

FYTOESTROGENY

MUDr. Marie Vrzáňová¹, MUDr. Jana Heresová, CSc.^{2,3}

¹Interní klinika 2. LF UK a FN Motol, Praha

²Endokrinologický ústav, Praha

³Klinika nukleární medicíny a endokrinologie 2. LF UK a FN Motol, Praha

Fytoestrogeny (FE) jsou přirozené aktivní látky obsažené v rostlinách, u vyšších živočichů a u člověka jsou charakterizovány afinitou k estrogenímu receptoru (ER). Chemickou strukturou jsou fytoestrogeny vzdálené estrogenům, společným rysem je fenolové jádro v molekule, které umožňuje vazbu na ER s následnou metabolickou aktivitou a vylučováním podobně jako endogenní estrogeny. Nejznámější skupinou fytoestrogenů jsou izoflavony, kumestany, flavony, lignany a další, liší se svými estrogeními vlastnostmi. Rizika hormonální substituční léčby u žen v klimakteriu jsou prokazatelná, FE vytváří možnosti alternativní léčby u žen, které estrogeny nemohou užívat.

Klíčová slova: fytoestrogeny, izoflavony, estrogeny, menopauza.

PHYTOESTROGENS

Phytoestrogens are natural active substances to be found in plants, in more developed animals and in humans they are characterized by affinity to estrogen receptor. Phytoestrogens differ from estrogens by their chemical structure, but their phenolic nucleus in molecule is the same as in estrogens enabling bonding to estrogen receptor with consequent metabolic activity and excretion like in endogenous estrogens. The most well known group of phytoestrogens are isoflavons, cumestans, flavons, lignans etc, they vary by their estrogenous qualities.

Risks of hormone replacement therapy have been determined, therefore phytoestrogens represent alternative means of treatment in women, who can not tolerate estrogen therapy due to various reasons.

Key words: phytoestrogens, isoflavons, estrogens, menopause.

Úvod

FE a především izoflavony představují skupinu vysoce účinných rostlinných látek, které jsou slibnou alternativou k hormonální substituční terapii (HST) estrogeny. V r. 2003 byla do seznamu známých karcinogenů americkým Department of Health and Human Services zařazena skupina steroidních estrogenů (nepokouší se hodnotit možný prospěch při užívání těchto látek), jejich užití při HST, jako kontraceptiva i jako složky hormonálních přípravků. Možné spojení se zvýšením rizika vzniku karcinomu estrogen-dependentních tkání, stejně jako zvýšený výskyt cévních komplikací při léčbě kombinované HST, je pravděpodobné, ukazují na něj výsledky studií HERS, ERA i WHI. Smyslem uveřejněných dat v těchto materiálech je snaha o zvýšení informovanosti o možných škodlivinách a hledání prevence při rozšířeném užívání estrogenů. Pozornost různých studií se v poslední době věnuje hledání cest alternativní léčby k HST, zejména slibné se ukazují výsledky léčby tzv. selektivními estrogeními modulátory (SERM). Afinita těchto aktivních chemikálií k ER je nižší nežli afinita endogenních estrogenů, ale specifické tkáňové ovlivnění například metabolismu kosti, cholesterolu, vazomotorické aktivity apod. byla prokázána. Využití tamoxifenu nebo raloxifenu ze skupiny SERM je dnes rozšířené. Podobně se chovají i fytoestrogeny, proto se řada studií zabývá průkazem těchto vlastností. Klinická pozorování vycházejí z poznání, že v řadě asijských zemí, kde je strava bohatá na sóju (izoflavony), nemají ženy rozvinuté klimakterické obtíže jako u evropské a americké populace. Pozorování, že samice zvířat žijící v zajetí a krmená sójou nemohou zabřeznout, že ovce pasoucí se na určitém druhu červeného jelece jsou neplod-

né, vedly k úvaze, že vysoký obsah FE v těchto rostlinách působí u vyšších živočichů jako endogenní estrogeny.

Funkce FE u rostlin je odlišná od úlohy estrogenů u živočichů. Netýká se funkce rozmnožovací, ale u rostlin plní funkci ochrannou a obrannou. Posilují imunitu rostliny, mají antioxidační vlastnosti, chrání rostlinu před patogeny – mají vlastnosti antiparazitární, antivirové, antibakteriální a fungistatické. Brání tvorbě nových cév (angiogenezi), což je vlastnost důležitá v boji se zhoubnými nádory.

Zdroje fytoestrogenů

Nejznámější skupinou FE jsou izoflavony. Je jich známo asi přes 1 000, jsou obsaženy zejména v luštěninách (hrách, čočka, fazole), v sóje, bobech, jeteli a vojtěšce. Nejvíce estrogeních vlastností mají ganistein, diadzein, biochenin. Působí jako stresové látky v ochraně proti útoku bakterií, plísní, parazitů, reagují na klimatické trauma. Flavony jsou převážně pigmenty v semenech a plodech žluté barvy, jejich estrogení vlastnosti jsou slabé. Kumestany jsou silněji estrogeně působící látky nežli izoflavony. Jsou obsaženy v mladých luštěninách, mohutným zdrojem je červený jetel. Další, méně významné deriváty FE, jsou v rýži, mrkvi, různých semenech, brokolici, žampionech, česneku, kávě a čaji. Obsah izoflavonů v rostlinách a jejich částech je závislý na půdních a klimatických podmínkách, stáří rostliny aj.

Chemická struktura a biogeneze je odlišná od endogenních estrogenů. Společným znakem je fenolové jádro v molekule, které propůjčuje estrogení vlastnosti FE, umožňuje jejich vazbu na estrogení receptor (ER). Tak jako přirozené estrogeny se FE vstřebávají střevem, podléhají enterohepatálnímu cyklu, konjugují se s kyselinou glukuronovou

a sírovou, konjugáty jsou vylučovány do moči a žluči, kde podléhají enterohepatální cirkulaci.

Hormonální účinky

V jádre buněk cílových tkání se váží FE na estrogenní receptor, regulují expresi genů, jejich doba retence v jádře buněk je však krátká. ER má dvě izoformy (alfa a beta). Afinita k β -ER je asi $5 \times$ vyšší. β -ER je převážně v kostech, plicích, prostatě, močovém měchýři, kůži, mozku. FE mohou tedy působit spolu s estrogyeny na kostní tkáň. V mozku a hypofýze snižují hladinu gonadotropinů (více ovlivňují FSH nežli LH). Tímto mechanismem mohou ovlivnit změny nálady, spánek, deprese, ale i cévní změny, mírnit návaly pocení a příznaky z nedostatku estrogenu. Nepůsobí téměř na mléčnou žlázu a na dělohu, které obsahují převážně α -ER. Spolu s estrogyeny se FE chovají jako agonisté, při vysokých dávkách mohou působit i jako antagonisté. Při estrogenním deficitu působí jako slabé estrogyeny.

Ovlivnění plodnosti

V r. 1946 poprvé prokázal existenci fytoestrogenů Ben-netzen v souvislosti s neplodností ovci pasoucích se na určitých pastvinách jako tzv. „jetelovou nemoc“ (clover disease). FE v potravě obohacené sójovými proteiny byly příčinou neplodnosti zvířat chovaných v zoologických zahradách. Nejsou však známy nežádoucí vlivy na plodnost populací konzumujících tradičně soju bohatou na FE.

Orgánové účinky FE

Fytoestrogenní aktivita izoflavonoidů (ganistein, diadzein, kumetrol) je asi $10\,000 \times$ menší nežli účinek estradiolu. Děloha obsahuje převážně α -ER, ke kterému mají FE menší vazbu. U žen v menopauze nebylo při podávání izoflavonů pozorováno žádné nepravidelné krvácení. Ultrazvukové vyšetření neprokázalo změnu v děložní sliznici ani po 6měsíčním podávání, výška děložní sliznice po tomto období odpovídala atrofii (výška 3 mm). Proliferační efekt na sliznici dělohy nebyl prokázán. Mléčná žláza patří rovněž k orgánům s vyšším obsahem α -ER. Podávání izoflavonů nevedlo u sledovaných žen k mastodynii, ani vyšší výskyt neoplazií prsu nebyl jednoznačně potvrzen. Estrogyeny ovlivňují významně kůži a její adnexa. Působí přísun tuků do kůže, zabraňují vysychání, zvyšují tvorbu kolagenních a elastických fibril. V klimakteriu pokles estrogenu působí vysychání, zblednutí, při ztenčení kůže je vyšší dráždění nervových zakončení, zvyšuje se citlivost. Objevují se pigmentové skvrny, cévy se rozšiřují, vznikají křečové žíly.

Izoflavony zřetelně zlepšují prokrvení a nárůst tloušťky kůže, zvýšením tvorby hyaluronové kyseliny výrazně zlepšují hydrataci pokožky, zvyšují tvorbu kolagenních i elastických vláken. Pozitivní vliv je i na růst vlasů. Klimakterium je provázeno řadou nepříjemných příznaků. Časté jsou bolesti kloubů, plíživě nastupuje úbytek kostní hmoty, cévní komplikace, změna metabolismu mozkové tkáně s rizikem vývoje Alzheimerovy choroby, zvyšuje se riziko vzniku neoplazií.

U žen v Asii se tyto změny postupujícího věku objevují daleko méně. Roli pravděpodobně hraje skladba potravy, která je v těchto zemích tradičně bohatá na sójové produkty obsahující izoflavony.

Metabolické účinky v organismu

Fytoestrogeny při dlouhodobém užívání mohou spolu-působit na cílové tkáni s živočišnými estrogyeny, ale mohou být i antagonisty, pokud vazbou na ER blokují účinek endogenních estrogenu. Působení FE je výraznější u žen v menopauze, kde chybí působení „silných“ estrogenu, které mají vyšší afinitu k ER. Významnou vlastností izoflavonů je

účinek na játra, kde zvyšují tvorbu SHBG (sex hormon binding globulin). Tyto globuliny potom v krvi silně váží estrogény, ale i androgeny, tím snižují jejich biologickou dostupnost v tkáních. FE mohou ovlivňovat hormonální hladiny prostřednictvím enzymů. Inhibicí aromatáz v cílové tkáni limitují lokální konverzi prekurzorů na estrogény. Působí i na další enzymy ve steroidní kaskádě: na 17 β -hydroxysteroidní dehydrogenázu (17HSD) a 5 α -reduktázu, enzym ovlivňující místní konverzi testosteronu na aktivní dihydrotestosteron. Inhibicí aktivity specifických tyrozinkináz, enzymů nezbytných pro zprostředkování účinku růstových faktorů (IGF, EGF, inzulin), mohou být FE chápány jako látka protinádorová. Při nádorovém růstu je novotvorba cév nutným procesem k výživě rostoucího nádoru. Růstové faktory produkované samotnými nádory tento proces podporují. Izoflavony naopak neovaskularizaci inhibují. U zvířat byla provedena pozorování, že obsah sóji v potravě omezil výskyt nádorů střeva, jater, prostaty, žaludku a kůže. Tato pozorování nelze přenést jednoznačně do humánní medicíny. Předpokládá se však preventivní vliv na spontánní výskyt těchto nádorů.

Menopauza

Menopauza je definitivní ukončení menstruace u žen. V tomto období klesá produkce ovariálních hormonů. Objevují se známky estrogenního deficitu. Klimakterium nastupuje zpravidla mezi 45.–55. rokem věku ženy. V *časném klimakteriu* je nedostek estrogenů provázen především vazomotorickými a psychickými příznaky. Tyto obtíže jsou většinou přechodné, trvají zhruba 1–2 roky. Trpí jimi asi 80 % žen. Deficit estrogenů má vliv na funkci, řízení a strukturu mnoha orgánů. Souhrně jsou tyto změny nazývány „výpadovými jevy“.

Patří k nim:

- návaly pocení, bušení srdce
- poruchy spánku
- bolesti kloubů
- suchost pokožky, padání vlasů
- zvýšená nervozita
- lítostivost
- porucha koncentrace, rozhodování
- celkový pocit únavy, pocit stárnutí.

Cévní změny v menopauze

Dlouhodobý nedostatek estrogenů vede k *progresi aterosklerózy*, k nárůstu *kardiovaskulárních chorob*: ischemické choroby srdeční (ICHS) a cévních mozkových příhod (CMP). *Pozdní menopauza* s metabolickým estrogen-deficitem syndromem je charakterizovaná poruchami tvorby lipidového. Diabetes mellitus provázený sekundární dyslipidemií, obezita viscerálního typu, arteriální hypertenze jsou významnými rizikovými faktory kardiovaskulárních chorob. Navíc kouření, nedostatek pohybu a ztráta sociálního zajištění ve stáří mohou ovlivňovat kardiovaskulární mortalitu.

Kostní metabolismus

V produktivním věku je remodelace kosti vyrovnaná. V postmenopauze aktivací osteoresorpčních cytoki-

nů (IL-1, IL-6, IL 11, TNF) převažuje osteoresorpce nad osteosyntézou, snižuje se využitelnost vápníku, tvorba 1,25 hydrovitaminu D klesá, a tím se snižuje využití vápníku. Kost se postupně demineralizuje, vzniká *osteopenie* a *postmenopauzální osteoporóza* s rizikem atraumatických zlomenin. Osteoporóza je velkým civilizačním problémem současnosti, v ČR trpí osteoporózou každá třetí žena starší 55 let.

Jak léčit ženy v klimakteriu?

Aktivní přístup žen – úprava životosprávy, změna životního stylu, odstraňování rizikových faktorů, jako je kouření, více pohybu a zdravá všestranná výživa pomáhá mnoha ženám prožít klimakterium bez větších obtíží. *Medikamentózní léčbu* by měly využít ženy s výraznými obtížemi. Standardním postupem je zavedení *hormonální substituční léčby* (HST). Studie prováděné ke zhodnocení účinků HST ukazují výrazné zlepšení stavu kůže, kožních adnex, sliznic, zpomalení nástupu kostních i cévních změn. Ne tak optimistické jsou závěry studií zaměřené na sledování vlivu kombinované HST na kardiovaskulární systém a na výskyt estrogen-dependentních nádorů při dlouhodobém užívání hormonálních přípravků. Ačkoliv se předpokládá příznivý vliv estrogenů na vývoj aterosklerózy, estrogény pozitivně působí na cévní průsvit a lipidové spektrum, studie HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study) a studie ERA (Estrogen Replacement and Atherosclerosis) uveřejněné v r. 2002 v odborném tisku ukazují nejednoznačné výsledky v prevenci cévních onemocnění u žen s pozitivní kardiální anamnézou. V obou randomizovaných a placebem kontrolovaných studiích došlo v prvních dvou letech ke statisticky významnému zvýšení koronárních příhod a u první sledované skupiny (HERS) se zvýšilo procento tromboembolií. Ani výsledek studie WHI (Women's Health Initiative), kdy HST užívaly ženy bez prokazatelného onemocnění srdce, nesplnil očekávání. Závěry studie ukázaly vyšší rizika jak ve zvýšení koronárních příhod a cévních mozkových příhod (CMP), při dlouhodobém užívání i zvýšení rizika vzniku karcinomu prsu (při užívání kombinované HST nad pět let), globální index ukázal převahu rizika nad prospěšností léčby (snížení procenta zlomenin). Obecně tedy platí, že HST nelze předepisovat každé ženě. Je nutný individuální přístup s přísným respektováním indikací a kontraindikací léčby.

Obecně platné kontraindikace podávání estrogení substituční léčby jsou:

- trombembolická nemoc (TEN)
- ICHS, IM, cévní mozková příhoda
- diabetes mellitus se závažnými orgánovými komplikacemi
- dekompenzovaná hypertenze
- aktivní jaterní onemocnění
- nádory jater
- prokázaná cholelitiáza (žlučové kameny)
- karcinom prsu
- nepravidelné krvácení z dělohy z neznámé příčiny a další.

Alternativou pro ženy, které nemohou nebo nechtějí estrogenerny užívat, jsou zejména v léčbě osteoporózy využívány látky, které ovlivňují jen část estrogenního receptoru (β -ER) – tzv. selektivní modulatory estrogenních receptorů (SERM). Cílem léčby je zlepšení metabolismu kostí, zlepšení lipidového spektra, a tím, že tyto látky neovlivňují α -ER snižují rizika vzniku karcinomu prsu a dělohy.

Pro rozšíření možností substituční léčby jsou vyhledávány další látky, které by uvedená rizika nezvyšovala a svým účinkem by nahradila klasické estrogenerny HST. Naděje jsou vkládány do izoflavonů – rostlinných estrogenů. Uplatňují se jako agonisté zejména v situacích, kdy vlastní endogenní sekrece estrogenů klesá.

Výzkumy v populaci asijských žen (Japonsko, Čína, Malajsie), kde je sója přirozenou součástí potravy, ukázaly, že tyto ženy mají méně klimakterických obtíží a mají menší riziko osteoporózy nežli evropské a severoamerické ženy. Vysoká spotřeba sóji (až 250 mg /pro die) snižuje riziko vzniku nádorů zažívacího traktu a plic. U žen, které konzumují ve větší míře sóju, je objektivně nižší výskyt nádorů prsu i dělohy a nádory jsou méně invazivní. *Inhibiční účinek fytoestrogenů na nádorový růst* vyplývá z řady epidemiologických studií, pozorování účinků u zvířat i v experimentu.

Sójový výtažek ganistein v experimentální studii zvyšoval hladinu kalcia v pokusném médiu, zvýšil aktivitu enzymu alkalické fosfatázy, který se účastní remodelace kostí a ve vyšší koncentraci inhiboval resorpci kosti slepičími osteoklasty. Toto pozorování je důležité, protože ukazuje možné zařazení izoflavonů do skupiny látek používaných k prevenci osteoporózy u žen v menopauze bez závažných rizik, jaké přináší podávání estrogenů.

Fytoestrogeny zlepšují kognitivní funkce jako učení, krátkodobou paměť a pozornost. Mají vliv na aktivaci senzomotorických funkcí, jako je jemný hmat, sluch, čich, motorická aktivita. Vliv izoflavonů, podobně jako estrogenů, může přímo souviset s účinkem na regulaci růstového faktoru neuronálních dendritů. Předpokládá se při dlouhodobém užívání prevence vzniku Alzheimerovy choroby, nebo alespoň na oddálení manifestace příznaků, jako jsou změny nálady, anxieta, únavnost, ztráta libida. Libido je ovlivněno jak emoč-

ními vlivy a vlivy prostředí, tak hormonálními hladinami. Pětačtyřicet procent žen si stěžuje na sexuální dysfunkci s nástupem menopauzy. Flavonoidy jsou významnou součástí antioxidantního systému zabraňují peroxidaci lipidů (snižují hladinu LDL cholesterolu inhibicí oxidace LDL proteinu). Ganistein má přímý vazodilatační a antiagregační účinek.

Závěr

Cílem péče o ženy v klimakteriu je zmírnění psychických a fyzických obtíží v časně fázi menopauzy a zabránění rychlého rozvoje tkáňových změn s dlouhodobými následky vlivem estrogenního deficitu. Délka života žen se zvyšuje, poslední třetinu života žena stráví v postmenopauzálním období. Proto je důležité tento čas strávit kvalitně. Ženám, které mají relativní kontraindikaci užívání estrogenů substituční léčby, nebo ji nechtějí užívat, přináší *přírodní nesteroidní izoflavony alternativu v léčbě klimakterických obtíží*. Zejména návaly, pocení, nespavost, ale i pocit únavy se během několika týdnů mohou částečně zlepšit či zcela odeznít. Izoflavony představují skupinu vysoce aktivních rostlinných látek, xenobiotik, která nabízí méně rizik s dobrými výsledky a příznivým ovlivněním zdravotního stavu. Klinické i laboratorní výsledky prokázaly, že podávání fytochemikálií přispívá k prevenci chorob majících svůj původ v oxidačním poškození biologických struktur (ateroskleróza, kardiovaskulární onemocnění), v prevenci osteoporózy, upravuje stav kůže, sliznic, brání zvýšenému vypadávání vlasů. Při dlouhodobém podávání zlepšuje psychickou stabilitu ženy a pomáhá zlepšit menopauzální příznaky.

Flavonoidy jednoznačně vykazují významnou steroidní hormonální aktivitu, současně mají účinek v modifikování rizika vzniku karcinomu a v prevenci nádorového bujení obecně inhibicí neovaskularizace a proliferace tumorózních buněk, ovlivněním enzymové aktivity a metabolismu DNA. Epidemiologické studie prokázaly významné snížení estrogen-dependentní tumorů, osteoporózy i kardiovaskulárních onemocnění u populací tradičně konzumujících vysoké dávky flavonoidů (Asie). Multiorgánové působení fytoestrogenů je velkým příslibem pro jejich využití v humaní medicíně.

Literatura

1. Barnes S. The chemopreventive properties of soy isoflavonoids in animal models of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1997; 46 (2-3): 169–179.
2. Grady D, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy JAMA 2002; 288 (7): 49–57.
3. Herrington DM, Reboussin DM, Klein KP, et al. The estrogen replacement and atherosclerosis (ERA) study – study design and baseline characteristics of the cohort. *Control Clin Trials* 2000; 21 (3): 257–285.
4. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. The heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) research group. *JAMA* 1998; 280 (7): 605–613.
5. Chi-Ling Chen, Weis NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002; 287 (6): 734–737.
6. Liggins J, Bluck IJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Daidzein and genistein contents of vegetables. *Br J Nutr* 2000; 84 (5): 717–725.
7. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and premenopausal hysterectomy in follow-up study of Japanese women. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55 (9): 773–777.
8. Strnad P. Závěrečná zpráva půlroční studie pro firmu Biovit impex Co. s přípravkem Swis Herbal Remedies Ltd., Kanada- SwisEstrovone 75 mg 2001. Gynéologicko – porodnická klinika FN Motol, Praha.
9. Stárka L, et al. Aktuální endokrinologie. Maxdorf 1999: 738: (Fytoestrogeny 189–198).
10. Šormová I. Fytoestrogeny v léčbě klimakterického syndromu. *Klimakterická medicína* 2003; 1,8: 6–8.
11. Wang C, Kurzer MS. Effect of phytoestrogens on DNA synthesis in MCF-7 cells in the presence of estradiol or growth factors. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62 (1): 35–49.
12. Writing group for the Women's health initiative investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002; 288 (7): 321–333.
13. Xu X, Duncan AM, Merz BE, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on estrogen and phytoestrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 1998; 7 (12): 1101–1108.
14. Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Nutr Cancer* 1998; 31 (2): 90–100.