

فیتواستروژن‌ها (مکمل غذایی یا دارو؟)

دکتر شاداب ده‌شهری، دکتر محمد آقابابایی
دکتر سید یداله روهینا، دکتر علی‌رضا قنادی

گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

مثل پروستات و سرطان سینه، پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی - عروقی (CVD) داشته باشد، با این حال خطرات بالقوه‌ای در مصرف زیاد این ترکیبات وجود دارد. اخیراً فیتواستروژن‌ها به خاطر نقش گسترده‌شان در سلامتی بشر تحت بررسی بیشتری قرار گرفته‌اند. حتی آثار ضدویروسی این مواد طبیعی در درمان بیماری‌های ویروسی نظیر دانگ، ایدز، آنفلوانزا و هرپس نیز مطرح می‌باشد. فیتواستروژن‌های طبیعی به گیرنده‌های استروژن انسان متصل می‌شوند و آثار ضعیف استروژنی و یا ضداستروژنی بروز می‌دهند. براساس ساختمان شیمیایی، فیتواستروژن‌ها، به گروه‌هایی نظیر ایزوفلاونوئیدها، استیل‌بن‌ها و لیگنان‌ها دسته‌بندی می‌شوند. در حالی که به منظور کامل شدن و

فیتواستروژن‌ها ترکیبات پلی فنولیک غیراستروئیدی گیاهی با فعالیت بیولوژیکی شبه استروئیدی و استرادیولی می‌باشند. خصوصیات استروژنی بعضی گیاهان واجد این ترکیبات بیش از ۵۰ سال است که شناخته شده است. در اواسط دهه ۱۹۴۰ سندروم عدم باروری در گوسفندان به خوردن شبدر که محتوی مقدار زیادی ایزوفلاون‌های Formononetin و Biochanin می‌باشد، نسبت داده شد.

اخیراً مطالعات تجربی و اپیدمیولوژیک در حال افزایش پیشنهاد می‌کند که مصرف رژیم‌های غذایی غنی از فیتواستروژن ممکن است اثرات محافظتی در برابر شرایط وابسته به استروژن مثل علائم قاعدگی و بیماری‌های وابسته به استروژن

موجود در این گیاه شامل Genistein, Daidzein و Glycitein می‌باشد.

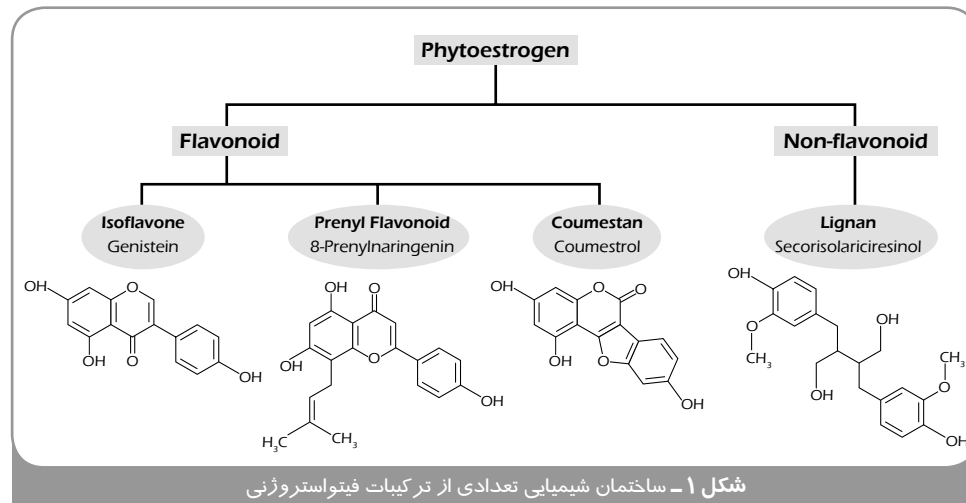
سویا بخشی از رژیم غذایی اصلی بسیاری از کشورها است که به صورت‌های مختلف استفاده می‌شود. برای مثال شیر سویا در افراد حساس (به خصوص نوزادان) به عنوان جایگزین شیر حیوانی استفاده می‌شود و می‌تواند به پنیر، ماست و سس نیز تبدیل شود. به علاوه پروتئین آن نیز به واسطه غنی بودن از اسیدهای آمینه مختلف می‌تواند جایگزین گوشت باشد. سویا مهم‌ترین منبع رژیمی فیتواستروژن‌ها می‌باشد اما در مقایسه با شیدر قرمز محتوی مقدار کمتری از مواد فعال استروژنی می‌باشد. شیدر قرمز (*Trifolium pratense*) یکی از ۲۵۰ گونه جنس *Trifolium* می‌باشد که به خانواده نخود تعلق دارد. این گیاه محتوی ایزوفلاون‌های Genistein, Daidzein, Biochanin A و Formononetin می‌باشد (شکل ۱).

دسته‌بندی این ترکیبات، بعضی ترپنویدها و ساپونین‌ها که اثرات مشابه نشان می‌دهند نیز به عنوان فیتواستروژن گزارش شده‌اند، هر چند تعداد مقالات در مورد این ترکیبات به عنوان فیتواستروژن محدودتر می‌باشد. گیاهان خانواده نخود، به خصوص سویا و همچنین دانه کتان و رازک، مثال‌هایی از گیاهان محتوی فیتواستروژن‌ها هستند.

■ دسته‌بندی و منابع غذایی

□ ایزوفلاونویدها

ایزوفلاونویدها گروهی از فیتواستروژن‌ها هستند که بیشترین مطالعه بر روی آن‌ها صورت گرفته است و اغلب به صورت انحصاری در خانواده نخود (*Leguminosae*) یافت می‌شوند. دانه سویا (*Glycine max*) منبع بسیار غنی از ایزوفلاون‌ها می‌باشد و محتوی حدود ۲ گرم ایزوفلاون به ازای هر کیلوگرم وزن گیاه تازه است. ایزوفلاون‌های



■ اثرات فیتواستروژن‌ها در انسان

بسیاری از مدارک در مورد اثرات فیتواستروژن‌ها اپیدمیولوژیک هستند. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده که شیوع و مرگ‌ومیر ناشی از سرطان سینه در کشورهای غربی خیلی بیشتر از کشورهای آسیایی می‌باشد. وقتی افراد مناطق آسیای جنوب شرقی به آمریکا مهاجرت می‌کنند مشخص شده که زنان مهاجر نسل اول خطر پایین‌تر ابتلا به سرطان سینه را دارند اما این محافظت در نسل دوم به دلیل افزایش مصرف رژیم غذایی غربی کاهش می‌یابد. بعضی ترکیبات گیاهی موجود در رژیم غذایی آسیایی‌ها بر شیوع سرطان تاثیر می‌گذارد. تاکنون اغلب مطالعات بر روی فیتواستروژن‌ها و به خصوص ایزوفلاون‌ها متمرکز شده است. متوسط مصرف و جذب رژیمی روزانه سویا و ایزوفلاون‌ها در افراد آسیایی به ترتیب ۵۰ گرم و ۳۰ میلی‌گرم تخمین زده می‌شود در حالی که در افراد غربی این میزان به ترتیب ۱ گرم و ۱ میلی‌گرم روزانه می‌باشد. این ترکیبات با فعالیت شبه استروژن به واسطه تمایل زیاد برای اتصال به گیرنده‌های استروژن نقش بارزی در بیماری‌های وابسته به هورمون‌ها مثل سرطان سینه از خود نشان می‌دهند.

امروزه، مطالعات در حال افزایش انسانی و بررسی‌های مختلف بر روی حیوانات آزمایشگاهی نشان می‌دهد که مصرف زیاد سویا در طی دوران کودکی با کاهش خطر ابتلا به سرطان سینه در خانم‌ها ارتباط دارد. گلیکوزیدهای لیگنانی گیاهی Secoisolariciresinol و Matairesinol بعد از هضم به وسیله فلور باکتریایی روده به ترتیب به ترکیبات بیولوژیک لیگنانی انترولاکتون و

برخی دیگر از دستجات فلاونوئیدها نیز دارای آثار مشابهی هستند. گل‌های ماده گیاه رازک (*Humulus lupulus L*) در صنایع تخمیر و ساخت نوشیدنی‌ها برای افزودن طعم و تلخی مطبوع نظیر آن چه در مورد ماء‌الشعیر دیده می‌شود استفاده می‌گردد. فلاونوئیدهای مختلفی در گیاه رازک و در ماء‌الشعیر یافت شده است مثل فلاونون‌های ۸ - پرنیل نارینجین، ۶ - پرنیل نارنجنین، ایزوکساتوهیومول و چالکون زانتوهیومول.

□ Resveratrol (رسوراترول)

این ترکیب به دسته استیل بن‌ها تعلق دارد و در پاسخ به آسیب و حمله قارچ‌ها در میوه‌هایی مثل انگور (*Vitis vinifera*) ساخته می‌شود. استخراج رسوراترول از منابع طبیعی آن وقت‌گیر است و بازده اندکی دارد. برخلاف فلاونوئیدها، رسوراترول گسترش زیادی در سلسله گیاهان ندارد. سایر منابع طبیعی این ترکیب، بادام زمینی و کاج می‌باشد.

□ لیگنان‌ها

گروهی از ترکیبات فنیل پروپانوییدی دیمری هستند که بیشتر در دانه‌های روغنی مثل دانه کتان و همچنین کنجد و گیاهان خانواده کلم یافت می‌شوند. این ترکیبات آنتی‌اکسیدان در دانه کامل غلات، حبوبات و برخی سبزیجات و میوه‌ها نیز وجود دارند. Secoisolariciresinol، Matairesinol، به‌عنوان دو پیش‌تاز گیاهی اولیه لیگنان‌های پستانداران شناخته شده‌اند. گفته می‌شود که مصرف ترکیبات مذکور به‌طور بارزی از بروز سرطان سینه، سرطان پروستات و همچنین ریزش مو می‌کاهد.

انترودی اول تبدیل می‌شوند. در چندین مطالعه انسانی غلظت پلاسمایی بسیار پایین انترولاکتون با افزایش خطر ابتلا به سرطان سینه ارتباط داشته است. مطالعات آزمایشگاهی متعدد آثار آنتی‌پرولیفراتیوی فیتواستروژن‌ها را تایید کرده است.

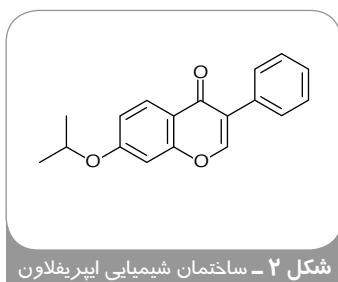
مردان آسیایی شیوع پایین‌تر سرطان پروستات در مقایسه با مردان غربی را دارند. همان‌طور که در مورد سرطان سینه ذکر شد به نظر می‌رسد که در سرطان پروستات نیز مصرف سویا می‌تواند یک عامل رژیمی محافظ و پیشگیرانه باشد. مطالعات اپیدمیولوژیک انسانی اخیر نیز از این نظریه که مصرف سویا از سرطان پروستات پیشگیری می‌کند حمایت می‌کنند. مکانیسم اثر فیتواستروژن‌ها در این مورد هنوز شناخته نشده است اما بیشتر مطالعات پیشنهاد می‌کند که اثرات محافظتی می‌تواند به علت کاهش تولید آندروژن به‌عنوان مثال از طریق مهار آنزیم ۵-آلفا رودکتاز باشد. مکانیسم اثر احتمالی دیگر، اتصال فیتواستروژن‌ها مثل Genistein به گیرنده استروژن بتا می‌باشد که گیرنده‌ای غالب در پروستات است.

اخیراً در یک آزمایش بالینی دو سوکور نشان داده شده است که مصرف سویا در مقایسه با دیگر پروتئین‌ها مثل کازین می‌تواند سطح کلی کلسترول و LDL را کاهش دهد. این اثر متغیر است اما عموماً در افراد هیپرکلسترولمیک بیشتر از افراد با کلسترول طبیعی می‌باشد. آزمایشات بالینی نشان داده است که مصرف مکمل‌های ایزوفلاون به تنهایی اثرات مفیدی روی چربی‌های سرم نشان نداده است. دانه سویا منبع پروتئین خوبی بوده و

برخلاف پروتئین‌های حیوانی محتوی کلسترول نیست و چربی‌های اشباع کمی دارد. اثرات مفید سویا و ترکیبات آن در کنترل وزن، پرفشاری خون و حتی در پیشگیری از سندروم متابولیک طی مطالعات متعدد بررسی و تا حدودی تایید شده است.

درمان جایگزین استروژن (ERT) برای زنان یائسه به منظور کاهش و یا جلوگیری از علائم یائسگی پوکی استخوان و بیماری‌های قلبی - عروقی و نیز علائمی نظیر عرق شبانه، بی‌خوابی و تغییرات خلق و خو، عفونت‌های ادراری، اضطراب و گرگرفتگی توصیه می‌شود. با این حال، درمان جایگزین با هورمون به شیوه معمول، خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش داده و سبب عوارض جانبی ناخواسته نظیر درد سینه و خونریزی از رحم می‌شود. فیتواستروژن‌ها توانسته‌اند به‌عنوان یک جایگزین طبیعی برای درمان با ERT مطرح باشند.

بهترین نتایج برای پیشگیری از پوکی استخوان در مورد ترکیب Ipriflavon (۷) - ایزوپروپوکسی ایزوفلاون) یافت شده است (شکل ۲). این ترکیب جایگزین مفید و ایمنی برای ERT در درمان توده



گردید. موارد مشابهی در مطالعات انسانی بر روی Ipriflavon برای پیشگیری از کاهش توده استخوانی بعد از یائسگی نیز مشاهده شده است. در نتیجه هر چند مصرف فیتواستروژن‌ها در کشورهایی که شیوع سرطان‌های وابسته به استروژن در آن‌ها کمتر است بیشتر می‌باشد، اما غیرعاقلاًنه است که از عوارض جانبی فیتواستروژن‌ها کاملاً چشم‌پوشی کنیم. به خصوص در مورد دوز خیلی بالای فیتواستروژن‌های خالص و یا مکمل‌های تغذیه‌ای حاوی این ترکیبات در نوزادان و زنان باردار باید احتیاطات لازم در نظر گرفته شود.

در پایان باید پذیرفت که آثار حفاظتی سویا و سایر فیتواستروژن‌ها بر علیه سرطان و برخی از بیماری‌های قلبی - عروقی وجود دارد ولی تا زمانی که اطلاعات بیشتر در مورد آن‌ها جمع‌آوری شود توصیه می‌گردد که یک رژیم غذایی تعدیل شده محتوی میوه‌جات و سبزیجات متنوع، سویا و حبوبات کامل مصرف شود.

استخوانی کم و استئوپروز در زنان یائسه می‌باشد. Ipriflavon یک ایزوفلاون صناعی بوده که از Daidzein مشتق شده است. البته این ترکیب مستقیماً از طریق گیرنده استروژنی عمل ننموده و بنابراین یک فیتواستروژن محض نمی‌باشد با این حال حدود ۱۰ درصد دوز مصرف شده آن دوباره در بدن به daidzein تبدیل می‌شود. ایپریفلاون باعث حفظ و یا افزایش توده‌ی استخوانی در خانم‌ها بعد از دوران منوپوز می‌شود. باید ذکر شود که درمان گرگرفتگی (hot flash) با ایزوفلاون‌ها به اندازه هورمون‌های استروژنی موثر نمی‌باشد.

■ عوارض جانبی

عوارض جانبی فیتواستروژن‌ها در حیوانات آزمایشگاهی بررسی و گزارش شده است. سندروم عدم باروری در گوسفندان از قدیمی‌ترین عوارض ثبت شده مصرف شبدر غنی از استروژن می‌باشد. در یک مطالعه جدید تزریق زیرپوستی Genistein در حیوانات سبب سرکوب سیستم ایمنی در آن‌ها

منابع

1. Wuttke W, Jarry H, Westphalen S, Christoffel V, Seidlova-Wuttke D. Phytoestrogens for hormone replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 83: 133-147.
2. Cos P, Bruyne TD, Apers S, Bergh DV, Pieters L, Vlietinck AJ. Phytoestrogens: recent developments. *Planta Medica* 2003; 69: 589-599.
3. Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 499-518.
4. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BGA. Non-hormonal treatments for menopausal symptoms. *Maturitas* 2007; 57: 85-89.
5. Martin JHJ, Crotty S, Warren P, Nelson PN. Does an apple a day keep the doctor away because a phytoestrogen a day keeps the virus at bay? A review of the antiviral properties of phytoestrogens. *Phytochem* 2007; 68: 266-274.
6. Velentzis LS, Woddsides JV, Cantwell MM, Leatham AJ, Cantwell MM, Leatham AJ, K. Do phytoestrogens reduce the risk of breast cancer and breast cancer recurrence? What clinicians need to know. *Euro J Cancer* 2008; 44: 1799-1806.
7. Cederroth RC, Nef S, Soy. Phytoestrogens and metabolism-A review. *Mol and Cell Endocrinol* 2009; 304: 30-42.