

JOANNA KOŁODZIEJCZYK, BEATA OLAS, BARBARA WACHOWICZ

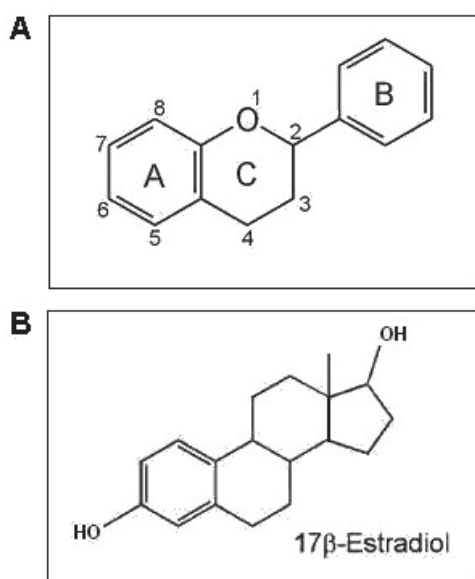
*Katedra Biochemii Ogólnej
Wydział Biologii i Ochrony Środowiska
Uniwersytet Łódzki
Pomorska 141/143, 90-236 Łódź
E-mail: joannak@biol.uni.lodz.pl*

WŁAŚCIWOŚCI LECZNICZE IZOFLAWONÓW W ŁAGODZENIU OBJAWÓW TOWARZYSZĄCYCH MENOPAUZIE I NIE TYLKO

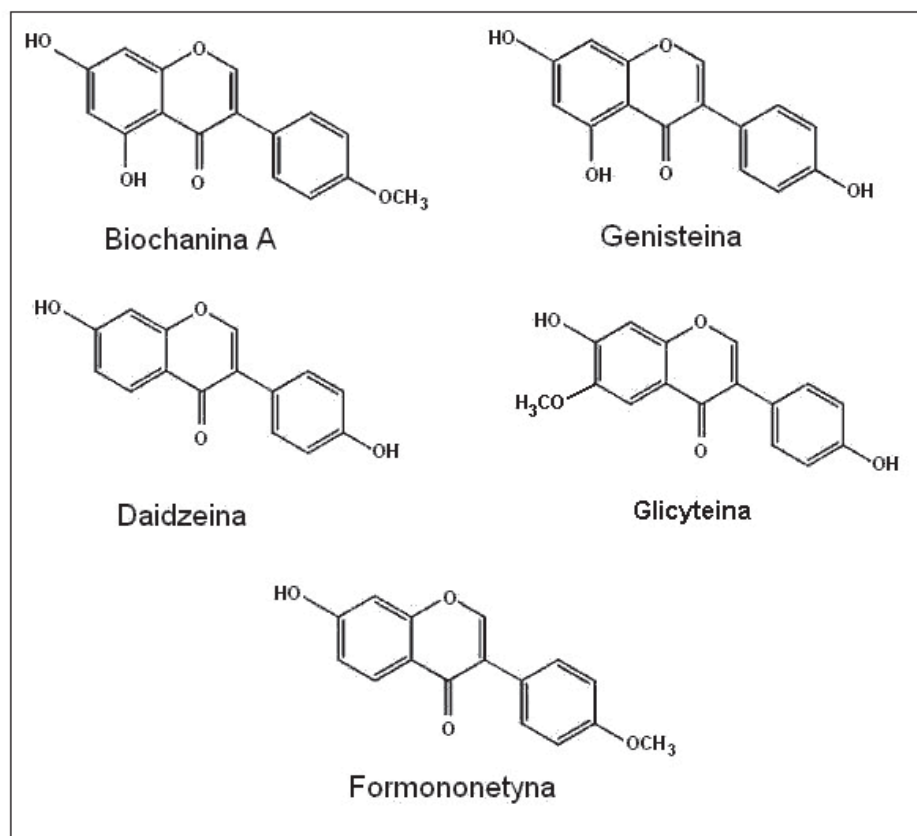
WPROWADZENIE: FLAWONOIDY I IZOFLAWONY

Flawonoidy ($C_6-C_3-C_6$) stanowią grupę związków organicznych o charakterze polifenolowym, zawierających co najmniej dwie grupy hydroksylowe przyłączone do pierścienia aromatycznego. W strukturze tych związków wyróżnia się 2 pierścienie benzenowe (A i B), które połączone są ze sobą poprzez trójwęglowy łańcuch. Najczęściej łańcuch ten tworzy wraz z atomem tlenu trzeci pierścień, C. Pierścień B przyłączony jest wówczas do węgla w pozycji 2. Wszystkie trzy pierścienie tworzą układ flawanu (Ryc. 1A). Na podstawie różnic w budowie jednostki C_3 w obrębie fla-

wonoidów wyróżnia się kilka grup związków: izoflawony, flawonole, flawony, flawonony, flawanole i antocyjanidyny. Izoflawony różnią się od pozostałych klas flawonoidów tym, że posiadają podstawowy szkielet piętnastowęglowy o zmodyfikowanej strukturze. Pierścień B dołączony jest do pierścienia C w pozycji 3, nie jak większość izoflawonów, w pozycji 2. Grupy hydroksylowe obecne są w pozycji 7 i 5. Taka budowa cząsteczek izoflawonów przypomina chemiczną strukturę 17- β -estradiolu – steroidowego, żeńskiego hormonu płciowego (Ryc. 1B) (ROSS i KASUM 2002). Ze względu na podobieństwo strukturalne izoflawonów i estrogenów, związki te zaliczane są fitoestrogenów. Należy jednak podkreślić, że chociaż określenie "fitoestrogeny" najczęściej utożsamiane jest z izoflawonami (ze względu na ich wysoką aktywność estrogeną), to fitoestrogeny stanowią liczną grupę związków, do której poza izoflawonami zalicza się także lignany, stilbeny i kumestany (CORNWELL i współaut. 2004). W komórkach roślinnych, izoflawony obecne są głównie w wakuolach oraz ścianie komórkowej w postaci wolnej lub glikozydowej, związanej z cząsteczkami cukrów prostych. Spotykane są także połączenia estrowe izoflawonów, przeważnie pochodne acetylowe i malonyłowe (CZERPAK i współaut. 2009). Izoflawony w postaci glikozydowej są nieaktywne biologicznie; ich hydroliza zachodzi w przewodzie pokarmowym pod wpływem kwasu żołądkowego oraz jelitowych i bakteryjnych β -glukozydaz. Procesy te prowadzą



Ryc. 1. Układ flawanu i 17- β -estradiol.



Ryc. 2. Wybrane fitoestrogeny izoflawonowe.

do uwolnienia aktywnych aglikonów, m.in. genisteiny i daidzeiny. Aglikony ulegają absorpcji w jelicie cienkim, a następnie podlegają przemianom biochemicznym z udziałem UDP-glukurylotransferazy i sulfotransferazy. W wyniku działania tych enzymów dochodzi do wytworzenia pochodnych siarkowych i glukuronowych, takich jak: 7'- i 4'-sulfodaidzeina i genisteina, 4',7'-diglukuronid daidzeiny i genisteiny, 7'- i 4'-glukuronid daidzeiny i genisteiny, sulfoglukuronid daidzeiny i genisteiny oraz związków nieskoniugowanych. Tak powstałe metabolity fitoestrogenów podlegają krążeniu wątrobowo-jelitowemu (KARAKAYA 2004).

Do najbardziej znanych izoflawonów, o istotnej aktywności biologicznej najczęściej zalicza się genisteinę, daidzeinę, formononetynę, biochaninę A i glicyteinę (Ryc. 2). Polifenole te występują powszechnie u roślin należących do następujących rodzin: paprotkowate (Polypodiaceae), cyprysowate (Cupressaceae), liliowate (Liliaceae), trawy (Gramineae), brzoźowate (Betulaceae), rdestowate (Polygonaceae), jaskrowate (Ranunculaceae), bobowate (Fabaceae), jasnowate (Lamiaceae), różowate (Rosaceae), selerowate (Apiaceae) i motylkowate (Papilionaceae) (CZERPAK i współaut. 2009).

SOJA JAKO GŁÓWNE ŹRÓDŁO IZOFLAWONÓW

W diecie człowieka najpopularniejszym źródłem izoflawonów jest soja owłosiona (*Glycine max*, *Soja hispida* L.). Jest to jednoroczna roślina zielna z rodziny bobowatych, pochodząca ze wschodniej Azji, gdzie uprawiana jest w wielu krajach, głównie w Chinach, Japonii i Indiach. W Polsce jest

uprawiana znacznie rzadziej, a wykorzystywana na ogół jako roślina oleista i pastewna. Produktem spożywczym są nasiona soi i wytłaczany z nich olej. Nasiona soi są niezwykle bogate w składniki odżywcze, zawierają ok. 40% wysokowartościowego białka, 20% tłuszczu, 6% błonnika oraz lecytynę, saponi-

ny, witaminy A, B₁, B₂, PP, E, sole mineralne (PASTERNAKIEWICZ i DŻUGAN 2009), fitosterole, a także izoflawony (głównie genisteinę i daidzeinę). Uzyskiwany z soi olej charakteryzuje się 50% zawartością nienasyconych kwasów tłuszczowych (PASTERNAKIEWICZ i DŻUGAN 2009), zawiera kwas linolowy, kwas linolenowy, kwas oleinowy, natomiast spośród grupy nasyconych kwasów tłuszczowych, kwas palmitynowy i stearynowy (FANG i współaut. 2004, ORHAN i współaut. 2007). Poza nasionami i olejem sojowym, w skład diety człowieka wchodzi szereg innych produktów powstających z przetwarzania nasion tej rośliny, stanowiących heterogenne mieszaniny zawierające różne proporcje składników odżywczych, w tym izoflawonów. Zawartość izoflawonów w soi i jej produktach szacuje się na 560–3810 mg/kg (FLETCHER 2003). W krajach Azji, gdzie odnotowuje się największe spożycie soi, dzienna dawka tych polifenoli szacowana jest na 30–50 mg, a poziom genisteiny w osoczu krwi może osią-

gać wartości rzędu 0,1–10 μ M (ADLERCREUTZ i współaut. 1993). Natomiast w populacji europejskiej i północnoamerykańskiej, ze względu na odmienne nawyki żywieniowe i niższą zawartość fitoestrogenów w diecie, ich stężenie w osoczu wynosi około 70 nM (ADLERCREUTZ i współaut. 1999). Mąka sojowa i białko sojowe zawierają przeważnie nieaktywne glikozydy izoflawonów, natomiast w fermentowanych produktach spożywczych (np. tempeh, zupa miso) obecne są izoflawony w formie wolnej (aglikony). Wysoką zawartością izoflawonów charakteryzuje się mąka sojowa (6,74 mg genisteiny i 9,39 mg daidzeiny na 100 g), ale mleko sojowe zawiera znacznie mniej tych polifenoli (310 μ g genisteiny i 30 μ g daidzeiny na 100 g). Dobrym źródłem izoflawonów może być także ser uzyskiwany z mleka sojowego (tofu), który może znacznie różnić się składem w zależności od producenta i zawierać około 0,2–0,5 mg fitoestrogenów na gram produktu (ALBERTAZZI i PURDIE 2002).

AKTYWNOŚĆ ESTROGENOWA IZOFLAWONÓW

Podobieństwo struktury chemicznej izoflawonów do hormonów steroidowych sprawia, że mają możliwość łączenia się z receptorami dla estradiolu (ang. estrogen receptor, ER) i indukują sygnał podobny do sygnału estrogenowego (NYNCA i współaut. 2007). Wyróżnia się dwa podstawowe typy receptorów estrogenowych: ER- α i ER- β , które są kodowane przez różne geny i ulegają ekspresji w różnych regionach organizmu. Fitoestrogeny ze względu na podobieństwo do 17- β -estradiolu, wiążą się głównie z receptorami ER- β , ale mogą także łączyć się z receptorami typu ER- α . Stwierdzono, że najsilniejsze powinowactwo do receptorów estrogenowych ER- β wykazuje genisteina (20–30-krotnie silniejsze niż powinowactwo do receptorów ER- α i porównywalne z powinowactwem 17- β -estradiolu). Badania KUIPER i współaut. (1998) wykazały, że genisteina stosowana w stężeniu ok. 100 nM wywołuje efekt porównywalny do działania 17- β -estradiolu w stężeniu fizjologicznym. Powinowactwo innych izoflawonów ocenia się natomiast jako 100–500-krotnie słabsze od 17- β -estradiolu. Stwierdzono również powinowactwo izoflawonów do receptorów dla progesteronu (ang. progesterone receptor, PR) oraz dla androgenów (ang. androgen receptor, AR). Fitoestrogeny zawarte w

koniczynie czerwonej wykazywały większe powinowactwo do receptorów PR i AR niż związki zawarte w soi, co może być spowodowane większym stężeniem izoflawonów w koniczynie czerwonej (BECK i współaut. 2003).

Fitoestrogeny, podobnie jak estrogeny, swoje efekty biologiczne wykazują zarówno za pomocą mechanizmów genomowych, zależnych, bądź niezależnych od ERE (ang. estrogen response element), jak i niegenomowych. ERE jest specyficznym regionem na DNA, zwanym miejscem odpowiedzi na estrogeny. Na drodze genomowej ERE-zależnej, receptor z przyłączonym swoistym dla siebie ligandem, ulega pobudzeniu, a konformacyjne zmiany jego struktury prowadzą do związania kompleksu ligand-receptor z regionem ERE w łańcuchu DNA, co stymuluje ekspresję określonych genów (PIKE i współaut. 2000). Natomiast szlak genomowy ERE-niezależny indukuje ekspresję genów przy udziale czynników transkrypcyjnych. Około jedna trzecia genów, które są regulowane przez receptory estrogenowe nie zawiera sekwencji ERE (LONE i współaut. 2004). Niegenomowe działanie fitoestrogenów jest skierowane na procesy, które zachodzą zbyt szybko, aby mogły być uzależnione od transkrypcji i translacji. Takie działanie fitoestrogenów dotyczy

m.in. wpływu na syntezę i aktywność cAMP oraz na procesy aktywacji kinaz białkowych (BJÖRNSTRÖM i SJÖBERG 2005). Należy również zaznaczyć, że w komórkach docelowych fitoestrogeny łączą się z receptorami estrogenów endogennych, ale mogą wykazywać także działanie antyestrogenne (właściwości antagonistyczne w stosunku do żeńskich hormonów płciowych). To, czy indukowana odpowiedź będzie antyestrogenowa czy estrogenowa zależy m.in. od rodzaju receptora i jego rozmieszczenia w tkankach (KIM i współaut. 1998), a także sposobu podania fitoestrogenu, jego stężenia oraz w mniejszym stopniu, czasu ekspozycji komórek na fitoestrogen i środowiska hormonalnego, w jakim badane komórki się znajdują (JEFFERSON i współaut. 2002, OH i współaut. 2006). Fitoestrogeny łatwiej wiążą się do receptora ER- β i silniej aktywują wiązanie ER- β do regionu ERE. Ich powinowactwo w porównaniu z estradiolem wskazuje na mniejszą aktywność biologiczną fitoestrogenów. Efekt ten może być jednak zrekomensowany ilością fitoestrogenów dostarczaną w pożywieniu. Mechanizm dzia-

łania antyestrogenowego fitoestrogenów polega na blokowaniu wiązania się ligandu do specyficznego miejsca w receptorze, hamowaniu wiązania się receptora z łańcuchem DNA lub też uniemożliwieniu estrogenom pochodzenia endogennego wywołania specyficznego efektu biologicznego (BENASSAYAG i współaut. 2002). Działanie izoflawonów może przejawiać się także obniżeniem, bądź wzrostem (w zależności od tkanki) syntezy mRNA dla receptora α czy β (COTRONEO i LAMARTINIERE 2001, COTRONEO i współaut. 2005). Fitoestrogeny mogą również oddziaływać na komórkę poprzez mechanizmy niezwiązane z estrogenami, tj. poprzez wpływ na ekspresję genów estrogeno-niezależnych, czy też regulację aktywności białek zaangażowanych w wewnątrzkomórkowe przekazywanie sygnału. Ponadto, stwierdzono także niegenomowe działanie fitoestrogenów wewnątrz komórki, obejmujące wpływ na cykl komórkowy, wewnątrzkomórkowy szlak przekazywania sygnału oraz proliferację komórek (NYNCA i współaut. 2007).

IZOFLAWONY W ŁAGODZENIU DOLEGLIWOŚCI ZWIĄZANYCH Z MENOPAUZĄ

Menopauzie towarzyszą zaburzenia, takie jak wzrost ciśnienia krwi, zmiana profilu lipidowego w ustroju, utrata masy tkanki kostnej, a także zaburzenia pamięci, utrata libido, bezsenność, depresja, uderzenia gorąca [dolegliwość dotycząca aż 70–80% kobiet z Europy będących w okresie menopauzalnym (USIT 2006)], czy atrofia pochwy. Objawy te obniżają komfort życia kobiet. Wiele z nich, aby wyeliminować bądź zmniejszyć symptomy menopauzy korzysta z terapii hormonalnej, przy użyciu estrogenów. Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania estrogenów są niejednorodne, ale przeprowadzone badania wykazały, że podczas stosowania preparatów hormonalnych, ryzyko powikłań zatorowo-zakrzepowych wzrasta 2–3 krotnie (zwłaszcza w pierwszych 6–12 miesiącach terapii). Wystąpienie powikłań zakrzepowo-zatorowych jest jednym z najbardziej niebezpiecznych działań niepożądanych u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą. Długotrwałe stosowanie doustnej terapii hormonalnej przyczynia się do niekorzystnych zmian w kinetyce procesów polimeryzacji włókniaka (proces formowania skrzepu jest znacznie przyspieszony) oraz jego lizy (zahamowanie lizy skrzepu) w osoczu pacjentek (BORO-

WIECKA i współaut. 2010). Istnieją także dane wskazujące na zwiększanie ryzyka zachorowania na raka piersi u kobiet stosujących hormonalną terapię zastępczą (HTZ) (BERAL i współaut. 2011). Ze względu na doniesienia dotyczące skutków ubocznych podawania estrogenów, coraz bardziej popularna staje się alternatywna droga leczenia, z wykorzystaniem ekstraktów roślinnych zawierających związki polifenolowe o działaniu estrogenym – fitoestrogeny.

UDERZENIA GORĄCA

Rosnąca liczba doniesień potwierdza, że fitoestrogeny stanowią skuteczną terapię z zmniejszaniem uderzeń gorąca. MURKIES i współaut. (2008) zaobserwowali 40% spadek częstości występowania uderzeń gorąca u kobiet w okresie menopauzy, spożywających przez 12 tygodni po 45 g maki sojowej dziennie. Natomiast CRISAFULLI i współaut. (2004) przeprowadzili badania porównawcze na grupie 90 kobiet w wieku 47–57 lat, mające na celu ocenę skuteczności działania genisteiny i złożonej terapii hormonalnej (1 mg 17- β -estradiolu + 0,5 mg octanu norethisteronu). Autorzy wykazali, że trzymiesięczna terapia fitohormonalna zmniejsza częstość

uderzeń gorąca o 22%, natomiast zastosowanie terapii hormonalnej redukowało ją o 53%. Badania prowadzone w Polsce, z udziałem grupy 555 kobiet potwierdzają skuteczność działania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów sojowych (52–104 mg/dobę), jako skutecznej terapii zmniejszającej dolegliwości takie jak uderzenia gorąca i nadmierna potliwość (DREWS i współaut. 2007a, b). Skuteczność izoflawonów sojowych stosowanych w dziennej dawce 52–104 mg przez 3 do 6 miesięcy potwierdzają także inne badania z udziałem kobiet we wczesnym okresie pomenopauzalnym, u których zaobserwowano znaczące zmniejszenie częstości występowania szeregu objawów związanych z menopauzą: uderzeń gorąca, nadmiernej potliwości, uczucia zmęczenia, obniżenia nastroju (stanów depresyjnych) i zawrotów głowy (STANOSZ i współaut. 2004). Chociaż najbardziej popularnym źródłem fitoestrogenów jest soja, dużym stężeniem izoflawonów charakteryzują się także inne rośliny, w tym różne gatunki koniczyn (*Trifolium*). Dostępne są dane sugerujące, że prawdopodobieństwo rozwoju raka trzonu macicy u kobiet w okresie menopauzalnym, przyjmujących w ramach terapii hormonalnej ekstrakt izoflawonoidowy z koniczyny jest znacząco zmniejszone (OVERK i współaut. 2008).

ROLA IZOFLAWONÓW W PRZECIWDZIAŁANIU OSTEOPOROZIE

Problem osteoporozy dotyka ponad połowę osób w wieku 50 lat i starszych. Aż 80% z 10 mln osób chorych to kobiety (GOLD 2006). Osteoporoza spowodowana jest ubytkiem masy kostnej i dezorganizacją strukturalną kości, a częstość jej występowania na świecie zwiększa się z powodu starzenia się społeczeństw (PETERSON 2001). Obecnie wiadomo, że izoflawony wpływają na gospodarkę wapnia i mają istotne znaczenie w przeciwdziałaniu osteoporozie. Działanie oste-

oblastów (komórek kościotwórczych) jest pobudzane przez biochaninę A i genisteinę, natomiast tworzenie się osteoklastów (komórek kościogubnych) jest hamowane przez te związki (CZERPAK i współaut. 2009). Związki izoflawonowe wpływają także na metabolizm cholekalcyferolu, witaminy D₃ odpowiedzialnej za regulację gospodarki fosforanowo-wapniowej w organizmie (TEMPFER i współaut. 2007). Witamina ta odgrywa istotną rolę w tworzeniu struktury i w mineralizacji tkanki kostnej oraz w odkładaniu fosforanów wapnia w kościach. Na wzrost, różnicowanie się, metabolizm komórek tkanki kostnej, a także na ich mineralizację i regenerację wpływa m.in. 1,25-dihydroksycholekalcyferol. Synteza tego związku o funkcji hormonalnej katalizowana jest przez enzym CYP27B1 (1 α -hydroksylazę), którego aktywność stymulowana jest przez izoflawony. Poza tym, izoflawony wpływają hamująco na aktywność enzymu 24-hydroksylazy (CYP24), odpowiedzialnego za zapoczątkowanie procesów degradacji cholekalcyferolu. Polifenole te wpływają korzystnie na poziom cholekalcyferolu, a ten z kolei jest niezbędny do prawidłowego funkcjonowania układu kostnego (CZERPAK i współaut. 2009). Fitoestrogeny pobudzają również sekrecję insulinopodobnego czynnika wzrostu typu I (ang. insulin-like growth factor I, IGF-I), stymulującego syntezę kolagenu przez osteoblasty (KRASZEWSKI i współaut. 2007). MARINI i współaut. (2010) przeprowadzili 24-miesięczne, randomizowane badania z podwójnie ślepą próbą, dotyczące wpływu stosowania genisteiny w dawce 54 mg/dzień na metabolizm kości u kobiet po menopauzie, u których stwierdzono umiarkowane zmniejszoną gęstość kości (osteopenię). Wyniki uzyskane w opisywanych badaniach wykazały zwiększoną gęstość kości zarówno kręgosłupa i szyjki kości udowej, jak i poprawę procesu formowania i resorpcji tkanki kostnej.

DZIAŁANIE PRZECIWNOWOTWOROWE I ANTYANGIOGENNE IZOFLAWONÓW

Powstawanie naczyń krwionośnych (angiogeneza) stanowi niezbędny etap przebiegu wielu procesów fizjologicznych, takich jak wzrost i rozwój organizmu, gojenie się ran, czy procesy rozrodcze. Jest także zaangażowana w rozwój stanów patologicznych, zwłaszcza związanych z rozwojem, progresją i przerzutowaniem nowotworów. Przebieg angiogenezy jest uzależniony od równowagi

między endogennymi czynnikami pobudzającymi wzrost nowych naczyń krwionośnych a czynnikami hamującymi ten rozwój. W końcowej fazie prawidłowego rozwoju nowych naczyń krwionośnych kluczowym momentem jest zatrzymanie proliferacji komórek śródbłonna. W stanach patologicznych etap ten jest zaburzony i dochodzi do niekontrolowanej angiogenezy (MOSTAFAIE i współaut.

2010), dlatego też w opracowywaniu różnych terapii przeciwnowotworowych zwraca się uwagę na związki działające jako inhibitory angiogenezy. Wykazano, że obok cytokin (GERBER i współaut. 2009), angiopoetyny oraz tkankowych inhibitorów metaloproteinaz, również fitoestrogeny hamują angiogenezę towarzyszącą progresji zmian nowotworowych (NYNCA i współaut. 2007). Przeciwnowotworowe właściwości izoflawonów ujawniają się także poprzez hamowanie aktywności helikazy, enzymu rozplatającego helisę DNA. W związku z inhibicją działania helikazy, nie są udostępniane miejsca wiązania czynników transkrypcyjnych i enzymów biorących udział w transkrypcji. W efekcie zostaje zahamowany proces dzielenia się komórek (CZERPAK i współaut. 2009). Izoflawony obniżają również aktywność topoizomerazy typu I i II, enzymów biorących udział m.in. w replikacji, transkrypcji i rekombinacji DNA. Stwierdzono m.in., że genisteina poprzez blokowanie aktywności topoizomerazy II przyczynia się do zahamowania wzrostu komórki. Może nawet spowodować jej apoptozę (NYNCA i współaut. 2007). Właściwości antyproliferacyjne genisteiny wykazano zarówno w komórkach estrogenozależnych, jak i estrogen-

niezależnych nowotworów piersi i prostaty. Uważa się, że jednym z najważniejszych mechanizmów ochronnych genisteiny jest hamowanie aktywności białkowych kinaz tyrozynowych, prowadzące do zmian w procesach metabolicznych komórki (KWIATKOWSKA 2007). Aktywność kinaz tyrozynowych jest związana z funkcjonowaniem receptorów komórkowych dla m.in. epidermalnego czynnika wzrostu (ang. epidermal growth factor, EGF) i insuliny (CZERPAK i współaut. 2009). Znaczną część kinaz tyrozynowych kodują onkogeny. W raku piersi, okrężnicy i wielu innych rodzajach nowotworów stwierdzono nadmierną ekspresję genów kodujących kinazy tyrozynowe. Dlatego też uważa się, że zahamowanie aktywności kinaz tyrozynowych, m.in. przez genisteinę, może zapobiec proliferacji komórek (KWIATKOWSKA 2007). Ponadto, izoflawony działają hamująco na cykl komórkowy w komórkach nowotworowych, poprzez hamowanie cyklu w punktach przejścia z fazy G1 do S i G2 do M lub poprzez inaktywację cyklin (białek regulujących przebieg cyklu komórkowego) oraz kinaz zależnych od cyklin (ang. cyclin-dependent kinases, CDKs) (CZERPAK i współaut. 2009).

ANTYOKSYDACYJNE DZIAŁANIE IZOFLAWONÓW

Uszkodzenia spowodowane stresem oksydacyjnym odgrywają ważną rolę w przebiegu wielu procesów patologicznych, takich jak nowotwory, choroby neurodegeneracyjne czy zaburzenia związane z układem krążenia, dlatego w poszukiwaniach związków o działaniu leczniczym niezwykle ważne są ich właściwości antyoksydacyjne (ALBULESCU i PUSCAU 2008). Rosnąca liczba doniesień potwierdza korzystny wpływ izoflawonów na funkcjonowanie układu sercowo-naczyniowego, obejmujący m.in. działanie przeciwmiażdżycowe i modulację napięcia ściany naczyń krwionośnych (SIOW i MANN 2010). Badania JOY i współaut. (2006) wykazały, że genisteina, daidzeina i ekwol w stężeniach (1–100 nM) w ciągu 2 minut powodują znaczący wzrost aktywności śródbłonkowej syntazy tlenu azotu (ang. endothelial nitric oxide

synthase, eNOS) i zwiększenie syntezy tlenu azotu, czynnika o działaniu wazorelaksacyjnym i przeciwpłytkowym. Dostępne dane wskazują, że izoflawony mogą być skutecznymi zmiataczami wolnych rodników (antyoksydanty prewentywne). Fitoestrogeny hamują reakcje utleniania białek, kwasów nukleinowych oraz chronią komórki przed peroksydacją lipidów (FRITZ i współaut. 2003). Badania *in vivo* wykazały również, że przyjmowanie genisteiny i daidzeiny chroni osoczowe lipidy frakcji LDL (ang. low density lipoproteins) przed utlenianiem (TIKKANEN i współaut. 1998). Co więcej, genisteina zwiększa aktywność enzymów antyoksydacyjnych: dysmutazy ponadtlenkowej, peroksydazy glutationowej, reduktazy glutationowej i katalazy (MITCHELL i współaut. 1998).

BEZPIECZEŃSTWO STOSOWANIA FITOESTROGENÓW

Liczne badania potwierdzają duży potencjał terapeutyczny izoflawonów, ale pojawiają się także doniesienia kwestionujące efek-

tywność działania tych związków w praktyce klinicznej (DE CREMOUX i współaut. 2010). Istotnym aspektem bezpieczeństwa stosowa-

nia izoflawonów jest również długotrwały czas trwania terapii fitohormonalnej, dlatego też przed zastosowaniem preparatów zawierających fitoestrogeny zaleca się konsultację z lekarzem i badania kontrolne. Dostępne dane wskazują na szeroki zakres aktywności biologicznej izoflawonów (KRASZEWSKA i współaut. 2007), zależny zarówno od dawki, stanu fizjologicznego badanego organizmu i jego diety, a także gatunkowe różnice w odpowiedzi na fitoestrogeny. Izoflawony są powszechnie uważane za bezpieczne, nie stwierdza się znaczących działań niepożądanych, jednak należy podkreślić, że jak dotąd nie wszystkie mechanizmy działania fitoestrogenów zostały dokładnie poznane. Sześciomiesięczne badania kliniczne KAARI i współaut. (2006), z udziałem kobiet w wieku pomenopauzalnym przyjmującym 120 mg izoflawonów dziennie, nie wykazały wpływu tych związków na wzrost grubości błony śluzowej macicy i zmianę pH śluzu pochwowego. Na stosowanie izoflawonów jako bezpiecznej alternatywy dla hormonalnej terapii zastępczej wskazują również wyniki 9-miesięcznych prac badawczych, opu-

blikowane przez NAHAS i współaut. (2007). Opisywane badania kliniczne nie wykazały skutków ubocznych działania tych fitoestrogenów, ocenianych na podstawie pomiaru grubości endometrium, badania mammograficznego, badania cytologicznego oraz profilu hormonalnego i lipidowego pacjentek. Wpływu izoflawonów na grubość endometrium i zmian w gruczołach sutkowych pacjentek nie stwierdzono również w badaniach PALACIOS i współaut. (2010). W trakcie prowadzenia cytowanych badań (3 lata) nie stwierdzono mitogennego działania standaryzowanego ekstraktu z soi (w dawce 70 mg/dobę) na błonę śluzową macicy. Ze względu na estrogenną aktywność izoflawonów, sprawdzano także wpływ ich przyjmowania na fizjologię tarczycy. Obserwacje uzyskane z trzyletnich badań BITTO i współaut. (2010), dotyczących działania izoflawonów na funkcjonowanie tarczycy wykazały, że genisteina podawana w dawce 54 mg nie wpływała znacząco na metabolizm tarczycy, monitorowany m.in. poprzez ocenę poziomu hormonów: tyreotropiny (TSH), trój-jodotyroniny (T3) i tyroksyny (T4).

WŁAŚCIWOŚCI LECZNICZE ISOFLAWONÓW W ŁAGODZENIU OBJAWÓW TOWARZYSZĄCYCH MENOPAUZIE I NIE TYLKO

Streszczenie

Ekstrakty roślinne są stosowane od wielu lat w leczeniu różnorodnych schorzeń, w tym także dolegliwości związanych z menopauzą. Korzystne i lecznicze efekty stosowania ekstraktów roślinnych są częściowo wynikiem działania biologicznego izoflawonów – naturalnych związków polifenolowych, posiadających aktywność estrogenową. Fitoestrogeny stanowią grupę polifenoli roślinnych, wykazujących podobieństwo strukturalne i funkcjonalne do 17- β -estradiolu. Izoflawony, zaliczane do fitoestrogenów posiadają szeroki zakres aktywności fizjologicznej, obejmujący działanie estrogenowe, przeciwutleniające i przeciwno-

wotworowe. Pojawiające się informacje o dotyczące negatywnych skutków stosowania konwencjonalnej hormonalnej terapii zastępczej spowodowały wzrost zainteresowania fitoestrogenami. Obecnie izoflawony są przedmiotem licznych badań jako alternatywa dla konwencjonalnej terapii hormonalnej, w leczeniu dolegliwości związanych z menopauzą. Prezentowana praca stanowi krótki przegląd dostępnych danych, dotyczących głównych źródeł izoflawonów w diecie człowieka, ich aktywności fizjologicznej i zastosowania w leczeniu dolegliwości towarzyszących menopauzie, a także innych schorzeń.

ISOFLAVONES IN THE THERAPY OF MENOPAUSAL COMPLAINS AND OTHER DISORDERS

Summary

For many years plant extracts have been used for the treatment of various disorders, including menopausal symptoms. The beneficial and therapeutic effects of these mixtures are partly attributed to the presence of isoflavones – polyphenolic compounds, revealing the estrogenic activity. Phytoestrogens are defined as plant-derived substances with the structural and functional similarity to 17- β -estradiol. Isoflavones, classified as phytoestrogens, constitute an interesting group of polyphenolic compounds that has been shown to possess a wide range of physiological effects, such as estrogenic, antioxidative,

and anticancer activity. The scientific interest in the beneficial effects of phytoestrogens has significantly increased mainly due to the findings that hormone replacement therapy is not as safe as previously have been thought. Nowadays, a particular attention is being paid for the phytoestrogenic properties of isoflavones, as the useful alternative for the hormonal replacement therapy in menopausal complaints. The article briefly reviews the available data on the dietary sources, physiological activity and therapeutic use of isoflavones in the treatment of various menopause complaints and other disorders.

LITERATURA

- ADLERCREUTZ H., MARKKANEN H., WATANABE S., 1993. *Plasma concentrations of phytoestrogens in Japanese men*. Lancet 342, 1209–1210.
- ADLERCREUTZ H., YAMADA T., WAHALA K., WATANABE S., 1999. *Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth*. Am. J. Obstet. Gynecol. 180, 737–743.
- ALBERTAZZI P., PURDIE D. W., 2002. *The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence*. Maturitas 42, 173–185.
- ALBULESCU M., PUSCAU D., 2008. *Antioxidant activity of natural extracts containing*. Series Chemistry 17, 131–138.
- BECK V., UNTERRIEDER E., KRENN L., KUBELKA W., JUNGBAUER A., 2003. *Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progesterone) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy*. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 84, 259–268.
- BENASSAYAG C., PERROT-APPLANAT M., FERRE F., 2002. *Phytoestrogens as modulators of steroid action in target cells*. J. Chromatogr. B Analyt. Technol. Biomed. Life Sci. 777, 233–248.
- BERAL V., REEVES G., BULL D., GREEN J., 2011. *Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy*. J. Natl. Cancer Inst. 103, 296–305.
- BITTO A., POLITO F., ATTERITANO M., ALTAVILLA D., MAZZAFERRO S., MARINI H., ADAMO E. B., D'ANNA R., GRANESE R., CORRADO F., RUSSO S., MINUTO L., SQUADRITO F., 2010. *Genistein aglycone does not affect thyroid function: results from a three-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 95, 3067–3072.
- BJÖRNSTRÖM L., SJÖBERG M., 2005. *Mechanisms of estrogen receptor signaling: convergence of genomic and nongenomic actions on target genes*. Mol. Endocrinol. 19, 833–842.
- BOROWIECKA M., POŁAĆ I., KONTEK B., NOWAK P., PERTYŃSKI T., 2010. *Wpływ stosowania doustnej hormonalnej terapii na kinetykę procesów: tworzenia skrzepu i fibrynolizy kobiet w wieku około menopauzalnym*. Przegl. Menopauz. 2, 91–94.
- CORNWELL T., COHICK W., RASKIN I., 2004. *Dietary phytoestrogens and health*. Phytochemistry 65, 995–1016.
- COTRONEO M. S., LAMARTINIERE C. A., 2001. *Pharmacologic, but not dietary, genistein supports endometriosis in a rat model*. Toxicol. Sci. 61, 68–75.
- COTRONEO M. S., FRITZ A., LAMARTINIERE C. A., 2005. *Dynamic profiling of estrogen receptor and epidermal growth factor signaling in the uteri of genistein- and estrogen-treated rats*. Food Chem. Toxicol. 43, 637–645.
- CRISAFULLI A., MARINI H., BITTO A., ALTAVILLA D., SQUADRITO G., ROMEO A., ADAMO E. B., MARINI R., D'ANNA R., CORRADO F., BARTOLONE S., FRISINA N., SQUADRITO F., 2004. *Effects of genistein on hot flushes in early postmenopausal women: a randomized, double-blind EPT- and placebo-controlled study*. Menopause 11, 400–404.
- CZERPAK R., PIETRZYK A., JABŁOŃSKA-TRYPUĆ A., OBREBSKA K., 2009. *Aktywność biologiczna izoflawonoidów i ich znaczenie terapeutyczne i kosmetyczne*. Post. Fitoter. 2, 113–121.
- DE CREMOUX P., THIS P., LECLERCQ G., JACQUOT Y., 2010. *Controversies concerning the use of phytoestrogens in menopause management: bioavailability and metabolism*. Maturitas 65, 334–339.
- DREWS K., SEREMAK-MROZIKIEWICZ A., PUK E., KALUBA-SKOTARCZAK A., MALEC M., KAZIKOWSKA A., 2007a. *Skuteczność działania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów sojowych (Soyfem) (52–104 mg/24 h) w umiarkowanym i średnio ciężkim zespole klimakterycznym*. Ginekol. Pol. 78, 307–311.
- DREWS K., SEREMAK-MROZIKIEWICZ A., PUK E., KALUBA-SKOTARCZAK A., MALEC M., KAZIKOWSKA A., 2007b. *Bezpieczeństwo i tolerancja stosowania standaryzowanego ekstraktu izoflawonów (Soyfem) u kobiet po menopauzie*. Ginekol. Pol. 78, 361–365.
- FANG N., YU S., BADGER T. M., 2004. *Comprehensive phytochemical profile of soy protein isolate*. J. Agric. Food Chem. 52, 4012–4020.
- FLETCHER R. J., 2003. *Food sources of phytoestrogens and their precursors in Europe*. Brit. J. Nutr. 89, 39–43.
- FRITZ K.L., SEPPANEN C. M., KURZER M. S., CSALLANY A.S., 2003. *The in vivo antioxidant activity of soybean isoflavones in human subjects*. Nutr. Res. 23, 479–487.
- GERBER P. A., HIPPE A., BUHREN B. A., MÜLLER A., HOMEZ B., 2009. *Chemokines in tumor-associated angiogenesis*. Biol. Chem. 390, 1213–1223.
- GOLD D. T., 2006. *Introduction to osteoporosis: from pathogenesis to prevention and treatment strategies*. Am. J. Obstet. Gynecol. 194, 1–2.
- JEFFERSON W. N., COUSE J. F., PADILLA-BANKS E., KORACH K. S., NEWBOLD R. R., 2002. *Neonatal exposure to genistein induces estrogen receptor (ER) α expression and multioocyte follicles in the maturing mouse ovary: evidence for ER β mediated and nonestrogenic actions*. Biol. Reprod. 67, 1285–1296.
- JOY S., SIOW R. C., ROWLANDS D. J., BECKER M., WYATT A. W., AARONSON P. I., COEN C. W., KALLO I., JACOB R., MANN G. E., 2006. *The isoflavone equol mediates rapid vascular relaxation: Ca²⁺-independent activation of endothelial nitric oxide synthase/Hsp90 involving ERK1/2 and Akt phosphorylation in human endothelial cells*. J. Biol. Chem. 281, 27335–27345.
- KAARI C., HAIDAR M. A., JÚNIOR J. M., NUNES M. G., QUADROS L. G., KEMP C., STAVALE J. N., BARACAT E. C., 2006. *Randomized clinical trial comparing conjugated equine estrogens and isoflavones in postmenopausal women: a pilot study*. Maturitas 53, 49–58.
- KARAKAYA S., 2004. *Bioavailability of phenolic compounds*. Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 44, 453–464.
- KIM H., PETERSON T. G., BARNES S., 1998. *Mechanism of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor β signaling pathways*. Am. J. Clin. Nutr. 68, 1418–1425.
- KRASZEWSKA O., NYNCA A., KAMIŃSKA B., CIERESZKO R., 2007. *Fitoestrogeny I. Występowanie, metabolizm i znaczenie biologiczne u samic*. Post. Biol. Kom. 34, 189–205.
- KUIPER G. G., LEMMEN J. G., CARLSSON B., CORTON J. C., SAFE S. H., VAN DER SAAG P. T., VAN DER BURG B., GUSTAFSSON J. A., 1998. *Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta*. Endocrinology 139, 252–263.
- KWIATKOWSKA E., 2007. *Fitoestrogeny sojowe w profilaktyce chorób cywilizacyjnych*. Post. Fitoter. 4, 207–211.
- LONE O. R., FRITH M. C., KARLSSON E. K., HANSEN U., 2004. *Genomic targets of nuclear estrogen receptors*. Mol. Endocrinol. 18, 1859–1875.

- MARINI H., MINUTOLI L., POLITO F., BITTO A., ALTAVILLA D., ATTERITANO M., GAUDIO A., MAZZAFERRO S., FRISINA A., FRISINA N., LUBBRANO C., BONAIUTO M., D'ANNA R., CANNATA M. L., CORRADO F., ADAMO E. B., WILSON S., SQUADRITO F., 2010. *Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women*. Ann. Intern. Med. 146, 839–847.
- MITCHELL J. H., GARDNER P. T., MCPHAIL D. B., MORRICE P. C., COLLINS A. R., DUTHIE G. G., 1998. *Antioxidant efficacy of phytoestrogens in chemical and biological model systems*. Arch. Biochem. Biophys. 360, 142–148.
- MOSTAFAIE A., MOTLAGH H. R. M., MANSOURI K., 2010. *Angiogenesis and the models to study angiogenesis*. Yakhteh Med. J. 11, 374–384.
- MURKIES A. L., LOMBARD C., STRAUSS B. J., WILCOX G., BURGER H. G., MORTON M. S., 2008. *Dietary flour supplementation decreases post-menopausal hot flashes: effect of soy and wheat*. Maturitas 61, 27–33.
- NAHAS E. A., NAHAS-NETO J., ORSATTI F. L., CARVALHO E. P., OLIVEIRA M. L., DIAS R., 2007. *Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study*. Maturitas 58, 249–258.
- NYNCA A., KRASZEWSKA O., SŁOMCZYŃSKA M., CIERESZKO R., 2007. *Fitoestrogeny. II. Wewnątrzkomórkowy mechanizm działania w układzie rozrodczym samicy*. Post. Biol. Kom. 34, 207–222.
- OH S. M., KIM Y. P., CHUNG K. H., 2006. *Biphasic effects of kaempferol on the estrogenicity in human breast cancer cells*. Arch. Pharm. Res. 29, 354–362.
- ORHAN I., OZCELIK B., KARTAL M., ASLAN S., ENER B., OZGUVEN M., 2007. *Quantification of daidzein, genistein and fatty acids in soybeans and soy sprouts, and some bioactivity studies*. Acta Biol. Cracov. Bot. 49, 61–68.
- OVERK C. R., GUO J., CHADWICK L. R., LANTVIT D. D., MINASSI A., APPENDINO G., SHAO-NONG C., LANKIN D. C., FARNSWORTH N. R., PAULI G. F., VAN BREEMEN R. B., BOLTON J. L., 2008. *In vivo estrogenic comparisons of Trifolium pratense (red clover), Humulus lupulus (hops), and the pure compounds isoxanthohumol and 8-prenylnaringenin*. Chem. Biol. Interact. 176, 30–39.
- PALACIOS S., PORNEL B., VÁZQUEZ F., AUBERT L., CHANTRE P., MARÈS P., 2010. *Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract*. Climacteric 13, 368–375.
- PASTERNAKIEWICZ A., DZUGAN M., 2009. *Ocena zawartości podstawowych makroskładników w nasionach soi*. Zesz. Nauk. Pol.-Wsch. Oddz. Pol. Tow. Inż. Ekol. i PTG, Rzeszów 11, 217–222.
- PETERSON J. A., 2001. *Osteoporosis overview*. Geriatr. Nurs. 22, 17–23.
- PIKE A. C. W., BRZOZOWSKI A. M., HUBBARD R. E., 2000. *A structural biologist view of the estrogen receptor*. J. Steroid. Biochem. Mol. Biol. 74, 261–268.
- ROSS J. A., KASUM C. M., 2002. *Dietary flavonoids: bioavailability, metabolic effects, and safety*. Ann. Rev. Nutr. 22, 19–34.
- SIOU R. C. M., MANN G. E., 2010. *Dietary isoflavones and vascular protection: activation of cellular antioxidant defenses by SERMs or hormesis?* Mol. Aspects. Med. 31, 468–477.
- STANOSZ S., PUK E., STANOSZ M., 2004. *Ocena testem Kuppermana objawów wypadowych u kobiet stosujących Sojęm we wczesnym okresie menopauzalnym*. Ginek. Prakt. 12, 34–39.
- TEMPFER C. B., BENTZ E. K., LEODOLTER S., TSCHERNE G., REUSS F., CROSS H. S., HUBER J. C., 2007. *Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature*. Fertil. Steril. 87, 1243–1249.
- TIKKANEN M. J., WAHALA K., OJALA S., VIHMA V., ADLERCREUTZ H., 1998. *Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance*. PNAS 95, 3106–3110.
- USIT T., 2006. *Pharmaceutical prospects of phytoestrogens*. Endocrine J. 53, 7–20.

