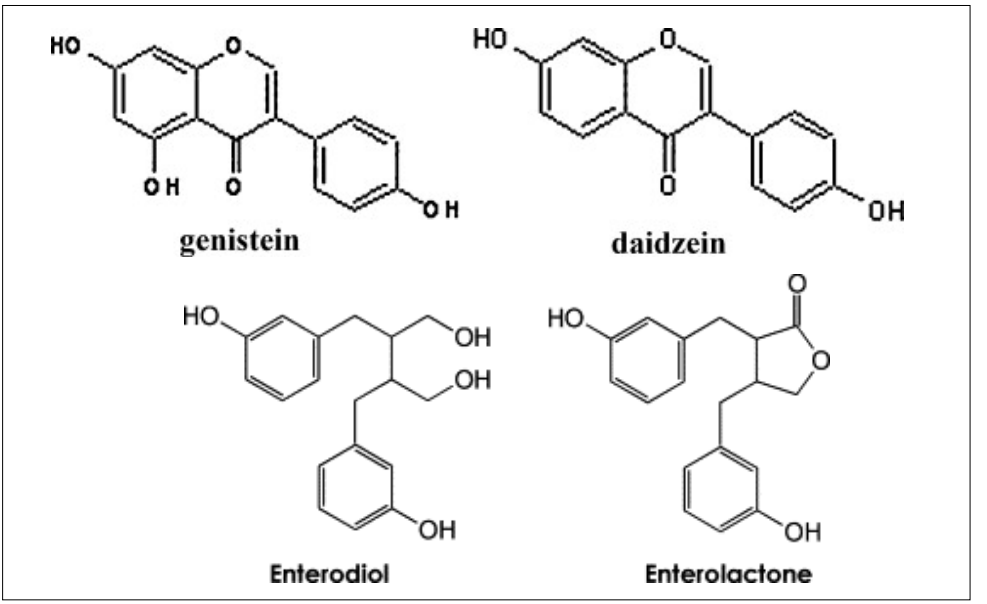
فیتواستروژن‌ها

دکتر فراز مجاب

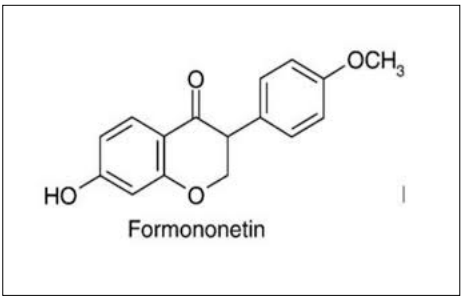
گروه فارماکوگنوزی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

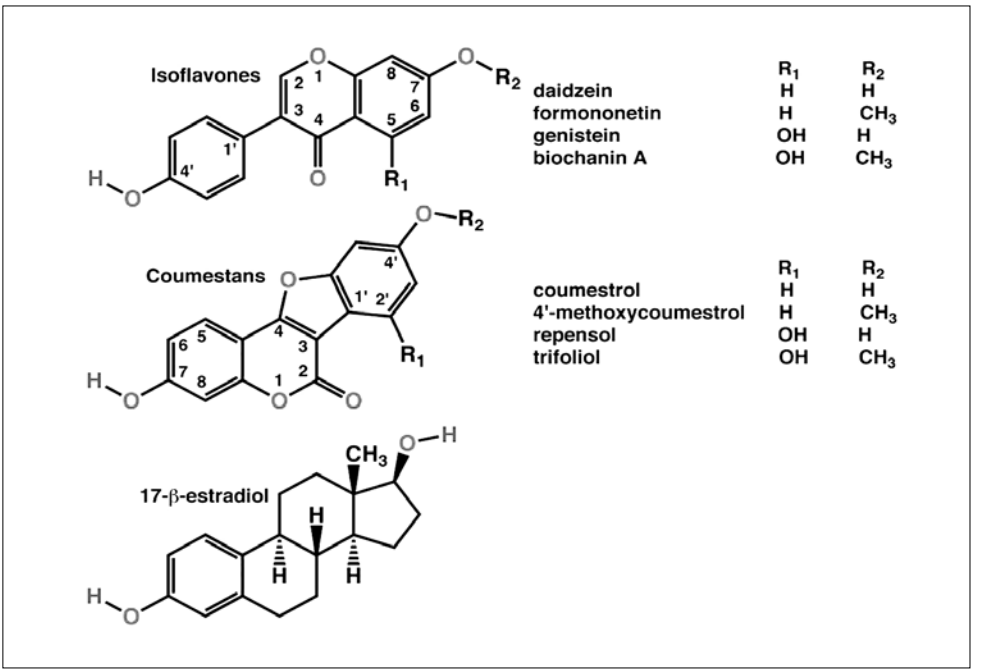
فیتواستروژن‌ها ترکیباتی گیاهی هستند که فعالیت استروژنی دارند. این ترکیبات الزاماً ساختار استروییدی ندارند و ممکن است متعلق به گروه‌های شیمیایی مختلفی در گیاه باشند که همه‌شان با گیرنده‌های استروژنی وارد عمل می‌شوند، ولی بیشتر پژوهش‌ها روی ایزوفلاون‌ها و لیگنان‌ها انجام شده است. ایزوفلاون‌ها (با اثر استروژنی) شامل جنیس‌تئین (genistein)، دایدزیین (daidzein) و گلیکوزیدهایشان می‌باشند که بیشتر در گیاهان خانواده لگومینوز (نخودیان) مانند سویا و شبدر قرمز یافت شده‌اند. دانه کتان غنی‌ترین منبع لیگنان‌های استروژنی شامل انترودیول (enterodiol) و انترولاکتون (enterolactone) می‌باشد (شکل ۱ و ۲).



شکل ۱ ـ ساختار برخی ترکیبات فیتواستروژنی

علاقه به اثر استروژنی گیاهان اولین بار زمانی بود که در سال ۱۹۴۰ میلادی در استرالیا بیماری شبدر مشـاهده شد، در آن هنگام مشـاهده شد که وقتی گوسفندان از گونه‌های مختلف شبدر تغذیه می‌کنند (خصوصاً شبدر قرمز که گیاهی غنی از فیتواستروژن اسـت)، در آن‌ها نازایی زیاد می‌شود. پژوهش روی عواملـی که باعث ایجاد بیماری شـبدر می‌شـوند، متمرکـز شـدند و مشـخص گردیـد گلیکوزیدهای ایزوفلاونی باعث این کار هستند. چند دهه بعد وقتی کـه نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک پیشـنهاد کرد که مصرف رژیم غذایی حاوی سویا می‌تواند نقش محافظ





شکل ۲ ـ ساختار شیمیایی معمول ترین فیتواستروژن‌ها که در گیاهان یافت می‌شوند (ایزوفلاون‌ها و کومستان ها) در مقایسه با استروژن جانوری

در سرطان سینه داشته باشد، گرایش به خواص استروژنی ایزوفلاون‌ها دوباره فعال شد.

مشاهدات روی نوعی بلدرچین در کالیفرنیا منجر به نتیجه‌گیری مشابه در ارتباط با اثرات فیتواستروژن‌ها شده است. هنگام خشکسالی موقعی که غلظت این مواد [عمدتاً فورمونونتین (formononetin) و جنیستئین] در علوفه زیاد می‌شود، میزان تولیدمثل بلدرچین به‌طور قابل ملاحظه‌های کاهش می‌یابد. در حالی که در سال‌های بارندگی زیاد که علوفه تقریباً هیچ مقدار فیتواستروژن ندارند، باروری زیاد است.

فیتواستروژن‌ها در گیاهان مختلفی از جمله غلات، گیاهان خانواده نخودیان و در علوفه وجود دارند. این مواد در مقادیر مختلفی در قسمت‌های متفاوتی از گیاه و دانه‌ها و بر اساس رقم، محل جغرافیایی و سال رشد گیاه یافت می‌شوند. دانه سویا فراوان‌ترین منبع غذایی ترکیبات ایزوفلاونوییدی است. ایزوفلاون‌ها معمولاً محدود به خانواده نخودیان می‌شوند که بالاترین غلظت آن‌ها در دانه‌های سویا و فرآورده‌های غذایی حاوی سویا و پروتئین سویا است. لیگنان‌ها تقریباً در غلات و سبزیجات و در مقدار بیشتر در روغن دانه‌ها (به‌ویژه دانه کتان) وجود دارند. فیتواستروژن‌ها ممکن است از طریق تغییرات باکتریایی روی ترکیبات غذایی قبل از جذب گوارشی به‌وجود آیند. مهم‌ترین لیگنان‌ها،

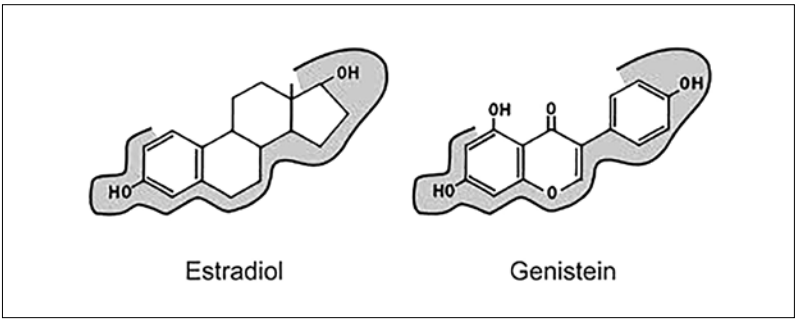
انترولاکتون و انترودیول هستند که باکتری‌های روده‌های آن‌ها را از ترکیبات مواد غذایی تولید می‌کنند.

مطالعات انجام شده با استفاده از بافت حیوانات مختلف نشان می‌دهد هنگامی که ایزوفلاون‌ها با استرادیول در اتصال به گیرنده‌های استروژنی به‌شدت رقابت می‌کنند، تحریک گیرنده‌ها توسط آن‌ها از تحریک استرادیول بسیار ضعیف‌تر است (شکل ۳). به عبارت دیگر، آن‌ها آگونیست‌های جزیی استروژنی هستند که می‌توانند به‌عنوان آگونیست استروژن یا آنتاگونیست آن بسته به محیط هورمونی عمل نمایند. اگر استروژن زیاد باشد (مانند زمان قبل از یائسگی)، تعویض استروژن‌های با منشأ داخلی شخص ممکن است باعث اثر ضداستروژنی شود، برعکس اگر در محیط، استروژن کم باشد (مانند یک خانم بعد از یائسگی)، انتظار بر این است که اثر استروژنی خالص ایجاد شود.

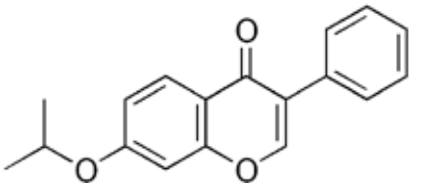
مطالعات حیوانی نشان داده که ایزوفلاون‌ها روی بسیاری از جنبه‌های روند تناسلی پستانداران از طریق تأثیر روی رشد و فیزیولوژی اعضای تناسلی ماده و تغییر رفتار جنسی آن مؤثر بوده‌اند. در حال حاضر، تشخیص داده‌اند که گیرنده‌های استروژنی در موش و انسان دو نوع می‌باشد، آلفا و بتا. گیرنده‌های آلفا غالباً در کلیه و فوق کلیه و گیرنده‌های بتا در استخوان، پروستات، مغز و اعضای تناسلی یافت شده‌اند. استروژن‌های گیاهی در رقابت با استرادیول بیشتر تمایل به گیرنده‌های بتا دارند، در حالی که سایر استروژن‌ها به دو نوع گیرنده به‌طور یکسان متصل‌شوند.

استروژن‌های گیاهی هم‌چنین روی متابولیسم هورمون‌های جنسی تأثیر می‌گذارند، لیگنان‌ها و ایزوفلاون‌ها مسلماً میزان گلوبولین پیوندی با هورمون جنسی (SHBG) (Sex Hormone-Binding globulin) را افزایش می‌دهند که ظاهراً برای محافظت ضدسرطان پستان و بیماری عروق کرونر در زنان مطلوب است. این ترکیب آروماتاز را به‌صورت in vitro نیز مهار می‌کنند. این آنزیم آندروژن‌های موجود در بافت چربی را به استروژن تبدیل می‌کند.

مطالعه روی ۶ زن در دوران قبل از یائسگی نشان



شکل ۳ ـ اتصال ایزوفلاون‌ها به گیرنده‌های استروژنی



ایپری فلاون

داد کـه مصـرف ۶۰ گرم پروتئین سـویا (حاوی ۴۵ میلی‌گرم ایزوفلاون) در روز به مدت یک ماه به‌طور چشمگیری فاز فولیکولی را افزایش می‌دهد (=تأخیر در قاعدگی)، امواج میان سـیکل LH و FSH به‌طور قابل ملاحظه‌های کاهش یافته و غلظت استرادیول پلاسما در فاز فولیکولی افزایش می‌یابد (مشابه عمل تاموکسـی فن) که در مجموع برای آن کاهش خطر سرطان پستان را در نظر می‌گیرند.

گفته شـده که در خانم‌های یائسـه در کشورهای آسـیایی که سـویا زیـاد مصـرف می‌کنند، شـیوع گرگرفتگی های شـدید، کمتر اسـت. در مطالعات بالینی دوسـوکور اتفاقی، مکمل‌های غذایی حاوی آرد سـویا گرگرفتگی را به‌طور چشـمگیری کاهش می‌دهنـد. در مطالعـه دوسـوکور کنتـرل شـده با دارونمای دیگری، شـامل ۱۰۶ خانم یائسه، مصرف ۶۰ گـرم پروتئین سـویا در روز کاهش قابل توجهی در تکرار گرگرفتگی های شـدید نشان داده شد. این یافته‌های بالینی در خانم‌ها پیش و پس از یائسـگی اثرات ایزوفلاون‌های سـویا را به‌عنوان آنتاگونیست استروژن تا حدودی تأیید می‌نماید.

مطالعات بیشتر نشان می‌دهد که اگر ایزوفلاون‌ها در درمان جایگزینی هورمونی در خانم‌های یائسـه بـه‌کار روند، از کاهـش تراکم اسـتخوان به میزان چشـمگیری جلوگیری کرده و باعـث فعالیت قلبی عروقی مطلوب می‌شوند. اثرات مثبت در متابولیسم اسـتخوان به‌صورت in vivo و in vitro مشـاهده شـده و دیده شده که ایپری فلاون (ipriflavone، یک ایزوفلاون سـنتتیک)، تراکم اسـتخوان را در خانم‌های یائسه حفظ کرده با افزایش می‌دهد. با این وجود اطلاعات بیشـتری لازم است تا تأثیر مصرف ایزوفلاون‌ها روی تراکم استخوان در خانم‌های یائسه دقیقاً مشخص شود.

مصرف پروتئین سـویا در رژیـم غذایی از ضایعات آترومـی در مـدل حیوانی جلوگیری کـرده و میزان کلسترول را در انسان کم می‌کند. هنوز معلوم نیست که این اثر به‌خاطر ایزوفلاون‌ها است یا نه. پروتئین سـویای فاقد ایزوفـلاون اثر ضدتشـکیل ضایعات آترومی را ندارد.

بسیاری از توجهات اخیر به ایزوفلاون‌ها روی قدرت آن‌ها و امکان معالجه سرطان (خصوصاً سرطان‌های وابسته به هورمون‌ها از قبیل سرطان پستان و پروستات) متمرکز شده است. این اثرات را می‌توان به‌صورت فعالیت هورمونی ایزوفلاون‌ها یا مهار برخی جنبه‌های عملی سلول‌های سرطانی، طبقه‌بندی نمود. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که معمولاً میزان پلاسمایی ایزوفلاون‌ها و متابولیت‌های آن‌ها در جمعیت‌های دارای خطر کم در ابتلا به سرطان‌های پستان و مجاری ادراری بیشتر است. ایزوفلاونوییدها در سلول‌های سرطانی پستان در اتصال با گیرنده‌های استرادیولی با آن رقابت می‌کنند. جنیستئین و دایدزیین روی سلول‌های سرطان پستان کشت داده شده در حضور استروژن اثر ضدتکثیر سلولی دارند. ایزوفلاون‌ها اثر تکثیر سلولی برخی استروژن‌ها روی سلول‌های سرطانی پستان انسان را مهار می‌کنند.

مصرف خوراکی ایزوفلاون‌ها می‌تواند از پیشرفت سرطان پروستات جلوگیری کند. مرگ و میر حاصل از سرطان پروستات در کشورهایی مانند ژاپن که مصرف سویا زیاد است، کم است و جنیستئین رشد سلول‌های سرطانی پروستات را in vitro مهار می‌نماید. یک پیرمرد ۶۶ ساله ۱۶۰ میلی‌گرم ایزوفلاون (حاصل از شبدر قرمز) را یک هفته قبل از پروستاتکتومی در مورد آدنوکارسینومای درجه یک مصرف کرد. نمونه برداشته شده آپوپتوز (مرگ سلولی) واضحی نشان داد، نوع پاسخ به درمان استروژنی با مقدار مصرف بالا، پسرفت تومور بود.

ایزوفلاون‌ها به‌خصوص جنیستئین اثر ضدسرطانی هم از خود نشان می‌دهند که به اثرات هورمونی شان ربطی ندارد و ظاهراً از چند جهت تنظیم رشد سلول سرطانی را مهار می‌کنند. جنیستئین به‌طور اختصاصی بیشتر پروتئین تیروزین کینازها (TPK) و همراه با فلاونوییدهای دیگر آنزیم‌های DNA توپوایزومراز را مهار می‌کنند. جنیستئین رشد چند گروه سلول سرطانی و برخی سلول‌های غیرسرطانی (شامل آن‌ها که به استروژن پاسخ نمی‌دهند) را in vitro به‌طور اختصاصی مهار می‌کنند.

در موش‌های مبتلا به سرطان پستان، وقتی که جنیستئین در اوایل زندگی حیوان تجویز شود، مانند استرادیول اثر محافظت کننده دارد، ولی با برداشتن تخمدان در موش و استفاده از جنیستئین، رشد سرطان پستان افزایش می‌یابد. این اثر شبه استروژنی در موش‌هایی که تخمدانشان برداشته شده دیده نمی‌شود. جنیستئین در بسیاری از سرطان‌های حیوانی دیگر و در مقابل برخی عوامل ایجادکننده سرطان اثر ضدسرطانی از خود نشان داده است. یک جنبه مهم اثر ضدسرطانی جنیستئین توانایی آن در مهار رشد سلول‌های اپی‌تلیال و ایجاد عروق خونی در دوران رشد جنینی است. ایجاد عروق خونی در دوران جنینی به‌طور غیرمنظم با برخی بیماری‌ها و تشکیل رگ‌های خونی جدید همراه است که وجودشان در رشد غدد سرطانی بسیار مؤثر می‌باشد.

برخلاف ایزوفلاون‌ها، پژوهش روی لیگنان‌های استروژنی مانند انترولاکتون و انترودیول چندان گسترده نبوده است. ابتدا در اوایل سال ۱۹۸۰ به این ترکیبات توجه شد. انترولاکتون‌ها مانند ایزوفلاون‌ها تحریک استرادیول در رشد سلول‌های سرطانی پستان را به صورت in vitro مهار می‌کنند. مصرف خوراکی لیگنان فراوان، با افزایش میزان SHBG

همراه بـوده، ولی این موضـوع در مطالعات بالینی تأیید نشـده اسـت. خوردن دانه کتان در زنان پیش از یائسگی، فاز جسـم زرد را به‌طور پیوسته طولانی می‌کنـد و در ایـن صورت طـول و زمان و نسـبت پروژسترون به استرادیول بیشتر بوده است. بازتاب این یافته‌ها در خطر سرطان پستان توصیه‌های مفیدی را در پی خواهد داشت. در یک مطالعه حیوانی جدیدتر دیده شده که دانه کتان همراه با مکمل‌های غذایی خطر سـرطان پسـتان را کاهش می‌دهد. مطالعات رژیم غذایی در تعیین مقدار لیگنان‌های ادراری زنان یائسه نشـان می‌هد که ترشـح لیگنان در این زنان به‌طور قابل ملاحظه‌های بیش از ترشح این مواد در ادرار زنان مبتلا به سرطان پستان بوده است.

■ عوارض و سمیت

مطالعات اپیدمیولوژیک اثرات نامطلوبی از مصرف ایزوفلاون‌ها یـا لیگنان‌ها گزارش نکرده اسـت. با ایـن حـال، ممکن اسـت عوارضی هـم رخ دهد. فیتواستروژن‌ها شبیه داروی تاموکسیفن، آگونیست نسبی استروژن هسـتند. پژوهش‌ها نشان داده که با آن‌که تاموکسـیفن می‌تواند از سـرطان پسـتان و بیماری‌های قلبی ـ عروقی جلوگیری کند، مصرف آن خطر پیشـرفت سرطان آندومتر (مخاط رحم) را زیاد می‌نماید. به‌علاوه، مصرف همزمان فیتواستروژن‌ها و تاموکسیفن ممکن است اثرات درمانی دارو در سرطان پسـتان را کاهش دهد. هم‌چنین مشـاهده شده که فیتواسـتروژن‌ها می‌توانند رشد تومورهای وابسته به استروژن را در بعضی شرایط تحریک نمایند. بنابراین، مصرف خوراکی این ترکیبات گیاهی در رژیم غذایی زنان با سـرطان پستان حساس به استروژن تا وقتی که مطالعـات بالینی غیر از این را پیشـنهاد نکرده، باید محدود شود.

فرمول‌های شیرخشـک نوزادان بر پایه سـویا نیز مورد بررسی قرار گرفته و عوارضی در آن‌ها مشاهده شـده است. مطالعات اخیر نشـان می‌دهد نوزادانی کـه در معرض مصـرف ایزوفلاون‌هـای موجود در محصولاتی مانند سـویا قرار می‌گیرند، تغییر و رشد بیشـتری را نسبت به آن‌چه هورمون‌های جنسی در بزرگسـالان انجام می‌دهد، نشان می‌دهند. توصیه شـده که مطالعات بیشتر در مورد خواص لیگنان‌ها بسیار نتیجه‌بخش خواهد بود.

■ نتیجه‌گیری

فیتواسـتروژن‌ها اثرات وسـیعی بـر تیماری‌های وابسته به هورمون مانند سرطان پستان و پروستات، پوکـی اسـتخوان و عـوارض ناشـی از یائسـگی، بیماری‌هـای قلبـی ـ عروقی و احتمالاً متابولیسـم الکل و فراموشی در سـنین بالا دارند. این ترکیبات استروژن‌های ضعیفی بوده و اثرات خود را از طریق خصوصیـات اسـتروژنی و آنتی‌اسـتروژنی اعمـال می‌کننـد، در مواردی هم دیده شـده که اثر خاصی ندارند و گاهی اثر عکس هم داشته‌اند.

زیرنویس

۱. معصومی م ع. اصول و کاربرد گیاه درمانی. انتشارات تیمورزاده. نشر طبیب. تهران؛ ۱۳۸۹: ۱۲۶ ـ ۱۲۱.

۲. آزادبخت م. فیتواستروژن‌ها. فصلنامه گیاهان دارویی.۱۳۸۵؛۶ (۲۱): ۱۱ ـ ۱.

۳. عسکری ص، پورشمس ا، عبدالمحمدی ح. بافته‌های جدید در مورد استروژن‌های گیاهی. ماهنامه دارویی رازی. ۱۳۷۸؛۱۱(۱۱): ۶۳ ـ ۵۳.