

VLIV FYTOESTROGENŮ NA SYMPTOMY MENOPAUZY A RAKOVINU PRSU

prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.

Ústav chemie přírodních látek, VŠCHT Praha

Vysoký příjem fytoestrogenů v potravinách je pokládán za důvod, proč je v asijských populacích nižší výskyt nádorových onemocnění spojených s endokrinním systémem než v civilizacích západních. Výsledky epidemiologických a klinických studií ovšem nejsou zdaleka konzistentní a prozatím nepodporují myšlenku, že konzumace isoflavonů může zlepšit prognózu např. pacientek s karcinomem prsu. Článek shrnuje současné znalosti o vlivu fytoestrogenů na prevenci a průběh onemocnění karcinomem prsu a potlačení příznaků menopauzy. Pozornost je věnována i obecně platným doporučením týkajících se konzumace fytoestrogenů v potravinách a potravinových doplncích. **Klíčová slova:** fytoestrogeny, isoflavony, menopauza, karcinom prsu, denní dávka.

EFFECT OF PHYTOESTROGENS ON MENOPAUSAL SYMPTOMS AND BREAST CANCER

High intake of phytoestrogens in foods has been proposed to be responsible for the lower endocrine cancer risk in Asia in comparison to West countries. However, results of both epidemiologic and clinical studies are often controversial and nowadays there are no data to support the idea that isoflavone consumption improves the prognosis of breast cancer patients. The article summarizes current knowledge on the biologic effects and exposure levels of phytoestrogens in particular from the point of breast cancer risk and improvement of menopausal symptoms. The attention is also focused on the generally accepted recommendations concerning the daily intake of phytoestrogens in food and food supplements.

Key words: phytoestrogens, isoflavones, menopause, breast cancer, daily intake.

Interní Med. 2008; 11(10): 517–519

Úvod

Skutečnost, že některé rostliny obsahují látky, které vykazují estrogenní účinek na savčí organizmus, byla poprvé pozorována v Austrálii ve 40. letech minulého století, kdy ovce spásající jetel podzemní (*Trifolium subterraneum*) byly neplodné. Tyto sloučeniny byly nazvány fytoestrogeny a podle definice vykazují u savců estrogenní efekt na centrální nervovou soustavu, vyvolávají falešnou říji a stimulují růst pohlavních orgánů samic. Patří mezi tzv. fytoalexiny, které chrání rostlinu před stresem vyvolaným mikrobiálním napadením, útokem plísní, klimatickými podmínkami, mechanickým poškozením nebo požerem. Jejich účinky na lidské zdraví jsou v centru zájmu více než 20 let, tedy od doby, kdy byly publikovány výsledky epidemiologických studií prokazující, že pravděpodobnost výskytu nádorových onemocnění prsů, vaječníků, dělohy a prostaty v asijských zemích ve srovnání se západní civilizací je až 20krát nižší, a to zejména díky životnímu stylu (12). Jelikož je tradiční asijská kuchyně bohatá na luštěniny a sóju obzvláště, obrovský zájem o isoflavony byl na světě. Poněkud menší zájem vyvolal později i resveratrol obsažený ve slupkách červené révy vinné (*Vitis vinifera*) v souvislosti s tzv. francouzským paradoxem, tj. nižší úmrtností na koronární a srdeční nemoci a určité druhy rakoviny ve Francii.

Vědecká literatura je velmi bohatá na informace, o kterých ale bohužel nelze říci, že by byly vzájemně v alespoň částečné shodě. Naopak, biologické testování fytoestrogenů *in vitro* a *in vivo*, pokusy na zvířatech, klinické a epidemiologické studie vedou velmi často k protichůdným výsledkům. Připome-

li, že metabolismus fytoestrogenů není jednoznačně prozkoumán a navíc je individuální a variabilní v závislosti na pohlaví, stáří nebo době expozice, není divu, že prakticky neexistují jednoznačná doporučení. Nejvíce se fytoestrogeny studují pro možné ovlivnění nádorových onemocnění spojených s endokrinním systémem, potlačení příznaků menopauzy a zpomalení osteoporózy.

Tento článek si klade za cíl podat základní informace o současném pohledu na fytoestrogeny, jejich doporučené dávky a možný vliv na odstranění negativních příznaků menopauzy a na prevenci rakoviny prsu, resp. průběh onemocnění. Pro další seznámení se s tématem lze využít i česky psané referátové články publikované dříve (11, 14, 15).

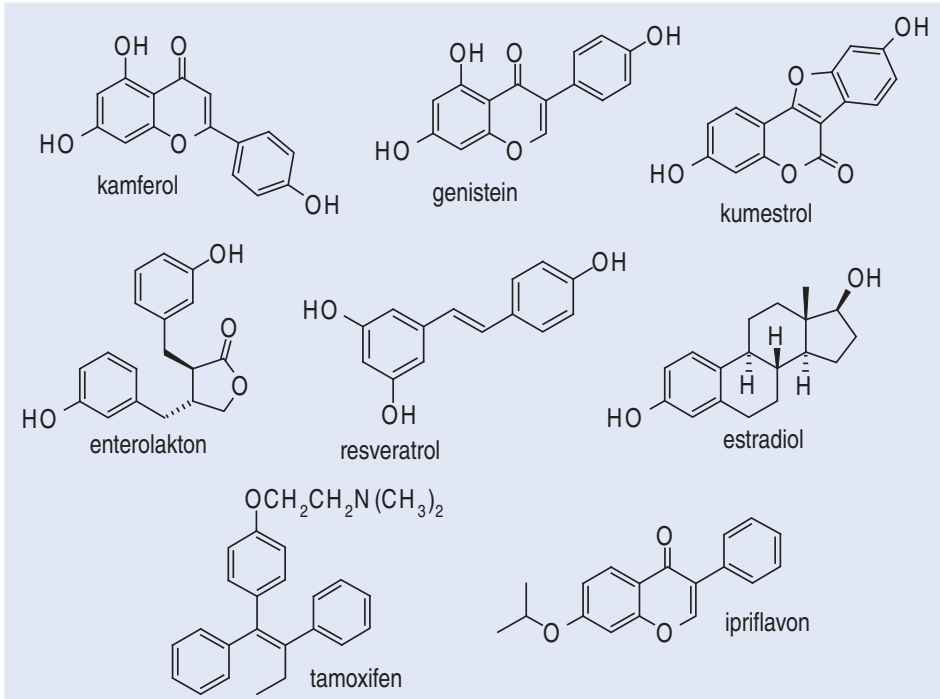
Co jsou fytoestrogeny a jaké jsou jejich zdroje

Fytoestrogeny jsou nesteroidní polyfenolické sekundární metabolity rostlin, které jsou svojí strukturou podobné přirozenému estrogenu estradiolu (obrázek 1). V rostlinách se vyskytují převážně ve formě glykosidů, neboť ty mají vyšší rozpustnost ve vodě, čímž je umožněn transport ve vodě nerozpustného aglykonu. Při konzumaci potravin je biologicky aktivní aglykon uvolněn hydrolýzou glykosidázami střevní mikroflóry a pak je rychle absorbován. Mezi léčiva doposud užívaná v humánní medicíně patří syntetické analogy estrogenů, např. tamoxifen pro prevenci a léčbu zejména karcinomu prsu nebo ipriflavon, který by měl stimulovat osteoblastickou aktivitu, a snižovat tak riziko vzniku osteoporózy.

Nejvíce sledovanými fytoestrogeny jsou isoflavony, kumestany, lignany a stilbeny, jejichž primárním zdrojem je potrava. Nejbohatším zdrojem isoflavonů genisteinu, daidzeinu a glyciteinu je sója luštěnatá a výrobky z ní, zatímco formononetin a biochanin A jsou hlavními isoflavony červeného jetele (*Trifolium pratense*), který obsahuje i genistein a daidzein. Lignany jsou konzumovány v omezeném množství s vybranými druhy celozrnných potravin, jejichž vstupní surovinou je např. len, žito nebo slunečnice, jsou ale přítomny i v zeleném a černém čaji, zelenině a ořích. Z kumestanů je nejdůležitější kumestrol, hlavní fytoestrogen vojtěšky (tolice setá, *Medicago sativa*), jehož bohatým zdrojem jsou zejména klíčky.

O tom, kolik fytoestrogenů přijímá člověk s potravou, rozhodují v první řadě tradiční národní zvyky a kuchyně. Většina asijské populace konzumuje 20–50 mg isoflavonů za den, zatímco příjem v USA činí pouze 1–3 mg denně podobně jako ve Finsku (9). V Nizozemsku je průměrná denní dávka isoflavonů 0,14 mg a v Itálii 0,17 mg, což jsou hodnoty, které vzhledem k našim národním stravovacím zvykům pravděpodobně v České republice ani nedosahujeme (2). Různá dietní expozice isoflavony se odrazí v jejich různé koncentraci v lidské plazmě. Tak plazma Asiátů obsahuje v průměru 1 µM koncentraci isoflavonů, zatímco u Evropanů a obyvatel severní Ameriky je koncentrace nižší než 0,07 µM a v plazmě vegetariánů je průměrně 0,4 µM hladina isoflavonů a 0,8 µM koncentrace lignanů. Důležitým a stále populárnějším zdrojem fytoestrogenů jsou potravinové doplňky, které jsou velmi často doporučovány jako vhodná alter-

Obrázek 1. Struktura vybraných fytoestrogenů kamferolu (flavon), genisteinu (isoflavon), kumestrolu (kumestan), enterolaktanu (lignan) a resveratrolu (stilben) v porovnání se strukturou estradiolu (přirozený estrogen), tamoxifenu (syntetický antiestrogen) a ipriflavonu (syntetický isoflavon).



nativa k substituční hormonální léčbě (HST) žen, které buď HST využívat nemohou, nebo ji využívají prostě nechtějí a raději se obracejí k přírodním látkám. Podle průzkumu 435 gynekologů v USA a Izraeli 92% z nich rutinně nabízí HST léčbu svým pacientkám (7). Alternativní léčba fytoestrogeny nebo v kombinaci s HST je podle této studie nabízena 57,5% lékařů. Pro výrobce potravinových doplňků tyto okolnosti samozřejmě představují vítanou příležitost, jak zlepšit svoji ekonomickou bilanci a současně vyjít vstříc nárokům široké veřejnosti. Podle údajů z roku 2002 vzrostl v USA prodej potravinových doplňků na bázi sóji na 116% ve srovnání s rokem 1999. V odborné komunitě jsou názory na účinnost takové alternativní léčby spíše opatrné. Odborníci upozorňují na to, že se vlastně ani neví, jaká látka je tou vlastní účinnou složkou, že prozatím chybí standardizace preparátů a že díky velké individuální variabilitě metabolismu fytoestrogenů se mohou projevovat i jejich negativní účinky. Nejčastěji se vedou diskuze o tom, jaká má vlastně být doporučovaná dávka a v jakém časovém rozmezí. Na druhou stranu ani lékaři nemají často jasno v tom, zda konzumaci fytoestrogenů pacientům a zájemcům doporučovat nebo ne. Pravdou je, že potrava s obsahem fytoestrogenů se konzumuje po staletí bez patrného negativního vlivu na zdraví. Zatím zcela výjimečná je jedna práce uvádějící případ 39leté ženy s endometriálním karcinomem, u které fytoestrogenový potravinový doplněk patrně způsobil zhoršení zdravotního stavu (5). Nově se objevila možná souvislost mezi rakovinou štítné žlázy a příjmem fytoestrogenů v potravinách, jak dokládá

dotazníková studie 608 žen s tímto onemocněním a 558 zdravých žen všech etnik a různého věku v San Francisku (4).

Účinek fytoestrogenů na symptomy menopauzy a karcinom prsu

Společnou vlastností fytoestrogenů je jejich afinita k endogenním estrogenovým receptorům, která je ve srovnání s afinitou estradiolu asi 1000krát slabší, ovšem fytoestrogeny mohou být přítomny v těle v koncentracích i 100krát vyšších než endogenní estrogény. Zatímco afinita estradiolu k oběma subtypům estrogenových receptorů (ER), klasickému ER α a později objevenému ER β , je srovnatelná, u fytoestrogenů záleží na jejich chemické struktuře. Tak např. genistein má k receptoru ER β 30krát vyšší afinitu než k receptoru ER α , zatímco afinita kumestrolu je jen 2–7krát vyšší a resveratrol má k oběma subtypům afinitu podobnou (19). Vedle estrogenního efektu vykazují fytoestrogeny i účinky antiestrogenní, a to v závislosti na řadě faktorů, jako je jejich koncentrace, koncentrace endogenních estrogenů, typ receptoru a dále na individuálních charakteristikách subjektů např. pohlaví, věk, zdravotní stav atd. Rovněž mohou ovlivňovat aktivitu řady důležitých enzymů, jako je aromatáza (syntéza estrogenů), DNA-topoisomérázy (růst buněk, replikace DNA) nebo NADPH-chinonreduktáza (ochrana proti účinkům volných radikálů), zasahovat do transportu vápníku či oxidace lipidů nebo působit jako antioxidanty.

Výsledky studií zaměřených na potvrzení či vyvrácení předpokladu, že fytoestrogeny omezují nepří-

znivé projevy menopauzy, zejména počet návalů, jsou značně kontroverzní. Aby pokusy s dobrovolnicemi byly vedeny za srovnatelných podmínek, doporučuje americká komise pro potraviny a léčiva standardní postup, který obsahuje požadavek, že dvojité slepý pokus musí trvat nejméně tři měsíce, musí mít kontrolu s podáváním placeba a musí být zahrnuto více než 60 žen se středním až vyšším počtem návalů týdně (1).

Od roku 2000 byly publikovány výsledky nejméně 15 studií, z nichž pouze tři uvádějí pozitivní vliv fytoestrogenů na snížení počtu návalů. Denní dávky isoflavonů ve všech pracích se pohybovaly v rozmezí 50–118 mg po dobu 3–6 měsíců. V několika případech je možné označit studie za špatně postavené ať již pro malý počet subjektů, nízký počet návalů či z jiného důvodu. Příkladem může být sledování skupiny 177 žen po dobu jednoho měsíce, které nepřineslo kladný výsledek. Ve skupině dobrovolnic mělo 50% žen nízký počet návalů (4–6 za den) a 70% bylo současně léčeno tamoxifenem po prodělané rakovině prsu (13). Dlouhodobé sledování 1 581 žen ve dvojité slepém pokusu neprokázalo podstatný vliv sojových isoflavonů na snížení počtu návalů a autoři upozorňují, že právě u žen s prodělaným karcinomem prsu léčených tamoxifenem představují isoflavony rizikový faktor (8). Důležitým závěrem pokusu s 96 zdravými ženami, kterým byla týden podávána denní dávka 135 mg isoflavonů a sledovány byly 3 měsíce, je, že symptomy menopauzy byly sníženy jen u té části žen, které prokazatelně metabolizovaly isoflavony na equol (6).

Přes velký počet prací neexistuje do dnešního dne jednoznačně prokázaný pozitivní vliv fytoestrogenů na potlačení negativních projevů menopauzy. Bohužel u podobných klinických studií se vždy projevuje velmi silný placebo efekt, který vyhodnocení účinku sledované látky znesnadňuje.

Při hodnocení vlivu fytoestrogenů na nádorová onemocnění žen je nutno od sebe oddělit případy, kdy fytoestrogeny jsou užívány zdravými ženami a mají mít spíše protektivní účinek, a nebo jsou podávány ženám, které již onemocněly a jsou po chirurgickém zákroku a následné chemoterapii. V posledních dvou letech se začaly objevovat vedle původních článků i přehledové články, které kriticky hodnotí dosavadní studie.

Skupina 58 049 postmenopauzálních francouzských žen byla sledována v průměru 7,7 let a za tuto dobu bylo ve skupině diagnostikováno 1 469 případů rakoviny prsu. Vysoký obsah lignanů v potravě měl protektivní vliv proti vzniku ER-pozitivních a PR-pozitivních nádorů prsu (17). Naproti tomu ve skupině 45 448 švédských žen, kde bylo po 13 letech diagnostikováno 1 014 případů nádoru prsu, nebyla nalezena žádná souvislost mezi konzumovaným množstvím lignanů a isoflavonů a pravděpodobností vzniku ra-

koviny. Pokud ženy konzumovaly kumestrol, pravděpodobnost vzniku ER-negativních a PR-negativních karcinomů byla snížena (3). Žádný významný vztah mezi konzumací isoflavonů v potravě a rizikem vzniku nádorového onemocnění nebyl prokázán studií zahrnující 37 643 britských žen sledovaných 7,4 let (18).

Tyto tři příklady rozsáhlých epidemiologických studií, které vycházely z obsahu fytoestrogenů v potravinách zjištěných pomocí dotazníků a vedly ke kontroverzním výsledkům, dobře ilustrují současný nejednotný názor na vliv fytoestrogenů na riziko vzniku či na průběh nádorového onemocnění. Proto se v literatuře začaly ve větší míře objevovat referátové články, ve kterých se autoři snaží porovnat výsledky dosavadních klinických a epidemiologických dat a získat z nich argumenty pro nebo proti konzumaci fytoestrogenů. Analýza více než 100 klinických a epidemiologických studií realizovaných do roku 2007 naznačuje (10), že expozice isoflavony na úrovni odpovídající tradičnímu příjmu v asijských zemích nemá pravděpodobně negativní vliv na karcinom prsu, zatímco některé pokusy *in vitro* a *in vivo* na myších naznačují, že isoflavony mohou stimulovat růst již existujících nádorů prsu. K podobnému závěru došli autoři i další srovnávací studie (16), kteří ovšem svoje stanovisko formulují velice opatrně v tom smyslu, že není vhodné běžně doporučovat sóju nebo červený jetel jako zdroj isoflavonů pro prevenci karcinomu prsu. Trochu konkrétnější údaje byly uveřejněny v metaanalýze osmi studií, jejichž porovnáním bylo zjištěno, že v populaci asijských žen je nejvyšší riziko vzniku rakoviny prsu spojeno s nízkou konzumací isoflavonů sóji (< 5 mg/den), střední riziko pak s denní dávkou 10 mg a nejnižší riziko bylo nalezeno pro konzumaci více než 20 mg/den. Naproti tomu studie žen západní civilizace nenaznačují žádný vztah mezi rizikem vzniku rakoviny prsu a velmi nízkou denní dávkou isoflavonů (0,15–0,8 mg) (20).

Závěr

Ačkoliv nejsou závěry vědeckých studií o vlivu fytoestrogenů na lidské zdraví zcela jednoznačně pozitivní, ve prospěch jejich zvýšené konzumace mluví to, že jsou hlavní součástí jídelníčku asijských populací po celé věky bez markantních negativních zdravotních důsledků. Bohužel sója podobně jako rýže obsahuje látky chelatující vápník, zinek nebo měď, proto by konzumenti diety s vysokým obsahem sóji měli užívat

minerální potravinové doplňky. Z tohoto pohledu je výhodnější používat izolovanou sójovou bílkovinu, která ale obsahuje isoflavony ve formě glykosidů a navíc jejich obsah může velice kolísat. V literatuře se rovněž objevilo varování před různými rostlinnými preparáty, které mají zvětšovat poprsí a které obsahují nedefinované množství fytoestrogenů.

Výše uvedené nevýhody nemá konzumace potravinových doplňků obsahujících některé ze čtyř základních isoflavonů (daidzein, genistein, biochanin A nebo formononetin) s denní dávkou na úrovni průměrného příjmu isoflavonů v Japonsku. Potenciální konzument isoflavonového preparátu by měl konzultovat jeho užívání s lékařem, i když názory jednotlivých lékařů mohou být různé. Obecná doporučení by mohla být formulována asi takto:

- těhotné a kojící ženy, ženy i muži, u nichž je zvýšené riziko vzniku nádorového onemocnění spojeného s endokrinním systémem, nebo ti,

kteří se již na tato nádorová onemocnění léčí, by neměli konzumovat isoflavonové potravinové doplňky,

- konzumace isoflavonů by neměla být doporučována seniorům, neboť není známo, jak mohou isoflavony interagovat s léky běžně seniory užívanými, jako jsou léky na snížení krevního tlaku, cholesterolu či proti cukrovce,
- potenciální konzumenti by neměli být motivováni k vysokým dávkám isoflavonů a k jejich dlouhodobému a nepřerušovanému požívání,
- přednost by měla být dána čistému přípravku isoflavonů pouze s přídatnými látkami bez dalších aktivních složek.

prof. Ing. Jitka Moravcová, CSc.

Ústav chemie přírodních látek VŠCHT

Technická 5, 166 28 Praha 6

e-mail: Jitka.Moravcova@vscht.cz

Literatura

1. Albertazzi P, Purdie D. The nature and utility of the phytoestrogens: a review of the evidence. *Maturitas* 2002; 42: 173–185.
2. Bertoli S, Spadafranca A, Ravelli L, Foti P, Erba D, Testolin G, Battezzati A. Pilot study to assess isoflavone intake in middle-aged Italian subjects. *Int. J. Biomed. Sci.* 2008; 4(1): 44–51.
3. Hedelin M, Lof M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen and progesterone receptor negative breast tumor in Swedish women. *J. Nutr.* 2008; 138 (5): 938–945.
4. Horn-Ross PL, Hoggatt KJ, Lee MM. Phytoestrogens and thyroid cancer risk: The San Francisco bay area thyroid cancer study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2002; 11 (1): 43–49.
5. Johnson EB, Muto GM, Yanushpolsky EH, Mutter GL. Phytoestrogen supplementation and endometrial cancer. *Obstet. Gynecol.* 2001; 98 (5): 947–950.
6. Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *Int. J. Gynecol. Obst.* 2008; 102 (1): 44–49.
7. Kaplan B, Aschkenazi-Steinberg S, Yoge Y, Nahum R, Suzlkes J, Phisher M. Gynecologists' trends and attitudes toward prescribing hormone replacement therapy during menopause. *Menopause* 2002; 9: 354–359.
8. Loprinzi CL, Barton BL, Sloan JA, Novotny PJ, Dakhil SR, Verdirame JD, Knutson WH, Kelaghan J, Christensen B. Mayo clinic and north central cancer treatment group flash studies: a 20-year experience. *Menopause* 2008; 15 (4): 655–660.
9. Mazur W, Adlercreutz H. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. *Nutrition* 2000; 16 (7-8): 654–658.
10. Messina MJ, Wood CE. Soy isoflavones, estrogen therapy, and breast cancer risk: analysis and commentary. *Nutr. J.* 2008; 7: 17. doi: 10.1186/1475-2891-7-17.
11. Moravcová J, Kleinová T. Fytoestrogeny ve výživě – přinášejí užitek nebo riziko? *Chem. Listy* 2002; 96: 282–289.
12. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary – geographic correlations. *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 1989; 25: 1917–1925.
13. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, LaVasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A north central cancer treatment group trial. *J. Clin. Oncol.* 2000; 18 (5): 1068–1074.
14. Slanina J. Biologická a farmakologická aktivita lignanů. *Chem. Listy* 2000; 94 (2): 111–116.
15. Slanina J, Táborská E. Příjem, biologická dostupnost a metabolismus rostlinných polyfenolů u člověka. *Chem. Listy* 2004; 98: 239–245.
16. Tomar RS, Shiao R. Early life and adult exposure to isoflavones and breast cancer risk. *J. Environ. Sci. Health Part C*. 2008; 26 (2): 113–173.
17. Touillaud MS, Thiebaut ACM, Fournier A, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J. Natl. Cancer Inst.* 2007; 99 (6): 475–486.
18. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 705–710.
19. Whitten PL, Patisaul BH. Cross-species and interassay comparisons of phytoestrogen action. *Environ. Health Perspect.* 2001; 109 (1): 5–20.
20. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *British J. Cancer* 2008; 98 (1): 9–14.