطالعات *in vitro* نشان داده است که فیتواستروژن‌ها قادر به اتصال به رسپتورهای استروژن پستانداران هستند که البته این عمل با شدت کمتری انجام می‌گیرد. در یک مطالعه مشخص گردید که ایزوفلاون کامسترول (Coumestrol) ۱۰ تا ۱۲ مرتبه ضعیف‌تر از استرادیول، جنیستین حدود ۱۰۰ مرتبه و دایدزبین و اکوول (Equol) نیز حدود ۱۰۰۰ مرتبه ضعیف‌تر از استرادیول به رسپتور اتصال می‌یابند. این استروژن‌های ضعیف به کمپلکس استروژن-رسپتور نیز متصل می‌شوند و مانع یک پاسخ استروژنی کامل می‌گردند.

نتیجه این که فیتواستروژن‌ها هم به صورت استروژن و هم به صورت آنتی استروژن عمل می‌کنند. مطالعات دیگر حاکی از مهار سنتز RNA، تیروزین کینازها، هیستیدین کینازها، توپوایزومراز II و آنزیم آروماتاز توسط فیتواستروژن‌ها است. مهار آروماتاز باعث مهار تبدیل آندروژن‌ها به استروژن‌ها می‌گردد. به این ترتیب اثرات جلوگیری از تکثیر سلولی و حفاظتی علیه مواد سرطان‌زای شیمیایی توسط فیتواستروژن‌ها با چنین نتایجی قابل توجیه می‌باشد.

در تحقیقات دیگر مشخص گردید فیتواستروژن‌ها، رگ زایی (angiogenesis) را نیز که یک فرآیند غیر طبیعی در مرحله رشد و انتشار تومورهای بدخیم می‌باشد، مهار می‌سازند.

#### ب- بیماری‌های عروق کرونر قلب (CHD)

CHD عامل ۲۳ درصد از مرگ و میر زنان و ۳۰ درصد مرگ مردان انگلستان می‌باشد. البته میزان مرگ و میر ناشی از این عارضه از دهه هفتاد به بعد رو به کاهش است. مطالعات اپیدمیولوژیک بیان می‌دارد که میزان مرگ و میر در کشورهای شرقی در مقایسه با کشورهای غربی پایین‌تر است و به مرور از آن کاسته می‌گردد. CHD یک بیماری چند عاملی است و از عوامل خطر اصلی آن افزایش کلسترول سرم، فشارخون بالا و سیگار می‌باشد. میزان کلسترول سرم بعد از یائسگی در زنان افزایش می‌یابد و به این ترتیب اهمیت نسبی CHD به عنوان یک علت مرگ و میر با سن افزایش پیدا می‌کند، در صورتی که در مردها اهمیت این

بیماری بعد از سنین ۵۵ تا ۶۴ سالگی کاهش می‌یابد. به خوبی ثابت شده که کاهش یک درصد کلسترول سرم، خطر CHD را به میزان ۲ تا ۳ درصد کاهش می‌دهد.

تحقیقات نشان داده که فیتواستروژن‌ها میزان کلسترول تام و کلسترول LDL را کاهش می‌دهند، البته مکانیسم این اثر کاهش‌ی هنوز به خوبی مشخص نمی‌باشد. لیپوپروتئین‌ها LDL به طور طبیعی توسط کبد جذب می‌گردند و به این ترتیب سطح کلسترول سرم در حد مشخصی ثابت می‌ماند، اما چنانچه اکسید شوند توسط ماکروفاژها جذب شده و این سلول تبدیل به سلول‌های کف مانند (Foam cells) گشته و در زیر آندوتلیال شریان‌ها رسوب می‌کنند. این فرآیند در واقع اولین مرحله آترواسکلروز می‌باشد. فلاونوئیدها که ترکیباتی پلی فنلی بوده و دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشند، از صدمات اکسیداتیو این ماکروملکول‌ها جلوگیری می‌کنند. در بررسی‌های *in vitro* ایزوفلاون اکوول و یک مشتق متابولیک دایدزین (*o*-desmethylangolensin) در حد کم ( $0.1 \mu\text{mol}$ ) یعنی در حدی که از طریق مصرف غذاهای دارای سویا به طور معمول دریافت می‌شود، از اکسیداسیون LDL جلوگیری می‌کند. جنیستین و دایدزین نیز در غلظت‌های بالاتر چنین اثری دارند. فیتواستروژن‌ها هم چنین از تجمع پلاکتی جلوگیری کرده و به صورت آنتاگونیست گیرنده ترومبوکسان عمل می‌کنند. فیتواستروژن‌هایی مانند باعث جنیستین مهار آزاد شدن عامل شل‌کننده اندوتلیال یعنی NO از طریق کاهش سنتز آن می‌گردند.

### ج - پوکی استخوان

پوکی استخوان حالتی است که در آن مقدار استخوان در واحد حجم کاهش می‌یابد، اما ترکیب آن تغییر نمی‌کند. در این عارضه استخوان به علت عدم تعادل در تشکیل و تحلیل سلول‌های استخوانی به تدریج حفره حفره (متخلخل) می‌گردد. این موضوع باعث نقص ساختمانی و آمادگی آن برای شکستن می‌شود. میزان اضمحلال و شکست‌پذیر شدن استخوان بستگی به ماکزیم توده استخوان در دوره جوانی و زمان شروع پوکی استخوان دارد. سرعت پوکی استخوان تحت تأثیر عوامل هورمونی، مکانیکی، ژنتیکی و غذایی می‌باشد.

مطالعات اپیدمیولوژیک حاکی از کمی میزان این بیماری در جوامع شرقی نسبت به جوامع اروپایی و امریکایی است. شروع پوکی استخوان در زنان همزمان با آغاز دوره یائسگی است، یعنی زمانی که میزان استروژن کاهش می‌یابد. به طور مشخص ثابت شده است که کاهش استروژن باعث تسریع روند پوکی استخوان می‌گردد. هورمون درمانی جایگزین شده (HRT) از کاهش توده استخوانی حداقل در سنین بالای ۷۵ سالگی جلوگیری می‌کند. رژیم غذایی مناسب در ایجاد یک بافت استخوانی محکم مؤثر بوده و مانع از پوکی سریع آن در سنین بالاتر می‌گردد. در بررسی تأثیرات هورمونی فیتواستروژن‌ها، مشتقی به نام ایپریفلاون (Ipriflavone) مورد تحقیق قرار گرفت و مشخص گردید که پوکی استخوان را در زنان یائسه مهار می‌سازد، گرچه اثر آن مستقیماً از طریق رسپتورهای استروژن اعمال نمی‌گردد. تاموکسی فن نیز از تحلیل استخوان جلوگیری

می‌کند. در مدل‌های حیوانی دیده شده که پروتئین غنی از ایزوفلاون‌های سویا با سرعت بخشیدن به ساخت استخوان نسبت به انحلال آن از پوکی جلوگیری می‌کند و در انسان فشردگی و دانسیته استخوان را زیاد می‌کند.

#### د- گر گرفتگی و التهاب واژن

یکی از تظاهرات بارز یائسگی گر گرفتگی می‌باشد. التهاب واژن نیز که به علت آتروفی ایجاد می‌شود، در این دوره مشاهده می‌گردد. شیوع کم این بیماری در جوامعی که سویا زیاد مصرف می‌کنند موجب ایجاد این سوال شده که آیا وجود فیتواستروژن‌ها باعث کاهش شیوع این بیماری می‌شود؟

تا به حال گزارش‌های اندکی در این باره ارائه شده است، اما تحقیقات در این زمینه ادامه دارد. گر گرفتگی بیشتر مرتبط با کمی میزان استروژن در حال گردش است تا میزان تام آن به طوری که همراه با آزاد شدن گنادوتروپین‌ها، خصوصاً LH از هیپوفیز می‌باشد.

فیتواستروژن‌ها میزان گنادوتروپین‌های پلازما را در دوره یائسگی کاهش می‌دهند و این رفتار در مورد هر دو دسته ایزوفلاون‌ها و لیگنان‌ها مشاهده شده است. البته این اثر کاهش دهندگی در مورد FSH بیشتر از LH است. تحقیقات نشان داده که مصرف روزانه ۴۵ گرم سویای خام، گر گرفتگی را بهبود می‌بخشد و چنین اثری در گندم سفید نیز دیده شده است. در مطالعات سیتولوژیک واژن مشاهده گردید که فیتواستروژن‌ها تکثیر سلولی در این ناحیه را زیاد کرده و مانع از آتروفی می‌گردند و در نتیجه از ایجاد التهاب جلوگیری می‌کنند.

#### ه- سرطان پروستات

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌های وابسته به هورمون در مردان است. شیوع این بیماری در جوامع اروپایی و غربی رو به افزایش است. رژیم غذایی دارای چربی و گوشت زیاد و مقدار کم فیبر از عواملی است که خطر ابتلا به این بیماری را زیاد می‌کند. از این رو شیوع بیماری در جوامع شرقی به مراتب کمتر از جوامع غربی است.

در مدل‌های حیوانی مشخص گردیده است که مصرف غذاهای دارای ترکیبات فیتواستروژنی از ایجاد تومورهای پروستات جلوگیری می‌کند و در انسان نیز مطالعات اپیدمیولوژیک آن را ثابت کرده است. در این باره محققین معتقدند که اثر مهار فیتواستروژن‌ها احتمالاً در ارتباط با مهار آنزیم ۵-آلفا-ردوکتاز می‌باشد.

#### و- سرطان روده

سرطان روده پس از سرطان پستان در زنان و سرطان پروستات در مردان دومین عامل مرگ و میر در انگلستان است. تا سال ۱۹۶۰ میزان این سرطان در ژاپن و کشورهای شرق دور کم بود، اما به سرعت افزایش یافت. این تغییر به خاطر غربی شدن رژیم غذایی آنها می‌باشد. قابل ذکر است که هنوز کار جامعی در مورد اثر فیتواستروژن‌ها بر سرطان روده انجام نگرفته است. یک نظریه که ابتدا بیان شد این بود که لیگنان‌ها ترکیبات حفاظت کننده (Chemopreventive) فعالی علیه سرطان روده هستند، اما تحقیقات کمی درباره جذب یا دفع این مواد در ارتباط با این سرطان به عمل آمده است.



سرطان کولون ارتباط زیادی با شرایط هورمونی فرد ندارد، اما مکانیسم‌های احتمالی دیگری ممکن است وجود داشته باشد که به واسطه آنها لیگنان‌ها و ایزوفلاون‌ها می‌توانند در اتیولوژی سرطان روده نقش داشته باشند. برای مثال مهار آنزیم NOS (NO-synthase) توسط ایزوفلاون جنیستین بیان‌کننده نقش این دسته از فیتواستروژن‌ها در مهار فرآیند نیتروزاسیون داخلی که در زمان مصرف گوشت انجام می‌گیرد، می‌باشد. در حیوانات حفرات نابجا (Aberrant crypts) در روده را می‌توان از شاخص‌های اولیه سرطان روده در نظر گرفت. حفرات نابجا در روده می‌توانند توسط کارسینوژن‌های شیمیایی مانند DMH (دای متیل هیدرازین) ایجاد شوند.

طی کارهای تحقیقاتی مشخص گردید که دانه کتان (منبع غنی لیگنان‌ها) تشکیل این کریپت‌های نابجا را کاهش می‌دهد و در بررسی‌های دیگر چنین اثری از ایزوفلاون جنیستین مشاهده گردیده است.

### ز - سرطان‌های دیگر

در سال‌های اخیر محققین نتایجی از بررسی‌های فیتواستروژن‌ها در ارتباط با سرطان در نقاط دیگر بدن، به‌خصوص در جمعیت‌های آسیای دور به دست آورده‌اند. نتایج حاکی از آن است که مصرف زیاد منابع غنی از فیتواستروژن‌ها (مانند سویا) منجر به اثرات حفاظتی علیه سرطان‌های ریه و معده می‌گردند. هم‌چنین در مدل‌های حیوانی مشخص گردید که سویا اثر حفاظتی بر سرطان کبد داشته است.

در پایان یادآور می‌گردد که به نظر می‌رسد هورمون درمانی جایگزین شده (HRT) توسط فیتواستروژن‌ها نقش بهبوددهندگی بر اعمال آدارکی داشته و احتمالاً فراموشی‌های دوره پیری را کاهش می‌دهد. از طرفی، تحقیقات نشان داده است که ایزوفلاون‌ها ایزوآنزیم‌های آلدیید و الکل دهیدروژناز انسانی را که مسئول متابولیسم الکل و سم‌زایی استالیدی می‌باشند مهار می‌سازند. به همین خاطر به نظر می‌رسد که فیتواستروژن‌ها جهت درمان اعتیاد به الکل قابل استفاده باشند به طوری که در مدل‌های حیوانی مانند هامستر، مصرف الکل توسط ایزوفلاون دایدزین کاهش یافته و در رت‌ها اثر مسکری الکل به کمک این گونه ترکیبات کم شده است، البته در این مورد هنوز مشخص نشده که آیا مکانیسم اثر از طریق تغییر فعالیت دهیدروژناز کبدی است یا خیر.

### نتیجه‌گیری

فیتواستروژن‌ها اثرات وسیعی بر بیماری‌های وابسته به هورمون مانند سرطان پستان و پروستات، پوکی استخوان و عوارض ناشی از یائسگی، بیماری‌های قلبی - عروقی و احتمالاً متابولیسم الکل و فراموشی در سنین بالا دارند. این ترکیبات، استروژن‌های ضعیفی بوده و اثرات خود را از طریق خصوصیات استروژنی و آنتی استروژنی اعمال می‌کنند، در مواردی هم دیده شده است که اثر خاصی نداشته و گاه اثر عکس داشته‌اند. این ترکیبات بر سیگنال‌های داخل سلولی و پروژن نیز تأثیر دارند و همان‌طور که می‌دانیم این موارد در جلوگیری از سرطان از اهمیت خاصی برخوردارند.

در حال حاضر، نتایج بیشتر منوط به مطالعات اپیدمیولوژیک است که در آنها تمایز مشخصی بین قبل و بعد از یائسگی وجود ندارد و تداخل‌های بین عوامل دیگری با رژیم غذایی مد نظر نبوده است. از این عوامل می‌توان به شرایط هورمونی، آلودگی به میکروبی‌های خاصی مانند هلیکوباکتر و پلی‌مورفسم ژنتیکی که مشارکت قابل توجهی با اغلب سرطان‌ها، پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی عروقی دارند اشاره کرد.

از طرفی، به علت وجود مشکلاتی مانند روش‌های بررسی به‌خصوص فقدان استانداردهای داخلی، اطلاعات کمی درباره میزان این ترکیبات به ویژه لیگنان‌ها در مواد غذایی در اختیار می‌باشد. در مطالعات آینده

جهت ارزیابی اندرکنش‌ها و تداخلات هورمون‌ها، وراثت و رژیم غذایی و مارکرهای حیاتی برای جذب فیتواستروژن‌ها در خون و ادرار نیاز به انجام تحقیقات بیشتر و جمع‌آوری نمونه‌های بیولوژیک است.

زیرنویس:

Tofu: یک نوع پنیر گیاهی است که از شیر سویا با یک ترکیب انعقاد دهنده مانند کلرید منیزیم یا اسیدهای رقیق تهیه می‌گردد (مترجم).

منابع:

1. Bingham SA, Atkinson C, Liggins J. Phyto-oestrogens: where are we now? (Review article). *Br Nutri*. 1998; 79: 393 - 406.
2. Adlercreutz H. Phytoestrogens: Epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect*. 1995; 103 (suppl 7): 108 - 112.

