

อีควอล: ไฟโทเอสโตรเจนจากถั่วเหลือง: บทบาทต่อสุขภาพ

ธนันณัฐ มีมาก¹, จุรีรัตน์ ดาดวง^{1,2}, พิชรี บุญศิริ³

¹ ศูนย์วิจัยและพัฒนาการตรวจวินิจฉัยทางห้องปฏิบัติการทางการแพทย์, ² สายวิชาเทคนิคการแพทย์

คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

³ ภาควิชาชีวเคมี คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น

บทคัดย่อ

อีควอล (equol) เป็นสารจากพืชที่มีโครงสร้างทางเคมีและบทบาทหน้าที่คล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) เมื่อกินพืชจำพวกถั่วเหลือง (soy bean) แบคทีเรียในลำไส้จะช่วยเปลี่ยนสารตั้งต้นชื่อเดดเซอิน (daidzein) เป็นอีควอลที่มีโครงสร้าง (configuration) เป็น S-(-) ซึ่งจับกับตัวรับของฮอร์โมนเอสโตรเจนชนิดบีต้า (β -estrogen receptor) ได้อย่างไรก็ตาม กระบวนการเมแทบอลิซึมดังกล่าวอาจจะไม่เกิดขึ้นในร่างกายของบางคน เนื่องจากการสังเคราะห์อีควอลมีปัจจัยสำคัญที่เกี่ยวข้องหลายประการ อาทิเช่น ชนิดและจำนวนของแบคทีเรียในลำไส้ของแต่ละบุคคล และการบริโภคอาหารที่มีถั่วเหลืองเป็นส่วนประกอบหลัก เป็นต้น มีงานวิจัยจำนวนมากที่รายงานถึงบทบาทของอีควอลทางด้านสุขภาพ เช่น ใช้ในการรักษาอาการวัยทอง บำบัดโรคกระดูกบางชนิด ได้แก่ มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น รวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด และภาวะกระดูกพรุน ปัจจุบันมีการศึกษาวิจัยเกี่ยวกับอีควอลและบทบาททางด้านสุขภาพกันอย่างกว้างขวาง เพื่อนำมาประยุกต์ใช้ประโยชน์ทางการแพทย์

คำสำคัญ: อีควอล ไฟโทเอสโตรเจน ถั่วเหลือง เดดเซอิน

Corresponding Author: จุรีรัตน์ ดาดวง

สายวิชาเทคนิคการแพทย์ คณะเทคนิคการแพทย์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น โทร 043-202-088

E-mail: jurpoo@kku.ac.th



บทนำ

เมื่อปี ค.ศ. 1932 นักวิทยาศาสตร์ค้นพบสารชนิดหนึ่งในปัสสาวะของสัตว์จำพวกม้า (equine) สารนี้มีโครงสร้างทางเคมีและคุณสมบัติคล้ายฮอร์โมนเอสโตรเจน (estrogen) หรือเอสตราไดโอล (estradiol) จึงตั้งชื่อว่า อีควอล (equol)⁽¹⁾ นอกจากนั้นยังพบอีควอลในปัสสาวะแกะและปศุสัตว์ (cattle) ด้วย⁽²⁾ ประมาณ 50 ปีหลังจากนั้น มีรายงานการตรวจพบอีควอลในปัสสาวะมนุษย์ และสัตว์ชนิดอื่นๆ อีก เช่น วัว ไก่ ลิง สุนัข หนู หนูถีบจักร (mouse) และหนูแรท (rat) สัตว์ที่กินอาหารจำพวกถั่วเหลืองมีระดับของอีควอลในปัสสาวะสูงกว่าเมื่อกินอาหารจำพวกพืชชนิดอื่นๆ^(3,4) สำหรับมนุษย์นั้นพบว่าประชากรในทวีปเอเชีย เช่น จีน ญี่ปุ่น ไต้หวัน เป็นต้น ซึ่งนิยมบริโภคถั่วเหลืองเป็นประจำ มีระดับอีควอลในปัสสาวะสูงกว่าประชากรในประเทศตะวันตกซึ่งบริโภคถั่วเหลืองในปริมาณที่น้อยกว่า

อีควอลเป็นเมแทบอลิต์ของสารกลุ่มไอโซฟลาโวน (isoflavones) ชื่อ เดดซิน (daidzin) และเดดเซอิน (daidzein) ซึ่งเป็นสารพฤษเคมี (phytochemicals) ที่พบมากในถั่วเหลือง สิ่งที่น่าสนใจคือผู้ใหญ่ที่มักจะกินถั่วเหลืองในปริมาณเท่ากัน แต่มีบางรายเท่านั้นที่ตรวจพบปริมาณอีควอลสูงในปัสสาวะ ในขณะที่บางรายแทบไม่พบเลย⁽⁵⁻⁹⁾ ทำให้นักวิทยาศาสตร์พยายามค้นคว้าหาคำตอบว่าเป็นเพราะเหตุใด ดังนั้นจึงเริ่มมีการศึกษาในหนูทดลองถึงกลไกเมแทบอลิซึมของสารพฤษเคมีชนิดนี้ และได้ศึกษาเปรียบเทียบระหว่างหนูทดลองที่เลี้ยงในระบบปราศจากเชื้อแบคทีเรีย กับหนูทดลองปกติที่ได้รับเชื้อแบคทีเรีย พบว่าหนูที่มีเชื้อแบคทีเรียมีความสัมพันธ์กับการพบสารพฤษเคมีในร่างกายของหนูนั้นมากขึ้น⁽¹⁰⁾ ปัจจุบันมีงานวิจัยจำนวนมากที่ศึกษาบทบาทของอีควอลในทางการแพทย์ ในแง่ของการรักษาโรคต่างๆ ตัวอย่างเช่น มะเร็งเต้านม⁽¹¹⁻¹³⁾ มะเร็งต่อมลูกหมาก⁽¹⁴⁾ อาการของสตรีในภาวะหลังหมดประจำเดือน และภาวะกระดูกพรุน⁽¹⁵⁾

โครงสร้างทางเคมี และคุณสมบัติของอีควอล

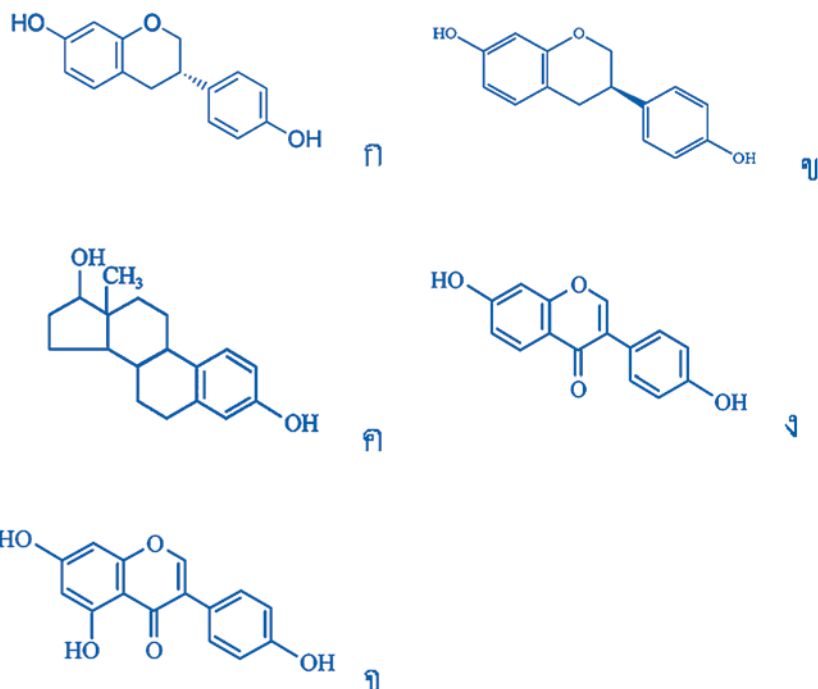
อีควอล มีชื่อทางเคมีว่า 4',7-dihydroxyisoflavone มีสูตรโมเลกุลเป็น $C_{15}H_{14}O_3$ มีน้ำหนักโมเลกุล 242.27 ดาลตัน โครงสร้างเป็นเฮเทอโรไซคลิก (heterocyclic) มีหมู่ไฮดรอกซิล (hydroxyl group) ที่วงไว่ต่อปฏิกิริยาเคมีอยู่

2 หมู่ และมีอะตอมออกซิเจนที่ค่อนข้างเฉื่อยต่อปฏิกิริยาเคมีอยู่ในวงแหวนฟูแรน (furan ring) เป็นสารมีขั้วต่ำ จึงละลายน้ำได้ไม่ดี ไม่ทนกรด ดูดกลืนแสงอัลตราไวโอเล็ตได้น้อย อย่างไรก็ตามพบว่าอีควอล มี 2 โครงแบบ (configuration) ทั้งนี้ตามการหมุนของไครัลคาร์บอนที่ตำแหน่ง C-3 (chiral carbon C-3) ได้แก่ แบบ S-(-) (รูปที่ 1 ก) และแบบ R-(+) (รูปที่ 1 ข) ซึ่งในทางเคมีจัดว่าเป็นคนละโครงสร้าง (configuration) กัน สังเกตจากเส้นพันธะในรูป 1 ก เป็นเส้นประหมายถึงพันธะเคมีชี้เข้าด้านหลังกระดาษ ส่วน 1 ข เป็นเส้นทึบหมายถึงพันธะเคมีชี้ออกด้านหน้ากระดาษ โครงแบบทั้งสองนี้มีคุณสมบัติต่างกัน โดยแบบ S-(-) พบได้จากเมแทบอลิซึมของแบคทีเรียในร่างกายนมนุษย์ มีฤทธิ์ต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant) เนื่องจากมีสูตรโครงสร้างทางเคมีคล้ายคลึงกับเอสโตรเจน (estrogen, 17 beta-estradiol E2 isoflavones) (รูปที่ 1 ค) ซึ่งเป็นฮอร์โมนเพศหญิง จึงมีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกันโดยสามารถจับกับเอสโตรเจนรีเซพเตอร์ (estrogen receptor) ในร่างกายได้⁽¹¹⁾ อีควอลจึงจัดเป็นไฟโตเอสโตรเจน (phytoestrogen) หรือเอสโตรเจนที่มาจากธรรมชาติ เช่นเดียวกับสารเดดเซอินและเจนิสทิน (genistein) (รูปที่ 1 ง. และ จ.) ซึ่งมีสมบัติคล้ายฮอร์โมนเพศหญิง

การสังเคราะห์อีควอล

ปัจจุบันนักวิทยาศาสตร์สามารถสังเคราะห์อีควอลบริสุทธิ์ที่มีโครงสร้าง S-(-) เพื่อนำไปใช้ในการศึกษาวิจัยได้ ทั้งนี้โดยอาศัยแบคทีเรียบางชนิด เช่น *Lactococcus garvieae* เป็นตัวช่วยในกระบวนการสังเคราะห์ นอกจากนี้ยังมีแบคทีเรียอีกหลายชนิดที่เกี่ยวข้องกับการสังเคราะห์อีควอล ดังแสดงในตารางที่ 1 ซึ่งส่วนใหญ่เป็นแบคทีเรียชนิดไม่อาศัยออกซิเจน ย้อมติดสีแกรมบวก รูปทรงแท่ง ในภาวะปกติแบคทีเรียเหล่านี้ไม่เป็นอันตรายต่อร่างกายมนุษย์แต่อาจก่อโรคในสิ่งมีชีวิตอื่น เช่น *L. garvieae* ก่อโรคในปลา พบได้ในเนยแข็งอิตาลีบางชนิด⁽¹⁷⁻¹⁸⁾ มีรายงานว่า การใช้ยาปฏิชีวนะ (antibiotics) มีผลทำให้ผู้ที่เคยสังเคราะห์อีควอลในร่างกายได้กลับไม่สามารถสังเคราะห์อีควอล แต่ผู้ที่ไม่สามารถสังเคราะห์อีควอล หากรับประทานผัก ผลไม้มากขึ้นร่างกายอาจสังเคราะห์อีควอลได้⁽¹⁹⁾

ในปี ค.ศ. 2005 Setchell และคณะ⁽²⁰⁾ ได้สังเคราะห์อีควอลแบบ S-(-) โดยนำอุจจาระของคนที่มีแบคทีเรีย



รูปที่ 1 โครงสร้างทางเคมีของ ก. อีควอล โครงแบบ S-(-) ข. อีควอล โครงแบบ R-(+) ค. เอลโลโรเจน
ง. เดดเซอีน จ. เจนิสทิน⁽¹⁶⁾

สังเคราะห์อีควอลในลำไส้ใหญ่ มาทำปฏิกิริยากับเดดเซอีน (รูปที่ 1 ง) จากถั่วเหลืองที่ผสมในอาหารเลี้ยงเชื้อ หลังจากบ่มเพาะที่ 37 องศาเซลเซียส เป็นเวลา 3 วัน จะได้อีควอลแบบ S-(-) เท่านั้น ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัดว่าแบคทีเรียชนิดใดทำหน้าที่หลักในการเปลี่ยนเดดเซอีนเป็นอีควอล แต่คาดว่าเกิดจากการทำงานร่วมกันของแบคทีเรียหลายชนิด โดยอาศัยคุณสมบัติของแบคทีเรียในลำไส้ซึ่งมีเอนไซม์ beta-glucosidases เพื่อช่วยในกระบวนการไฮโดรไลซิส (hydrolysis) เดดเซอีนให้แตกตัวเป็นโมเลกุลที่เล็กลง ได้สารตัวกลางไดไฮโดรเดดเซอีน (dihydrodaidzein) และในที่สุดเปลี่ยนเป็นอีควอลโครงสร้าง S-(-) ซึ่งจากงานวิจัยต่างๆ พอสรุปได้ว่าปัจจัยหลักที่เกี่ยวข้องต่อการสังเคราะห์อีควอลคือ พันธุกรรมและชนิดของอาหารที่รับประทาน⁽⁷⁾

การตรวจวัดอีควอล

เนื่องจากอีควอลถูกดูดซึมที่ผนังลำไส้ใหญ่ (colon) ได้ดีกว่าเดดเซอีน⁽²⁷⁾ จึงสามารถตรวจพบอีควอลได้ในพลาสมา หลังจากรับประทานอาหารไปแล้วประมาณ 4 ชั่วโมง เพราะอีควอลมีความคงตัวอยู่ได้นานกว่าเดดเซอีนและเจนิสทิน

พบอีควอลในพลาสมามีความเข้มข้นสูงสุดในเวลา 24 ชั่วโมง หลังการรับประทานอาหาร จากนั้นความเข้มข้นจะค่อยๆ ลดลง เมื่อผ่านไป 48 ชั่วโมงจะยังคงพบอีควอลอยู่ในปริมาณน้อยแต่สูงกว่าค่าความเข้มข้นพื้นฐาน (baseline concentration)⁽³³⁾

วิธีการตรวจวัดอีควอล ประกอบด้วยสองขั้นตอนหลัก ขั้นตอนแรกคือการแยกสารไฟโทเอสโตรเจนโดยอาศัยเทคนิคโครมาโทกราฟี เช่น gas-liquid chromatography, high-performance liquid chromatography (HPLC) และอิเล็กโตรโฟเรซิส เช่น capillary electrophoresis เป็นต้น ขั้นตอนที่สองเป็นการระบุชนิดของสาร อาศัยหลักการทางสเปกโทรสโกปี (spectroscopy) และสเปกโตรเมตรีมวล (mass spectrometry) นอกจากนี้ ยังมีวิธีตรวจวัดอื่นๆ เช่น วิธีที่อาศัย หลักการทางภูมิคุ้มกันวิทยา โดยใช้แอนติบอดีที่จำเพาะต่ออีควอล เช่น วิธี radioimmunoassay วิธี enzyme-linked immunoassay และวิธี time-resolved fluoroimmunoassay (TR-FIA)⁽³⁴⁾ เป็นต้น ซึ่งจะไม่กล่าวถึงรายละเอียดของขั้นตอนของวิธีการเหล่านี้ในบทความนี้ เมื่อใช้วิธี TR-FIA วัดระดับอีควอลของประชากรยุโรป⁽³⁵⁾ เพื่อหาค่าปกติ



ตารางที่ 1 แบคทีเรียในลำไส้ที่มีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเปลี่ยนไอโซฟลาโวนเป็นอีควอลโครงสร้าง S-(-)⁽⁴⁾

ชนิดของแบคทีเรีย	แหล่ง	ปฏิกิริยา	เอกสารอ้างอิง
<i>Adlercreutzia equolifaciens</i>	Human	Daidzein → Equol	21
<i>Asaccharobacter celatus</i> AHU1763	Rat	Daidzein → Equol	22
<i>Asaccharobacter celatus</i> gen.nov.sp. nov strain do03	Rat	Daidzein → Equol	23
<i>Clostridium-like bacterium</i>	Human	Daidzin → Dihydrodaidzein	24
<i>Coriobacteriaceae</i> sp MT1B9	Mouse	Genistein → 5-hydroxy-equol	25
<i>Eggerthella</i> sp Julong 732	Human	Dihydrodaidzein → Equol	25,26
<i>Enterococcus faecium</i>	Human	Daidzein → Equol	27
<i>Escherichia coli</i> (HGH21 and HGH6)	Human	Daidzein → Equol	28
<i>Eubacterium</i> sp D1 and D2	Human	Daidzin → Daidzein	29
<i>Lactobacillus mucosae</i>	Human	Daidzein → Equol	27
<i>Lactobacillus</i> sp Niu-O16	Human	Daidzein → Equol	30
<i>Slackia</i> sp HE8	Human	Daidzein → Equol	31
<i>Slackia equolifaciens</i> (Strain DZE)	Human	Daidzein → Equol	32
<i>Veillonella</i> sp	Human	Daidzein → Equol	27
Mixture of <i>Lactobacillus mucosae</i> EP12, <i>Enterococcus faecium</i> EP11, <i>Fingoldia magna</i> EP13, and <i>Veillonella</i> sp	Human	Daidzein → Equol	27

พบว่าในพลาสมา มีค่า 4.5-133.7 และในปัสสาวะมีค่า 203.9-6143.9 นาโนโมล/ลิตร ส่วนการใช้วิธี HPLC วัดระดับอีควอลของประชากรชาวอเมริกัน พบอีควอลเฉลี่ยในเลือด 0-33 และในปัสสาวะ 150 นาโนโมล/ลิตร⁽³⁶⁾ และในชาวเอเชียพบว่าอีควอลเฉลี่ยในพลาสมา > 20-41 และในปัสสาวะ 0-77.6 นาโนโมล/ลิตร⁽³⁷⁾

บทบาทของอีควอลต่อสุขภาพ

ปัจจุบันบทบาทของสารพฤกษเคมีกับสุขภาพเป็นเรื่องที่มีผู้สนใจศึกษากันมาก อีควอลเป็นสารพฤกษเคมีที่นำมาใช้ในด้านสุขภาพด้วยเช่นกัน ตัวอย่างเช่น ใช้ในการรักษาอาการวัยทอง รักษากระดูก ใช้กับผู้ที่มีภาวะกระดูกพรุน และผู้ที่เป็โรคหัวใจและหลอดเลือด เป็นต้น

อีควอลกับการรักษาอาการวัยทอง

วัยหมดประจำเดือน (menopause) หรือวัยทอง ส่งผลต่อสุขภาพของเพศหญิง เช่น ทำให้เกิดอาการร้อนวูบวาบ คลื่นเนื้อคลื่นตัว เหงื่อออกในเวลากลางคืน รวมทั้งส่งผลต่อ

จิตใจและอารมณ์ด้วย อาการดังกล่าวรักษาได้ด้วยการให้ฮอร์โมนเอสโตรเจน ปัจจุบันมีการสังเคราะห์อีควอลเพื่อเป็นทางเลือกในการรักษาอาการของวัยทอง อย่างไรก็ตามการใช้อีควอลสังเคราะห์ในการรักษาอาการดังกล่าวยังไม่แพร่หลาย อยู่ในขั้นตอนทดลองใช้กับผู้สนใจเฉพาะกลุ่มเท่านั้น มีการทดลองใช้อีควอลปริมาณต่างๆ เปรียบเทียบกับการใช้สารเมแทบอลิซึมธรรมชาติของถั่วเหลือง เพื่อรักษาอาการวัยทองพบว่าอีควอลบริสุทธิ์ลดอาการวัยทองได้ดีกว่า⁽³⁸⁾ เมื่อให้สตรีชาวญี่ปุ่นรับประทานอีควอลสังเคราะห์ปริมาณ 10 มิลลิกรัมต่อวัน เป็นเวลา 12 สัปดาห์ ก็พบว่าลดอาการของวัยทองได้อย่างมีนัยสำคัญเมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มควบคุม และไม่มีอาการข้างเคียง⁽³⁹⁾ ในปี ค.ศ. 2012 Oyama และคณะ⁽⁴⁰⁾ ได้ศึกษาผลของสารสกัดอีควอลจากธรรมชาติ ในการลดริ้วรอยตื้นๆ ในสตรีชาวญี่ปุ่นวัยหมดประจำเดือนกลุ่มที่ไม่สามารถสังเคราะห์อีควอลได้ พบว่าช่วยลดริ้วรอยตื้นๆ ได้หากสตรีเหล่านั้นไม่มีภาวะเครียด อย่างไรก็ตาม การศึกษาต่างๆ ดังกล่าวยังเป็นเพียงการศึกษานำร่องและยังต้องการองค์ความรู้อีกมากเพื่อสนับสนุนการใช้อีควอลในการรักษาอาการวัยทอง

อีควอลกับการรักษามะเร็ง

มะเร็งเต้านม (breast cancer) เป็นมะเร็งที่พบมากอันดับต้นๆ ในผู้หญิง จากการศึกษาพบว่าอีควอลทั้งแบบ S(-) และ R(+) สามารถลดการลุกลาม (invasive) ของเซลล์มะเร็งเต้านม MDA-MB-231 ได้อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และไม่เพิ่มระดับการแสดงออกของยีน *MMP-9*, *TIMP-1* หรือ *TIMP-2* ซึ่งโดยทั่วไปแล้วยีนเหล่านี้จะแสดงออกเมื่อมีการแพร่กระจายของเซลล์มะเร็งและภาวะเนื้อเยื่อถูกทำลาย⁽¹¹⁾ อีควอลยังช่วยกระตุ้นให้เกิดการตายของเซลล์มะเร็ง MDA-MB-231 แบบแอพอโทสิส (apoptosis) โดยยับยั้งการแสดงออกของ NF-kappa B⁽⁴¹⁾ ในปี ค.ศ. 2011 Szliszka และคณะ⁽⁴²⁾ รายงานว่าสารไอโซฟลาโวนต่างๆ จากถั่วเหลือง ได้แก่ เดดเซอีน เจนิสทิน และอีควอล มีผลต่อกระบวนการส่งสัญญาณให้เซลล์มะเร็งต่อมลูกหมาก (prostate cancer) เกิดการตายของเซลล์แบบแอพอโทสิส นอกจากนั้นยังมีรายงานถึงผลของไอโซฟลาโวนจากถั่วเหลืองต่อกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ (angiogenesis) ใน thymic lymphoma ในปี ค.ศ. 2012 Bellou และคณะ⁽⁴³⁾ ได้ใช้สาร 6-methoxyequol ในการยับยั้งการเจริญของ human umbilical vein endothelial cell โดยดูจากการหลั่งของ vascular endothelial growth factor (VEGF) ที่มีหน้าที่กระตุ้นการสร้างหลอดเลือดใหม่ พบว่า 6-methoxyequol ช่วยลดขนาดของก้อนมะเร็งลงได้โดยมีการลดลงของกระบวนการสร้างหลอดเลือดใหม่ ปัจจุบันมีความพยายามที่จะศึกษาเกี่ยวกับระดับของอีควอล เพื่อประโยชน์ในการใช้เป็นตัวชี้วัดทางชีวภาพ (biomarkers) ในมะเร็งต่อมลูกหมาก มะเร็งลำไส้ใหญ่ และมะเร็งเต้านม

อีควอลกับภาวะกระดูกพรุน

ในปี ค.ศ. 2004 Lydeking-Olsen และคณะ⁽⁴⁴⁾ ให้สตรีวัยหมดประจำเดือนชาวเดนมาร์กจำนวน 23 คนรับประทานนมถั่วเหลืองวันละ 500 มิลลิลิตร ซึ่งมีปริมาณไอโซฟลาโวน 75 มิลลิกรัม เป็นเวลานาน 2 ปี พบว่าค่ามวลกระดูกเพิ่มขึ้น แต่ยังมีการศึกษาของบางคณะวิจัยที่ให้ผลไม่เป็นไปในทางเดียวกันกับงานของ Lydeking-Olsen ตัวอย่างเช่น ในปี ค.ศ. 2006-2007 Wu และคณะ^(45,46) ให้ชาวญี่ปุ่นรับประทานไอโซฟลาโวนชนิดแคปซูล 75 มิลลิกรัม

ต่อวัน ร่วมกับการเดินออกกำลังกาย ครึ่งละ 45 นาที 3 ครั้งต่อสัปดาห์ เป็นเวลา 1 ปี พบว่าไม่มีผลต่อมวลกระดูก และในปี ค.ศ. 2009 Kenny และคณะ⁽⁴⁷⁾ ได้ให้สตรีชาวอเมริกันที่มีอายุ 60-93 ปี รับประทานโปรตีนจากถั่วเหลือง 18 กรัม ร่วมกับไอโซฟลาโวนชนิดเม็ดที่มีปริมาณไอโซฟลาโวน 105 มิลลิกรัมต่อวัน นาน 1 เดือน พบว่าไม่มีผลต่อการเพิ่มขึ้นของมวลกระดูกเช่นกัน อย่างไรก็ตาม ในกรณีของสตรีอเมริกันนี้อาจเกิดจากอายุของกลุ่มตัวอย่างที่สูงเกินไป ดังนั้น การจะนำอีควอลซึ่งเป็นสารไอโซฟลาโวนมาใช้เพื่อรักษาภาวะกระดูกพรุนจึงจำเป็นต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมเพื่อให้ได้ข้อมูลที่เหมาะกับการนำไปประยุกต์ใช้

อีควอลกับโรคหัวใจและหลอดเลือด

สำหรับผลของอีควอลกับโรคหัวใจและหลอดเลือด มีการศึกษาในสตรีวัยหลังหมดประจำเดือนชาวจีน 270 คน กลุ่มที่กินถั่วเหลืองบด (whole soy) 40 กรัมเพียงอย่างเดียว เทียบกับกลุ่มที่กินนมไขมันต่ำ 40 กรัมผสมกับเดดเซอีน 63 มิลลิกรัม ทุกวันเป็นเวลาต่อเนื่อง 6 เดือน พบว่ากลุ่มที่กินถั่วเหลืองบดเพียงอย่างเดียวมีอัตราเสี่ยงการเป็นโรคหัวใจลดลง เมื่อเปรียบเทียบกับก่อนและหลังการทดลองพบว่าระดับ low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) ในซีรัมหลังการทดลองลดลงร้อยละ 7.95 ส่วนระดับของ high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) ในซีรัมหลังการทดลองลดลงร้อยละ 0.164 ซึ่งมีผลช่วยลดปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดได้⁽⁴⁸⁾ ในปี ค.ศ. 2012 Wong และคณะ⁽⁴⁹⁾ ให้ชายและสตรีวัยหมดประจำเดือนที่มีไขมันในเลือดสูง รับประทานอาหารที่ปรุงจากถั่วเหลืองปริมาณ 30-52 กรัมต่อวันเป็นเวลา 1 เดือน เมื่อจำแนกอาสาสมัครเหล่านี้ออกเป็นกลุ่มที่ร่างกายสามารถสังเคราะห์อีควอลได้ และกลุ่มที่ไม่สามารถสังเคราะห์อีควอลได้ พบว่าหนึ่งเดือนหลังรับประทานสารสกัดจากถั่วเหลือง กลุ่มที่ร่างกายสามารถสังเคราะห์อีควอลได้ มีระดับ LDL ลดลง ขณะที่ระดับ high density lipoprotein (HDL) คงที่ ร่วมกับมี apolipoprotein A-I ที่สูงขึ้นเมื่อเทียบกับกลุ่มที่ไม่สามารถสังเคราะห์อีควอลได้ จึงเป็นไปได้ว่าผลิตภัณฑ์อาหารที่ปรุงจากถั่วเหลือง มีประโยชน์ต่อผู้ป่วยกลุ่มโรคหัวใจและหลอดเลือด



การศึกษาอีควอลในประเทศไทย

ในปี ค.ศ. 2013 Loutchanwoot และคณะ⁽⁵⁰⁾ ได้ศึกษาผลของอีควอลต่อการหลั่งฮอร์โมนของต่อมใต้สมองพิทูอิทารี (pituitary) ในหนูเพศผู้ โดยศึกษาระดับของยีนที่ควบคุมการแสดงออกของฮอร์โมนแอนโดรเจน และเอสโตรเจนในต่อมใต้สมองส่วนหน้า และวัดระดับ luteinizing hormone และ prolactin ในกระแสเลือด พบว่าอีควอลมีการทำงานในระดับยีนคล้ายกับการทำงานของเอสโตรเจนโดยสามารถเพิ่มระดับ mRNA ของยีน estrogen receptor alpha, truncated estrogen receptor produce 1/2 และระดับ prolactin ในกระแสเลือด ขณะที่สามารถลดระดับ luteinizing hormone ในกระแสเลือด ซึ่งให้ผลตรงข้ามกับ anti-androgenic drug flutamide (FLUT) ที่มีหน้าที่ยับยั้งการทำงานของฮอร์โมนเพศ อย่างไรก็ตาม การวิจัยเกี่ยวกับอีควอลในประเทศไทยยังอยู่ระหว่างการเริ่มต้น ซึ่ง

ในอนาคตหากมีผู้ทำการศึกษาวิจัยในเรื่องดังกล่าวมากขึ้น น่าจะได้องค์ความรู้ที่เป็นประโยชน์สำหรับการนำไปประยุกต์ใช้ทางด้านการแพทย์

บทสรุป

อีควอลเป็นสารไฟโตเอสโตรเจนจากธรรมชาติ มีโครงสร้างคล้ายเอสโตรเจนงานวิจัยจำนวนมากบ่งชี้ว่าอีควอลมีความสามารถในการทดแทนฮอร์โมนเอสโตรเจนได้ แพทย์และนักวิทยาศาสตร์จากประเทศต่างๆ จึงสนใจศึกษาอีควอลเพื่อที่จะพัฒนาไปใช้ประโยชน์ทางการแพทย์และด้านสุขภาพ เนื่องจากยังมีความต้องการงานวิจัยเพื่อเสริมองค์ความรู้เกี่ยวกับอีควอลอีกมาก เช่น บทบาทหน้าที่ที่แน่ชัด ปริมาณที่เหมาะสมในการใช้ ผลในด้านการเสริมหรือต้านฤทธิ์เอสโตรเจน ความเกี่ยวข้องกับพันธุกรรมในแต่ละบุคคล เป็นต้น

เอกสารอ้างอิง

1. Marrian GF, Haslewood GAD. Equol, a new inactive phenol isolated from the ketohydroxyoestrin fraction of mares' urine. *Biochem J* 1932;26:1227.
2. Nottle MC. Composition of some urinary calculi of ruminants in Western Australia. *Res Vet Sci* 1976;21:309-17.
3. Klyne W, Wright AA. Steroids and other lipids of pregnant goat's urine. *Biochem J* 1957;66:92.
4. Brown NM, Setchell KDR. Animal models impacted by phytoestrogens in commercial chow: Implications for pathways influenced by hormones. *Lab Invest* 2001;81:735-47.
5. Lampe JW, Karr SC, Hutchins AM, Slavin JL. Urinary equol excretion with a soy challenge: Influence of habitual diet. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:335-9.
6. Setchell KDR, Cole SJ. Method of defining equol-producer status and its frequency among vegetarians. *J Nutr* 2006;136:2188-93.
7. Atkinson C, Frankenfeld CL, Lampe JW. Gut bacterial metabolism of the soy isoflavone daidzein: Exploring the relevance to human health. *Exp Biol Med* 2005;230:155-70.
8. Rowland IR, Wiseman H, Sanders TAB, Adlercreutz H, Bowey EA. Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: Influence of habitual diet on equol production by the gut microflora. *Nutr Cancer* 2000;36:27-32.
9. Wiseman H, Casey K, Bowey EA, Duffy R, Davies M, Rowland IR, et al. Influence of 10 wk of soy consumption on plasma concentrations and excretion of isoflavonoids and on gut microflora metabolism in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2004;80:692-9.

10. Axelson M, Setchell KDR. The excretion of lignans in rats - Evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett* 1981;123:337-42.
11. Magee PJ, Allsopp P, Samaletdin A, Rowland IR. Daidzein, R-(+) equol and S-(-) equol inhibit the invasion of MDA-MB-231 breast cancer cells potentially via the down-regulation of matrix metalloproteinase-2. *Eur J Nutr* 2014;53:345-50.
12. Liu H, Du J, Hu C, Qi H, Wang X, Wang S, et al. Delayed activation of extracellular-signal-regulated kinase 1/2 is involved in genistein- and equol-induced cell proliferation and estrogen-receptor-alpha-mediated transcription in MCF-7 breast cancer cells. *J Nutr Biochem* 2010;21:390-6.
13. Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Phipps WR, Kurzer MS. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:581-6.
14. Sugiyama Y, Masumori N, Fukuta F, Yoneta A, Hida T, Yamashita T, et al. Influence of Isoflavone Intake and Equol-producing Intestinal Flora on Prostate Cancer Risk. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2013;14:1-4.
15. Tousen Y, Ezaki J, Fujii Y, Ueno T, Nishimuta M, Ishimi Y. Natural S-equol decreases bone resorption in postmenopausal, non-equol-producing Japanese women: a pilot randomized, placebo-controlled trial. *Menopause* 2011;18:563-74.
16. Wood CE, Appt SE, Clarkson TB, Franke AA, Lees CJ, Doerge DR, et al. Effects of high-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female cynomolgus monkeys. *Biol Reprod* 2006;75: 477-86.
17. 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.
18. Kuhnle GGC, Dell'Aquila C, Aspinall SM, Runswick SA, Mulligan AA, Bingham SA. Phytoestrogen content of foods of animal origin: dairy products, eggs, meat, fish, and seafood. *J Agric Food Chem* 2008;56: 10099-104.
19. Ni X, Hao QH, Cheng ZY, Fan JR, Liang XL, Wang XL. Effects of different antibiotics on daidzein biotransformation by intestinal microflora of ICR mice in vitro. *World Chinese J Dig* 2010;18:716-21.
20. Setchell KDR, Clerici C, Lephart ED, Cole SJ, Heenan C, Castellani D, et al. S-equol, a potent ligand for estrogen receptor β , is the exclusive enantiomeric form of the soy isoflavone metabolite produced by human intestinal bacterial flora. *Am J Clin Nutr* 2005;81:1072-9.
21. Maruo T, Sakamoto M, Ito C, Toda T, Benno Y. *Adlercreutzia equolifaciens* gen. nov., sp. nov., an equol-producing bacterium isolated from human faeces, and emended description of the genus *Eggerthella*. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58:1221-7.
22. Minamida K, Tanaka M, Abe A, Sone T, Tomita F, Hara H, et al. Production of equol from daidzein by gram-positive rod-shaped bacterium isolated from rat intestine. *J Biosci Bioeng* 2006;102:247-50.
23. Minamida K, Ota K, Nishimukai M, Tanaka M, Abe A, Sone T, et al. *Asaccharobacter celatus* gen. nov., sp. nov., isolated from rat caecum. *Int J Syst Evol Microbiol* 2008;58:1238-40.
24. Raimondi S, Roncaglia L, De Lucia M, Amaretti A, Leonardi A, Pagnoni UM, et al. Bioconversion of soy isoflavones daidzin and daidzein by *Bifidobacterium* strains. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009;8:943-50.



25. Matthies A, Clavel T, Gütschow M, Engst W, Haller D, Blaut M, et al. Conversion of daidzein and genistein by an anaerobic bacterium newly isolated from the mouse intestine. *Appl Environ Microbiol* 2008;74:4847-52.
26. Kim M, Kim S-I, Han J, Wang X-L, Song D-G, Kim S-U. Stereospecific biotransformation of dihydrodaidzein into (3S)-equol by the human intestinal bacterium *Eggerthella* strain Julong 732. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:3062-8.
27. Decroos K, Vanhemmens S, Cattoir S, Boon N, Verstraete W. Isolation and characterisation of an equol-producing mixed microbial culture from a human faecal sample and its activity under gastrointestinal conditions. *Arch Microbiol* 2005;183:45-55.
28. Tamura M, Tsushida T, Shinohara K. Isolation of an isoflavone-metabolizing, *Clostridium*-like bacterium, strain TM-40, from human faeces. *Anaerobe* 2007;13:32-5.
29. Yu Z-T, Yao W, Zhu W-Y. Isolation and identification of equol-producing bacterial strains from cultures of pig faeces. *FEMS Microbiol Lett* 2008;282:73-80.
30. Wang X-L, Kim H-J, Kang S-I, Kim S-I, Hur H-G. Production of phytoestrogen S-equol from daidzein in mixed culture of two anaerobic bacteria. *Arch Microbiol* 2007;187:155-60.
31. Matthies A, Blaut M, Braune A. Isolation of a human intestinal bacterium capable of daidzein and genistein conversion. *Appl Environ Microbiol* 2009;75:1740-4.
32. Jin J-S, Kitahara M, Sakamoto M, Hattori M, Benno Y. *Slackia equolifaciens* sp. nov., a human intestinal bacterium capable of producing equol. *Int J Syst Evol Microbiol* 2010;60:1721-4.
33. Zubik L, Meydani M. Bioavailability of soybean isoflavones from aglycone and glucoside forms in American women. *Am J Clin Nutr* 2003;77:1459-65.
34. Wang C-C, Prasain JK, Barnes S. Review of the methods used in the determination of phytoestrogens. *J Chromatogr B* 2002;777:3-28.
35. Brouwers E, L'homme R, Al-Maharik N, Lapcik O, Hampl R, Wähälä K, et al. Time-resolved fluoroimmunoassay for equol in plasma and urine. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003;84:577-87.
36. Valentín-Blasini L, Blount BC, Caudill SP, Needham LL. Urinary and serum concentrations of seven phytoestrogens in a human reference population subset. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003;13:276-82.
37. Kunisue T, Tanabe S, Isobe T, Aldous KM, Kannan K. Profiles of phytoestrogens in human urine from several Asian countries. *J Agric Food Chem* 2010;58:9838-46.
38. Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, Ragland K, Lee J, Carson WH, et al. A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:674-82.
39. Aso T, Uchiyama S, Matsumura Y, Taguchi M, Nozaki M, Takamatsu K, et al. A natural S-equol supplement alleviates hot flushes and other menopausal symptoms in equol nonproducing postmenopausal Japanese women. *J Womens Health (Larchmt)* 2012;21:92-100.
40. Oyama A, Ueno T, Uchiyama S, Aihara T, Miyake A, Kondo S, et al. The effects of natural S-equol supplementation on skin aging in postmenopausal women: a pilot randomized placebo-controlled trial. *Menopause* 2012;19:202-10.

41. Shi J, Ji A, Cao Z, Cao R, Li D, Yang R, et al. Equol induced apoptosis of human breast cancer MDA-MB-231 cell by inhibiting the expression of nuclear factor-kappaB. *Wei Sheng Yan Jiu* 2011;40:95-8.
42. Szliszka E, Krol W. Soy isoflavones augment the effect of TRAIL-mediated apoptotic death in prostate cancer cells. *Oncol Rep* 2011;26:533-41.
43. Bellou S, Karali E, Bagli E, Al-Maharik N, Morbidelli L, Ziche M, et al. The isoflavone metabolite 6-methoxyequol inhibits angiogenesis and suppresses tumor growth. *Mol Cancer* 2012;11:35.
44. Lydeking-Olsen E, Beck-Jensen J-E, Setchell KDR, Holm-Jensen T. Soymilk or progesterone for prevention of bone loss: 2 year randomized, placebo-controlled trial. *Eur J Nutr* 2004;43:246-57.
45. Wu J, Oka J, Ezaki J, Ohtomo T, Ueno T, Uchiyama S, et al. Possible role of equol status in the effects of isoflavone on bone and fat mass in postmenopausal Japanese women: a double-blind, randomized, controlled trial. *Menopause* 2007;14:866-74.
46. Wu J, Oka J, Tabata I, Higuchi M, Toda T, Fuku N, et al. Effects of isoflavone and exercise on BMD and fat mass in postmenopausal Japanese women: a 1-year randomized placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006;21:780-9.
47. Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, et al. Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2009;90:234-42.
48. Liu ZM, Ho SC, Chen Y-M, Ho S, To K, Tomlinson B, et al. Whole soy, but not purified daidzein, had a favorable effect on improvement of cardiovascular risks: a 6-month randomized, double-blind, and placebo-controlled trial in equol-producing postmenopausal women. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:709-17.
49. Wong JMW, Kendall CWC, Marchie A, Liu Z, Vidgen E, Holmes C, et al. Equol status and blood lipid profile in hyperlipidemia after consumption of diets containing soy foods. *Am J Clin Nutr* 2012;95:564-71.
50. Loutchanwoot P, Srivilai P, Jarry H. Effects of the natural endocrine disruptor equol on the pituitary function in adult male rats. *Toxicology* 2013;304:69-75.



Review Article/บทวิพากษ์วิจารณ์

Equol: A Phytoestrogen from Soy Bean: Its Roles in Health

Meemak T¹, Daduang J^{1,2}, Boonsiri P³

¹ Centre for Research and Development of Medical Diagnostic Laboratories, ² Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

³ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand

Abstract

Equol is a phytoestrogen with similar chemical structure and estrogen-like effect. It is synthesized from soy bean in food by specific metabolic pathway using bacteria in human intestine. Daidzein, a precursor, is changed to S-(-)equol, which can bind to β -estrogen receptor. However, this metabolic pathway is found in some people because there are several factors involved in this synthesis, for example, types and amount of intestinal bacteria and behavior of soy-bean consumption. There are many reports regarding roles of equol in treatment of menopause, some cancer including breast cancer and prostate cancer, cardiovascular diseases and osteoporosis. At present, there are many studies regarding equol and its role in health which may be applied in medicine.

Keywords: equol, phytoestrogen, soy bean, daidzein

Corresponding author: Daduang J

Department of Medical Technology, Faculty of Associated Medical Sciences, Khon Kaen University, Khon Kaen 40002, Thailand

E-mail: jurpoo@kku.ac.th