

Izoflawony jako alternatywa dla terapii hormonalnej wieku menopauzalnego

Isoflavones as an alternative to menopausal hormone therapy

Michał Bijak¹, Ireneusz Połać², Marta Borowiecka¹, Paweł Nowak¹, Tomasz Stetkiewicz²,
Tomasz Pertyński²

¹Katedra Biochemii Ogólnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego;

kierownik Katedry: prof. dr hab. n. przyrodn. Barbara Wachowicz

²Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;

kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Tomasz Pertyński

Przeгляд Menopauzalny 2010; 6: 402–406

Streszczenie

Izoflawony są flawonoidami należącymi do fitoestrogenów, czyli grupy niesteroidowych substancji roślinnych, których struktura chemiczna wykazuje podobieństwo do 17- β -estradiolu. Jednymi z najbogatszych źródeł izoflawonów są soja i rośliny strączkowe. Do najważniejszych przedstawicieli tej klasy związków, które wykazują aktywność biologiczną, należą daidzeina i genisteina.

Izoflawony są zdolne do wiązania się z receptorami estrogenowymi (ER), jednak ich powinowactwo do ER- β jest znacznie większe niż do ER- α . Interakcja izoflawonów z ER prowadzi do jego aktywacji, która powoduje odpowiedź komórkową.

Ostatnie badania epidemiologiczne dowiodły, że w Azji, gdzie soja jest obecna w tradycyjnej diecie, kobiety mniej odczuwają negatywne objawy menopauzy w porównaniu z populacją zachodnią. Badania kliniczne prowadzone w ostatnich latach wskazują, że suplementacja białkiem sojowym lub genisteiną zmniejsza częstość występowania uderzeń gorąca u kobiet po menopauzie. Podobne wyniki uzyskano dla układu kostnego. Suplementacja genisteiną powoduje zwiększenie gęstości mineralnej kości (*bone mineral density* – BMD) i zmniejsza stężenie markerów resorpcji kości na poziomie porównywalnym do terapii hormonalnej. Izoflawony mają także pozytywny wpływ na układ krążenia. Z tych powodów izoflawony stają się coraz bardziej popularną alternatywą dla terapii hormonalnej dla kobiet z objawami menopauzy. Artykuł opisuje strukturę i metabolizm izoflawonów, a także mechanizm działania oraz wyniki badań klinicznych przeprowadzonych wśród kobiet po menopauzie otrzymujących izoflawony.

Słowa kluczowe: izoflawony, fitoestrogeny, terapia hormonalna, menopauza.

Summary

Isoflavones are members of flavonoids which belong to phytoestrogens, a group of non-steroid plant substances the chemical structure of which is similar to 17- β -estradiol. One of the richest sources of isoflavones is soybeans and legumes. The most important representatives of this class of compounds which have biological activity are daidzein and genistein. Isoflavones are able to bind to estrogen receptors (ER) however, their affinity to ER- β is higher than ER- α . Interaction isoflavones with ER lead to their activation. which causes cell response. The last epidemiological studies provide evidence that in Asia where soya is present in the traditional diet, women have less negative symptoms of menopause compared with the Western population. Clinical studies carried out in recent years have shown that soy protein or genistein supplementation reduces the number of hot flushes in post menopausal women. Similar results are shown for bone health. Genistein supplementation causes an increase in bone mineral density (BMD) and decrease in levels of bone resorption markers at a level comparable to hormone therapy. Isoflavones have also positive effects on the cardiovascular system. For all these reasons isoflavones are becoming an increasingly popular and safe alternative to hormone therapy for women with menopausal symptoms. This article describes the structure and metabolism of isoflavones as well as mechanism of action and results of clinical studies in postmenopausal women receiving isoflavones.

Key words: isoflavones, phytoestrogens, hormone therapy, menopause.

Adres do korespondencji:

Michał Bijak, Katedra Biochemii Ogólnej, Wydział Biologii i Ochrony Środowiska Uniwersytetu Łódzkiego, ul. Banacha 12/16, 90-237 Łódź

Wstęp

Fitoestrogeny są zróżnicowaną grupą substancji roślinnych, których budowa jest podobna do 17- β -estradiolu, pomimo tego należą one do związków niesteroidowych. Do grupy fitoestrogenów zalicza się obecnie ponad 100 związków, do których należą izoflawony, lignany, stilbeny i kumestany [1]. Ze względu na rosnącą liczbę doniesień o pozytywnym wpływie tej grupy związków na zdrowie człowieka, w ostatnich latach obserwuje się wzrost zainteresowania suplementami diety, które stosowane są przez kobiety jako alternatywna terapia przeciwko negatywnym skutkom menopauzy. Fitoestrogeny uznawane są przez wiele osób za naturalną i bezpieczną alternatywę dla estrogenów. Najintensywniej badaną i najpowszechniejszą klasą fitoestrogenów są izoflawony. Do tej pory w piśmiennictwie opisano ponad 10 000 prac na temat ich roli w ochronie zdrowia [2].

Charakterystyka izoflawonów

Izoflawony należą do szerokiej grupy związków organicznych będących wtórnymi metabolitami roślinnymi nazywanymi flawonoidami. Podstawowy szkielet cząsteczki flawonoidów składa się z 15 atomów węgla (o wzorze C6-C3-C6) tworzących dwa pierścienie benzenowe (pierścień A i B), pomiędzy którymi znajduje się trójwęglowa jednostka (C) zamknięta w heterocykliczny pierścień piranu lub pironu [3, 4]. Izoflawony różnią się od pozostałych związków flawonoidowych zmodyfikowaną strukturą pierścienia. Ich cechą charakterystyczną jest występowanie pierścienia B w pozycji C3 zamiast w pozycji C2 i tworzenie układu 3-fenylopropanu. Już w 1931 r. opisano estrogenowe działania genisteiny wyizolowanej z janowca barwierskiego (*Genista tinctoria*) [5]. Izoflawony są obecne w dużych ilościach przede wszystkim w soi i roślinach strączkowych, a ich najważniejszymi przedstawicielami jest genisteina (4',5,7-trihydroksyizoflawon) i daidzeina (4',7-dihydroksyizoflawon) [6, 7]. Mimo że związki te nie są steroidami, mają grupy hydroksylowe w miejscach 7' i 4' w konfiguracji analogicznej do tej, jaka występuje w cząsteczce 17- β -estradiolu (ryc. 1.) [8]. Izoflawony występują w postaci zglikozydowanej, która jest biologicznie nieaktywna i w postaci wolnej jako aglikony [9]. Biologiczny okres półtrwania izoflawonów wynosi ok. 7–8 godz., a więc jest dwukrotnie krótszy niż kwercetyny. Izoflawony mogą się akumulować w organizmie. Ich obecność stwierdzono w tkance gruczołów sutkowego kobiet i krokowego mężczyzn [8]. Po absorpcji aglikony izoflawonów ulegają metabolizmowi pod wpływem UDP-glukuronylotransferazy i sulfotransferazy z utworzeniem pochodnych siarkowych i glukuronowych: 7'- i 4'-glukuronid daidzeiny i genisteiny, 7'- i 4'-sulfodaidzeina i genisteina, 4',7'-diglukuronid daidzeiny i genisteiny, sulfoglukuronid daidzeiny i genisteiny oraz form nieskoniugowanych. Podobnie jak reszta flawonoidów,

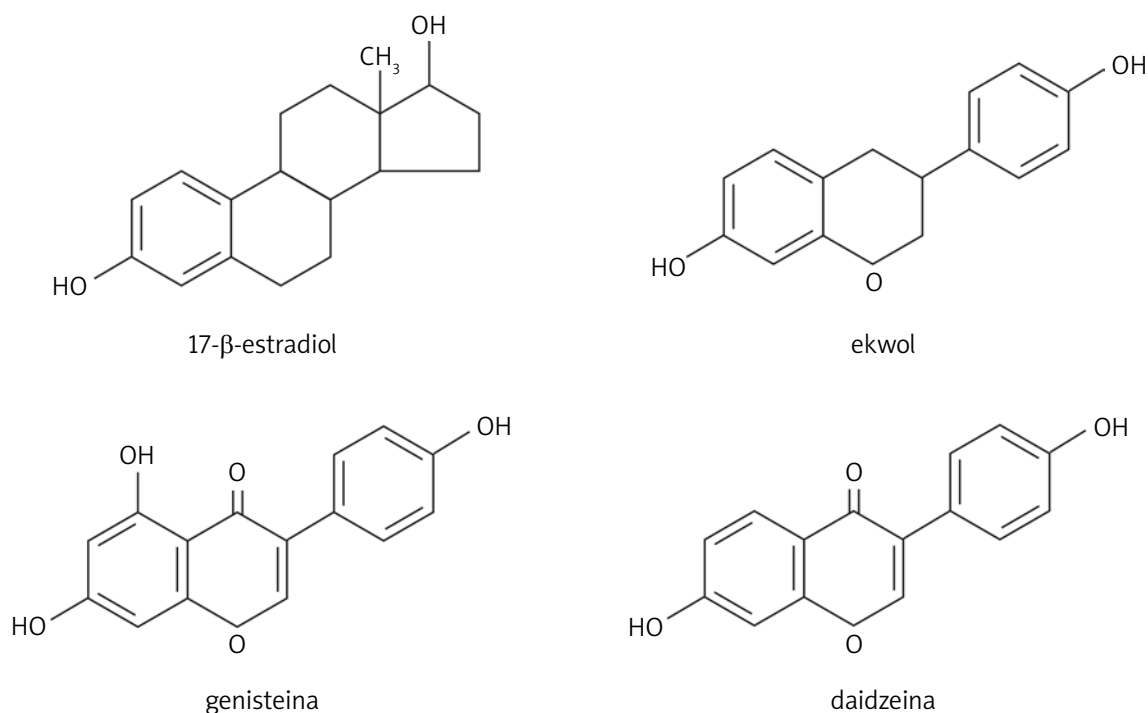
izoflawony ulegają krążeniu jelitowo-wątrobowemu [10, 11]. Metabolitem daidzeiny wykrywanym w moczu jest ekwol – produkt redukcji daidzeiny. Ekwol wykazuje wyższą aktywność estrogenową niż macierzysta daidzeina, a jego powstawanie zależne jest od typu bakterii zasiedlających przewód pokarmowy. Tylko ok. 35% populacji zachodniej ma zdolność wytwarzania ekwolu [7, 8].

Mechanizm działania

Bazując na podobieństwie strukturalnym do 17- β -estradiolu, izoflawony mają zdolność do wiązania się z receptorem estrogenowym, zarówno z jego formą α (ER- α), jak i formą β (ER- β) [12]. Interakcja izoflawonu z receptorem estrogenowym prowadzi do jego aktywacji i tzw. estrogenowej odpowiedzi. Powinowactwo genisteiny do ER- β jest 20–30-krotnie większe niż do ER- α i jest porównywalne z powinowactwem 17- β -estradiolu. Genisteina występująca w stężeniu ok. 100 nM jest w stanie wywołać podobny efekt jak endogenne 17- β -estradiol o stężeniu fizjologicznym. Powinowactwo pozostałych związków należących do grupy izoflawonów jest natomiast 100–500-krotnie niższe w porównaniu z 17- β -estradiolem [13]. Izoflawony powodują również zwiększoną syntezę globuliny wiążącej hormony płciowe (*sex hormone binding globulin* – SHBG) [14, 15].

Izoflawony a uderzenia gorąca

Uderzenia gorąca są głównym objawem menopauzy, z powodu którego kobiety zgłaszają się na leczenie. Częstość ich występowania waha się w granicach 70–80% u populacji zachodniej, natomiast tylko 14–15% u populacji japońskiej i chińskiej. Prawdopodobną przyczyną takich różnic jest odmienna dieta, a zwłaszcza różnice w spożywaniu pokarmów bogatych w izoflawony, ponieważ soja jest głównym składnikiem tradycyjnej azjatyckiej diety [2]. Badania przeprowadzone przez Murkiesa i wsp. [16] wykazały zmniejszenie o ok. 40% częstości występowania uderzeń gorąca u kobiet w okresie menopauzy przyjmujących 45 g mączki sojowej dziennie przez okres 12 tyg. Kolejne badania kliniczne wykazały, że zastosowanie diety zawierającej 50–80 mg czystych izoflawonów zmniejszyło występowanie uderzeń gorąca o ok. 50% [17]. Crisafulli i wsp. [18] porównali działanie genisteiny ze złożoną terapią hormonalną (1 mg 17- β -estradiolu + 0,5 mg octanu norethisteronu). Badania z randomizacją przeprowadzono na grupie 90 kobiet po menopauzie w wieku od 47 do 57 lat. Po 3 mies. w porównaniu z placebo nastąpiło istotne statystycznie zmniejszenie częstości występowania uderzeń gorąca o 22% w przypadku genisteiny i o 53% w przypadku terapii hormonalnej. Wyniki otrzymane po roku leczenia były podobne – nastąpiło 24-procentowe zmniejszenie częstości występowania uderzeń gorąca w przypadku grupy stosującej genisteinę



Ryc. 1. Wzory strukturalne 17-β-estradolu, ekwolu, genisteiny i daidzeiny

i 54-procentowe w przypadku grupy stosującej terapię hormonalną. Wyniki tych badań wskazują na to, że izoflawony sojowe posiadają efekt leczniczy w odniesieniu do uderzeń gorąca, co wskazuje na fakt, że wywierają wpływ na ER-β znajdujące się w regionach podwzgórza.

Wpływ izoflawonów na układ kostny

Jedną z głównych chorób związanych z małym stężeniem 17-β-estradolu w osoczu jest osteoporoza. Spowodowana jest głównie zmniejszeniem się dostępności wapnia i zwiększoną resorpcją kości. Niedobór 17-β-estradolu pobudza działanie osteoklastów i hamuje aktywność osteoblastów [19]. Podobnie jak ma to miejsce w przypadku uderzeń gorąca, kobiety po menopauzie populacji japońskiej i chińskiej wykazują większą mineralną gęstość kości (*bone mineral density* – BMD) niż kobiety populacji zachodniej [20, 21]. Podawanie przez 6 mies. genisteiny w dawce 90 mg na dzień kobietom po menopauzie spowodowało zwiększenie się gęstości kości i zmniejszyło stężenie biochemicznych markerów resorpcji kości. Podawanie genisteiny przez rok powodowało zwiększenie BMD porównywalne z wpływem terapii hormonalnej wieku menopauzalnego [1]. Obecnie sugeruje się dwa mechanizmy pozytywnego wpływu izoflawonów na układ kostny. Pierwszy z nich jest oparty na wywołaniu apoptozy osteoklastów i zwiększaniu proliferacji osteoblastów. Natomiast drugi mechanizm polega na hamowaniu aktywności kinazy tyrozynowej związanej z re-

ceptorem estrogenowym. Konsekwencją tego jest wzrost aktywności fosfatazy zasadowej [22]. W badaniach Wagona i wsp. [23] przeprowadzonych na grupie kobiet po menopauzie (średnia wieku wynosiła 57 lat) przyjmujących białkowy izolat sojowy (w dawce 1 lub 2 mg/kg m.c./dzień) zaobserwowano statystycznie istotne zwiększenie stężenia osteokalcyny, czyli niekolagenowego białka świadczącego o aktywności osteoblastów. Zaobserwowano również w tych badaniach zwiększenie stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu (*insulin-like growth factor-1* – IGF-1), jak również wzrost aktywności fosfatazy zasadowej. Nie zaobserwowano natomiast zmian stężenia deoksyperydynoliny i C-teloptydu kolagenu typu I (*crosslinked telopeptide of type I collagen* – ICTP), czyli markerów resorpcji kości. Jedne z najbardziej imponujących badań klinicznych przeprowadzone zostały przez Morabito i wsp. [24]. Badania te obejmowały grupę 90 kobiet po menopauzie (w wieku 47–57 lat), które zostały losowo podzielone na trzy grupy. Pierwsza grupa przyjmowała genisteinę (54 mg/dzień), druga grupa otrzymywała złożoną terapię hormonalną (1 mg 17-β-estradolu + 0,5 mg octanu norethisteronu), natomiast trzecia grupa otrzymywała placebo. Odpowiedź była badana po 6 i 12 mies. terapii. Genisteina zarówno po 6, jak i 12 mies. leczenia spowodowała w sposób porównywalny z terapią hormonalną zmniejszenie wydzielania deoksyperydynoliny. Jednak w przeciwieństwie do terapii hormonalnej, genisteina dodatkowo zwiększała stężenie osteokalcyny i aktywność fosfatazy zasadowej. Pomiar BMD wykonany

po roku leczenia wykazał 3–4-procentowy wzrost gęstości szypki kości udowej i odcinka lędźwiowego kręgosłupa zarówno w grupie przyjmującej genisteinę, jak i terapię hormonalną. Pomiar przeprowadzony u kobiet przyjmujących placebo wykazał umiarkowane zmniejszenie BMD. Badania te charakteryzował długi czas przyjmowania i wysokie dawki czystej genisteiny. Jednak potwierdzają one fakt, że osiągnięte stężenie ok. 20 nM czystej genisteiny w osoczu powoduje aktywację ER- β . Istnieje także wiele innych badań klinicznych, w których izoflawony nie wykazywały pozytywnego efektu. Spowodowane jest to prawdopodobnie faktem stosowania niskich dawek i nieprzyswajalnych form izoflawonów (glikozydów, często także w połączeniu z białkiem sojowym) [21].

Inne prozdrowotne właściwości izoflawonów

Istnieje wiele doniesień na temat pozytywnego wpływu izoflawonów na układ sercowo-naczyniowy. Dieta bogata w soję powoduje zmniejszenie stężenia triglicerydów i cholesterolu frakcji LDL w osoczu [25]. Metaanaliza 38 badań wykazała, że spożywanie 47 g białka sojowego dziennie powoduje zmniejszenie stężenia całkowitego cholesterolu o 9,3%, cholesterolu frakcji LDL o 12,9%, triglicerydów o 10,5% [15]. Izoflawony zwiększają również aktywność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (*endothelial nitric oxide synthase* – eNOS), powodując w ten sposób rozszerzenie naczyń krwionośnych. Izoflawony posiadają także właściwości przeciwzapalne. Genisteina i daidzeina hamują wytwarzanie białka chemotaktycznego monocytów (*monocyte chemoattractant protein-1* – MCP-1), a także hamują wywołaną kolagenem agregację płytek krwi [26]. Izoflawony mają również właściwości hamujące aktywność kinaz tyrozynowych m.in. Src i Abl, dzięki czemu posiadają właściwości antynowotworowe [27].

Bezpieczeństwo stosowania izoflawonów

Tylko w 2 z 92 przeprowadzonych badań klinicznych, które obejmowały 9629 osób, zaobserwowano istotne różnice w występowaniu skutków ubocznych stosowania izoflawonów w porównaniu z placebo. Jednak były to jedynie zaburzenia ze strony układu pokarmowego, bóle mięśniowe i senność [28].

Podsumowanie

Terapia hormonalna jest bezsprzecznie najskuteczniejszą formą leczenia dolegliwości i schorzeń wieku menopauzalnego. Jednak leczenie to wiąże się z ryzykiem wystąpienia raka piersi i powoduje prozakrzepowe zmiany w układzie hemostazy, zwiększając w ten sposób 2–3-krotnie częstość występowania powikłań

zakrzepowo-zatorowych [29, 30]. Powoduje to, że wiele kobiet rezygnuje ze stosowania terapii hormonalnej w celu łagodzenia swoich dolegliwości. Izoflawony dzięki zdolności do aktywowania receptorów estrogenowych wydają się bezpieczną alternatywą dla terapii hormonalnej. Stąd też w ostatnich latach pojawia się coraz więcej suplementów diety opartych na izoflawonach sojowych, które stosowane są w celu zapobiegania objawom menopauzy, takich jak utrata masy kostnej i uderzenia gorąca.

Piśmiennictwo

- Pilšáková L, Riečanský I, Jagla F, et al. The physiological actions of isoflavone phytoestrogens. *Physiol Res* 2010 [epub ahead of print].
- Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010; 66: 344-9.
- Ullah MF, Khan MW. Food as medicine: potential therapeutic tendencies of plant derived polyphenolic compounds. *Asian Pac J Cancer Prev* 2008; 9: 187-95.
- Ross JA, Kasum CM. Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety. *Annu Rev Nutr* 2002; 22: 19-34.
- Gryniewicz G, Gadzikowska M. Fitoestrogeny jako selektywne modulatory aktywności receptorów estrogenowych. *Post Fitoter* 2003; 1: 28-35.
- Makowska-Wąs J, Janeczko Z. Biodostępność polifenoli roślinnych. *Post Fitoter* 2004; 3: 126-37.
- Manach C, Williamson G, Morand C, et al. Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies. *Am J Clin Nutr* 2005; 81 (1 suppl): S230-42.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, et al. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 727-47.
- Tsuchihashi R, Sakamoto S, Koderia M, et al. Microbial metabolism of soy isoflavones by human intestinal bacterial strains. *J Nat Med* 2008; 62: 456-60.
- Karakaya S. Bioavailability of phenolic compounds. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2004; 44: 453-64.
- Kwiatkowska E. Fitoestrogeny sojowe w profilaktyce chorób cywilizacyjnych. *Post Fitoter* 2007; 4: 207-11
- Barnes S, Kim H, Darley-Usmar V, et al. Beyond ERalpha and ERbeta: estrogen receptor binding is only part of the isoflavone story. *J Nutr* 2000; 130: 656S-75S.
- Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-63.
- Munro IC, Harwood M, Hlywka JJ, et al. Soy isoflavones: a safety review. *Nutr Rev* 2003; 61: 1-33.
- Bolego C, Poli A, Cignarella A, et al. Phytoestrogens: pharmacological and therapeutic perspectives. *Curr Drug Targets* 2003; 4: 77-87.
- Murkies AL, Lombard C, Strauss BJ, et al. Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189-95.
- Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173-85.
- Crisafulli A, Marini H, Bitto A, et al. Effects of genistein on hot flashes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study. *Menopause* 2004; 11: 400-4.
- Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Osteoporoza – obraz kliniczny, czynniki ryzyka i diagnostyka. *Przeгляд Menopauzalny* 2010; 2: 113-7.
- Kwiatkowska E. Fitoestrogeny w zapobieganiu osteoporozie. *Przeгляд Menopauzalny* 2007; 5: 306-9.
- McCarty MF. Isoflavones made simple – genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediates their health benefits. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1093-114.
- Polkowski K, Mazurek AP. Biological properties of genistein. A review of in vitro and in vivo data. *Acta Pol Pharm* 2000; 57: 135-55.
- Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, et al. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043-8.

24. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double-blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-12.
25. Kanadys WM. Wpływ produktów i preparatów z soi na problemy zdrowotne kobiet w okresie menopauzy w świetle randomizowanych badań klinicznych (część 2.). *Przeгляд Menopauzalny* 2005; 4: 38-46.
26. Gottstein N, Ewins BA, Eccleston C, et al. Effect of genistein and daidzein on platelet aggregation and monocyte and endothelial function. *Br J Nutr* 2003; 89: 607-16.
27. Rusin A, Krawczyk Z, Gryniewicz G, et al. Synthetic derivatives of genistein, their properties and possible applications. *Acta Biochim Pol* 2010; 57: 23-34.
28. Tempfer CB, Froese G, Heinze G, et al. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2009; 122: 939-46.e9.
29. Sumino H, Ichikawa S, Sawada Y, et al. Effects of hormone replacement therapy on blood coagulation and fibrinolysis in hypertensive and normotensive postmenopausal women. *Thromb Res* 2005; 115: 359-66.
30. Borowiecka M, Połać I, Kontek B, et al. Wpływ stosowania doustnej hormonalnej terapii na kinetykę procesów: tworzenia skrzepu i fibrylizacji kobiet w wieku okołomenopauzalnym. *Przeгляд Menopauzalny* 2010; 2: 91-4.