

## Effects of isoflavones on alcohol pharmacokinetics and alcohol-drinking behavior in rats

Renee C Lin and Ting-Kai Li, *Am J Clin Nutr* 1998;68(suppl):1512S–5S.

W pracy tej zbadano właściwości przeciwodurzeniowe flawonoidów: pueraryny, daidziny i daidzeny. Daidzina i daidzeina skracają czas upojenia alkoholowego (w którym nie ma prawidłowych odruchów), ale tylko wtedy gdy alkohol był podawany doprzętkowo, a nie dootrzewnowo. W momencie gdy daidzina była podawana wraz z roztworem alkoholu doprzętkowo stężenie alkoholu we krwi osiągało swoje maksimum później niż u zwierząt z grupy kontrolnej, którym podawano sam alkohol. Stężenie to również wolniej malało, jeżeli wraz z alkoholem zostawał podawana daidzina. Żaden z 3 izoflawonoidów podawany doustnie nie wpływał na aktywność wątrobowej dehydrogenazy alkoholowej lub aldehydowej dehydrogenazy. Badania pokazują, że utrzymywanie się wysokiego stężenia alkoholu we krwi spowodowane daidziną było skutkiem wolniejszej pracy żołądka. Wszystkie z trzech izoflawonoidów wpływają na znaczne zmniejszenie spożywania alkoholu przez szczury z nałogiem alkoholowym. Spadek spożywania alkoholu przez nie wiązał się również ze wzrostem spożywania wody, co spowodowało, że codzienna ilość wypijanych płynów pozostawała bez zmian. Zastosowanie izoflawonoidów nie wpłynęło ani na ilość spożywanych posiłków ani na zmianę masy ciała. Skłonności alkoholowe powracały jednak szybko po przerwaniu suplementacji tymi izoflawonoidami. Badania te sugerują, że zdolności do tłumienia nałogu alkoholowego przez te związki jest wywoływane centralnie w tzw. mózgowym układzie nagrody.

Właściwości antytoksyczne ekstraktu z jadalnej winorośli *Pueraria lobata* są znane od wielu lat. Badania przeprowadzane przez różne laboratoria potwierdzają wpływ tych izoflawonoidów na farmakokinetykę alkoholową i zachowanie osób będących pod wpływem alkoholu.

Szczury, którym podaje się dużą ilość etanolu doprzętkowo lub jego niewielką dawkę dootrzewnowo szybko tracą zdolność do normalnych odruchów, kładą się na plecach, a tym samym są w stanie upojenia alkoholowego. Badania przeprowadzone przez Instytut Henan Medical w Chinach pokazują, że podawanie myszom surowego ekstraktu z *P.lobata* lub czystej daidziny, czy daidzeniny znacznie skraca czas upojenia alkoholowego. Powstała hipoteza, że te izoflawonoidy mogą przyspieszać usuwanie alkoholu z krwi. W celu sprawdzenia tej hipotezy przeprowadzono badania na szczurach *Wistar* (1). Alkohol podawano szczurom doprzętkowo w dawce 7g/kg masy ciała, a szczury były pozbawiane żywności i wody na 24h. Czas upojenia alkoholowego trwał u nich wówczas 4.5h. Gdy tę samą dawkę alkoholu zmieszano z daidziną (30mg/kg masy ciała) i podawano ją doprzętkowo szczurom, czas upojenia alkoholowego trwał 3h. Podawanie natomiast daidziny doustnie 60 min. przed podaniem alkoholu dootrzewnowo (dawka etanolu: 2g/kg masy ciała) nie wpłynęło na skrócenie czasu upojenia alkoholowego. Dane te wskazują, że daidzina nie wpływa na usuwanie alkoholu z organizmu. Żaden z trzech izoflawonoidów nie wpływa więc na aktywność enzymów trawiących alkohol (dehydrogenazę alkoholową i dehydrogenazę aldehydową) w wątrobach szczurów (1,2).

W celu zmierzenia stężenia alkoholu we krwi próby krwi były zbierane kilkakrotnie w odstęпах czasowych. Stężenie to szybko rosło w pierwszych 30 minutach w grupie kontrolnej i utrzymało się na maksymalnym poziomie na 30 min przed spadkiem prawie liniowym do wartości do mniejszej niż 40% wartości szczytowej (w 5h po spożyciu alkoholu). W przeciwieństwie do grupy kontrolnej u szczurów, którym oprócz alkoholu podawano również daidzinę, stężenie alkoholu we krwi rosło wolniej i wzrost ten trwał 90 min. Następnie spadek tego stężenia następował znacznie wolniej niż w grupie kontrolnej. Zauważono również, że stałe podawanie daidziny wpływa na farmakokinetykę alkoholu, ale efekt ten był mniej wyraźny niż w przypadku, gdy był on podawany wraz z alkoholem. Zbadano również wpływ daidziny na zwalnianie pracy żołądka. Jednej grupie szczurów podawano glikol polietylenowy (ze znakowanym węglem <sup>14</sup>C) wymieszany z etanolem. Glikol jest substancją, która nie jest absorbowana przez przewód pokarmowy, w skutek czego na pewno dotrze do żołądka. W żołądkach zwierząt, którym podawano daidzin obserwowano o 23% więcej glikolu i alkoholu po 30 min. od

podania alkoholu wymieszanego z glikolem niż u zwierząt z grupy kontrolnej (którym nie podawano tego izoflawonoidu) [1]. Badania te wskazują na właściwości przeciwutleniające tych izoflawonoidów. Podobne właściwości wykazała również witamina E, ale stosowana w ilościach 5-10 krotnie wyższych niż daidziny. Badania te wykazały, że daidzina jest skuteczny w zwalczaniu upojenia alkoholowego poprzez hamowanie zmian stężenia alkoholu we krwi poprzez opóźnienie opróżniania żołądka, ale nie poprzez zwiększanie klirensu etanolu w krążeniu.

### **Wpływ doustnego podawania izoflawonoidów na spożycie alkoholu.**

Do tych badań wybrano specjalnie zmodyfikowaną genetycznie linię szczurów, które były mocno uzależnione od alkoholu [3]. Szczury te miały do dyspozycji dwie butelki: jedną z wodą i drugą z 10% etanolem. Szczury były trzymane w oddzielnych klatkach. Krystalinę, składnik izoflawonoidowy, był ważony i mieszany z 1 g wilgotnego pożywienia. Mieszaninę tę granulowano i suszono na powietrzu. Podobnie granulowano i suszono mieszaninę bez izoflawonoidu. Pierwszego dnia z każdej z klatek został zabrany rano koszyk z jedzeniem i 12 godzin później (wieczorem) szczurom podano 1 g odpowiedniego granulatu. W ciągu ok. 2 min. zwierzęta zjadały granulaty i następnie wstawiano do każdej klatki z powrotem koszyk z jedzeniem, tak by zwierzęta miały wolny dostęp do żywności, wody i 10% alkoholu. Eksperyment ten powtarzano przez kilkanaście dni. Od 14 dnia wszystkim zwierzętom podawano przez kolejne 7 dni tylko kontrolny granulak (bez izoflawonoidu). Miało to na celu sprawdzenie, czy nastąpi odwrotne działanie leku. Żaden z izoflawonoidów (daidzina, daidzeina i pueraryna) nie powodowały toksycznego działania, zwierzęta normalnie przybierały na wadze aż do 21 dnia. Doświadczenie pokazało, że przed zastosowaniem terapii zwierzęta spożywały dziennie od 6 do 9 g etanolu/kg masy ciała. Dzielne spożycie alkoholu znacznie spadło gdy zwierzętom zaczęto podawać daidzeinę i daidzinę. Już pierwszego dnia od podania jednego z tych izoflawonoidów zauważono spadek spożycia alkoholu. Spadek spożycia alkoholu wiązał się ze zwiększeniem ilości spożywanej wody, dzielne spożycie płynów pozostawało więc wciąż na tym samym poziomie. Doświadczenie to wskazuje również na fakt, że spadek spożycia alkoholu nie jest związany ze spadkiem zapotrzebowania na płyny (pragnieniem). Zaprzestanie podawania granulatu z izoflawonoidem powodowało powrót do nałogu. Zwierzęta spożywały wówczas tyle samo alkoholu, co przed rozpoczęciem leczenia. Dzielne spożywanie pokarmów przez cały okres trwania doświadczenia nie ulegało zmianom. Pueraryna również powodowała zmniejszenie ilości spożywania alkoholu, ale wykazywała ona ten efekt dopiero przy dużej dawce (większej niż 30 mg/kg masy ciała). Gdy zwierzętom podawano izoflawonoidy w dawce 100 mg/kg masy ciała ich efektywność zmniejszania spożywania alkoholu zachodziła w porządku daidzeina > daidzina > pueraryna.

Mechanizm hamowania spożywania alkoholu przez te izoflawonoidy jest niepoznany. Chociaż opóźnienie opróżniania żołądka może częściowo być wynikiem spadku spożywania etanolu, to uzupełnianie płynów poprzez spożywanie wody i brak wpływu na spożywanie pokarmów sugeruje, że nie ma to większego znaczenia. Powrót do nałogu po przestaniu stosowania izoflawonoidów sugeruje, że nieprawdziwa jest hipoteza mówiąca, że związki te powodują wyłącznie niechęć „smakową” do spożywania alkoholu. Być może efekt ten jest bardziej etanolo-specyficzny, tzn. związki te powodują zmiany czynników smakowych lub wpływają na centralny system nerwowy i hamują neurotransmitteromodulujący system odpowiedzi na etanol w tzw. „szlaku nagrody”.

