

Fytoestrogenní přípravky v peri- a postmenopauze

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.

Endokrinologický ústav, Praha

Přípravky rostlinného původu obsahující fytoestrogeny ze sóji, červeného jetele nebo ploštičníku jsou často doporučovány ženám s menopauzálními potížemi místo hormonální náhradní terapie. Fytoestrogeny představují pestrou skupinu látek ze skupiny izoflavonů, lignanů, kumestanů a stilbenů. Jejich působení spočívá jednak ve slabé estrogení/antiestrogení účinnosti, jednak působí řadou dalších mechanismů. Očekávalo se od nich zmírňování vegetativních projevů přechodu, ochrana před rozvojem osteopenie a osteoporózy, kardiovaskulárních onemocnění a karcinomem mammy. Klinické výsledky jsou většinou rozporné, již s ohledem na pestrou škálu zkoušených herbálních látek, jejich možnou transformaci na účinnější produkty střevní flórou, na rozdílnost sledovaných pacientů a použitých metod. Podávání přípravků obsahujících fytoestrogeny sice není podpořeno medicínou důkazů, ale s ohledem na jejich značnou bezpečnost a příznivý účinek na příznaky klimakteria mírně přesahující placebo-efekt je jen neplnohodnotnou, ale přece jen možnou náhradou HST tam, kde tato terapie není pacientkami přijímána nebo je kontraindikována.

Klíčová slova: fytoestrogeny, menopauza, kost, kardiovaskulární onemocnění, karcinom mammy.

Phytoestrogens containing drugs and peri- and postmenopause

Drugs containing compounds of herbal origin from soy, red clover or black cohosh are often used by women with menopausal symptoms instead of hormonal replacement therapy. Phytoestrogens are presenting by compounds derived from isoflavones, lignans, coumestans and stilbens and exert effects based either on a weak estrogenic/antiestrogenic activity and/or on a series of other mechanisms. It was assumed that they could ameliorate disturbances of menopausal transition, protect against osteopenia and osteoporosis, cardiovascular diseases and mammary carcinoma. However, clinical studies report conflicting data regarding the beneficial or adverse effects of phytoestrogens depending on variety of herbal compounds, their potential transformation by microbial flora in the gastrointestinal system, type of population examined and experimental conditions. Administration of drugs containing phytoestrogens is not supported by medicine of evidence, however, due to negligible adverse effects and a benefit on menopausal symptoms moderately exceeding that of placebo they represent an eventuality to HST, especially when hormonal therapy is either contradicted or not accepted by the patients.

Key words: phytoestrogens, menopause, bone, cardiovascular diseases, mammary carcinoma.

Interní Med. 2011; 13(7 a 8): 300–304

Úvod

Zatímco průměrný věk dožití se stále zvyšuje a u českých žen se pohybuje okolo 83 let, zůstává věk menopauzy na stejné úrovni kolem 50 let. Ženy proto u nás prožijí více než třetinu života v peri- a postmenopauze se všemi jejími zdravotními potížemi, počínaje výpadovými jevy, hrozící osteopenií až osteoporózou, zvýšením rizik kardiovaskulárních onemocnění na mužskou úroveň a poklesem kognitivních schopností konče.

Okolo dvou třetin žen v perimenopauze a v postmenopauze trpí výpadovými jevy, zejména návaly horka, ale také nočními poty, spánkovými poruchami nebo nedostatečnou lubrikací pochvy, a proto hledají pro tyto obtíže pomoc. Hormonální substituční terapie (HST) je jistě nejúčinnější prostředek k zlepšení uvedených potíží, ale zejména po zveřejnění výsledků Women's Health Initiative je řada žen, které mají k HST nedůvěru, i když ne zcela oprávněnou. Také mediální propagace různých

bio-přípravků vede k tomu, že až 30 % žen dává přednost rostlinným přípravkům a potravinovým doplňkům.

Fytoestrogeny

Jako fytoestrogeny jsou souborně označovány některé izoflavonové deriváty, lignany, kumestany a stilbeny, látky fenolické povahy, které mají různý stupeň estrogení aktivity. Jejich chemická povaha, výskyt a mechanismus působení jsou probrány v řadě dostupných domácích publikací (1–4) a v řadě přehledů ve světové literatuře (5–10). Tyto látky vykazují slabou estrogení aktivitu a v experimentu ovlivňují kardiovaskulární systém, tvorbu, metabolismus a biologickou aktivitu sexuálních hormonů a také proliferaci maligních buněk, jejich diferenciaci a angiogenezi (11, 12). I když základní účinnost fytoestrogenů je spojena s jejich vazbou na estrogení receptory, je třeba počítat i s dalšími mechanismy vlivu na vnitřní prostředí organismu.

Původ fytoestrogenů, jejich hlavní typy a dietní zdroje

Fytoestrogeny jsou z chemického hlediska různorodá skupina látek. Na rozdíl od estrogenů se nejedná o steroidy. Vesměs jde o produkty některé z větví metabolismu fenylpropanoidů. Tato rozsáhlá skupina biochemicky příbuzných látek je typická pro mnohobuněčné rostliny, u živočichů se nevyskytuje. Fytoestrogeny napodobují svou strukturou živočišné estrogeny a jejich společnými charakteristikami jsou přítomnost alespoň jednoho benzenového jádra (většinou dvou), relativní tuhost a plochost molekuly a dvě nebo tři hydroxylové skupiny, jejichž vzdálenost je blízká vzdálenosti mezi C3- a C17- hydroxyly v 17β-estradiolu. Rovněž molekulová hmotnost se příliš neliší od přirozených estrogenů. Největší praktický význam mají izoflavonoidy, které se hojně nacházejí v bobovitých rostlinách, dále flavonoidy, lignany, kumestany a stilbeny. K fytoestrogenovým přípravkům se často řadí i preparáty ze severoamerické léčivky *Cimicifuga*

racemosa (synonymum *Actaea racemosa*, čeled *Ranunculaceae*, český název ploštičník hroznatý, anglicky black cohosh), u které se však zdá, že jeho biologicky aktivní složka nemá estrogení účinnost a že část účinků cimicifugy může být zprostředkována mechanismy nezávislými na estrogenních receptorech, například prostřednictvím serotoninových receptorů.

Přímou estrogení nebo antiestrogení aktivitu vykazuje pouhý zlomek z celkového počtu známých izoflavonoidů. Praktický význam mají zejména genistein, daidzein a jeho metabolit S-equol, do jisté míry pak i kumestrol – estrogeně sice účinný, vyskytující se ale jen v nízkých koncentracích. Kromě nich je ovšem nezbytné jako fytoestrogeny brát do úvahy i ty látky, které jsou na estrogeně aktivní izoflavony přeměňovány až v organizmu konzumenta, ať už díky vlastnímu metabolismu nebo díky střevní mikroflóře. Jedná se hlavně o různé typy glykosidů a o methoxyderiváty (formononetin, biochanin). Střevní mikroflóra je téměř výhradním zprostředkovatelem tvorby poměrně silně účinného fytoestrogenu equolu.

Ekologická pozorování ukázala, že např. karcinom prsu, ale také perimenopauzální obtíže nebo karcinom prostaty u mužů některých asijských etnik jsou mnohem méně časté než u populací se západní kulturou (13). Potomci druhé a třetí generace Asiatů, kteří imigrovali na Západ, však mají incidenci uvedených onemocnění stejnou jako ženy hostitelské země, takže nikoli genetické předpoklady, ale životní styl, a v něm především stravovací návyky hrají hlavní roli. Asijská kuchyně mimo jiné odlišnosti od kuchyně naší se vyznačuje vysokou spotřebou sóje a sojových produktů, které jsou hlavními zdroji izoflavonoidových fytoestrogenů v dietě. V závislosti na kultivaru, stadiu zralosti a způsobu zpracování v nich může celkový obsah daidzeinu a genisteinu (včetně glykosidů) dosahovat až několika gramů na kilogram. Obsah v dalších plodinách, jež patří do lidského jídelníčku (cizrna, hrách, fazole, čočka, boby mungo, vojtěška – výhonky alfafa) je řádově nižší, avšak rovněž nezanedbatelný. Koncentráty izoflavonoidů používané jako potravní doplňky se připravují zejména ze sóji a červeného jetele, ale také z ploštičníku (*Cimicifuga*, black cohosh). Spektrum izoflavonoidů v jeteli se liší od sóji.

Lignany se nacházejí v řadě rostlin. Nejvýznamnějším zdrojem prekurzorů enterolaktonu je lněné semínko. Estrogeně aktivní flavonoid 8-prenylnaringenin a jeho prekurzory jsou součástí komplexu fenolických látek obsažených v pivu. Koncentrace prenylnaringenu

Tabulka 1. U nás dostupné přípravky obsahující přirozené fytoestrogeny (upraveno dle 3)

Přípravek	Výrobce	Dávkování denně	Cenová kategorie
Izoflavonoidy ze sóji			
SWISS ESTROVONE	Swiss Herbal Remedies	1–3 × 20 mg	***
PHYTO SOYA	Akropharma Labs	2 × 35 mg	**
MENOMAX	SVUS Pharma	1 × 40 mg	*
Izoflavonoidy z jetele			
FEMIFLAVON	Favea	1–2 × 30 mg	**
FEMIFLAVON FORTE	Favea	1 × 40 mg	***
MABELLE	Wallmark	1–2 × 40 mg	**
MENOFILAVON	Melbrosin Internat.	1–2 × 40 mg	***
MENOFILAVON osteo	Melbrosin Internat.	1–2 × 50 mg	****
MENOFILAVO	Melbrosin Internat.	1 × 80 mg	***
MINAPENT BALANCE	Valosun	1–2 × 120 mg	**
Směs izoflavonoidů ze sóji a jetele			
SARAPIS SÓJA	Sanamed	2 × 25 mg	**
Extrakt z ploštičníku			
GS MERLIN	Green Swan	1 × 20 mg	**
MENOFEM	Bionorica	2 × 20 mg	**
Směs izoflavonoidů a extraktu z ploštičníku			
MINAPENT	Valosun	1–2 × 80 mg	**
ESTROMENOX	Purus Meda	1 × 90 mg	*
MENOKOMPLEX	Dacom Pharma	1–2 × 121 mg	**
Cenová kategorie: * do 250 Kč/měsíc, ** 250–500 Kč/měsíc, ***500–750 Kč/měsíc, **** nad 750 Kč/měsíc			

v tomto nápoji je ale nízká – obvykle v řádu jednotek až desítek mikrogramů na litr.

Farmaceutické přípravky fytoestrogenů vycházejí především ze sóji, červeného jetele nebo ploštičníku. Přehled u nás dostupných přípravků podle jejich rostlinného zdroje je uveden v tabulce 1.

Mechanismus účinku

Celkové účinky fytoestrogenů jsou zprostředkovány jednak estrogenovými receptory (ER), jednak dalšími mechanismy na těchto receptorech nezávislými. Estrogení receptor má dvě izoformy, ERα a ERβ. Estradiol působí na obě izoformy, podporuje mitogenní účinek a tím i vznik nádorů v tkáni s převahou ERα (prsy, děloha, vaječníky), zatímco fytoestrogeny působí zejména po navázání na ERβ. Tkáně s převahou ERβ jsou např. kost, mozek nebo kůže, takže se fytoestrogeny jeví jako selektivní estrogen-receptorové modulátory (SERM). Specifická biologická afinita k jednotlivým podtřídám receptorů se liší někdy až řádově, většina běžných fytoestrogenů má vyšší afinitu k ERβ než k ERα. Přirozený estrogen estradiol působí především přes ERα, vzhledem k fytoestrogenům pak na ERβ je jeho aktivita opačná. Vzhledem k tomu, že distribuce obou typů estrogenních receptorů je orgánově rozdílná, může být biologická aktivita

fytoestrogenů již z tohoto důvodu orgánově specifická (14).

Tím se řadí do stejné kategorie jako selektivní modulátory estrogenních receptorů (SERM), jako je tamoxifen, raloxifen nebo estetrol. Ve vztahu k endogenním estrogenům fytoestrogeny působí jako slabí agonisté, jejichž aktivita se projeví až při nedostatku endogenních estrogenů, případně jako smíšené agonisté/antagonisté. O tom, který typ účinku převládne, rozhoduje zejména konkrétní druh fytoestrogenu, koncentrace endogenních estrogenů, typ cílové tkáně a v něm převládající typ ER. K mechanismům, které jsou na ER nezávislé, patří působení prostřednictvím jiných tříd receptorů, inhibice enzymů steroidogeneze, inhibice proteinkináz, antioxidační účinky apod. Zejména genistein bývá zmiňován v souvislosti se všemi výše uvedenými mechanismy, a je dokonce modelovým inhibitorem tyrozin-proteinkináz. Často jde ale o účinky dosažované v experimentu až při značně vysokých koncentracích, které jsou patrně prostřednictvím dietní intervence nedosažitelné. Jednotlivé fytoestrogeny se tedy liší nejen v konečném účinku na enzymové systémy, ale také v mechanismu působení. Některé fytoestrogeny inhibují aromatazu, 17β-hydroxysteroidní dehydrogenázu a dehydrogenázu 3β-hydroxysteroidů. Tím je snížena tvorba biologicky neaktivnějších se-

xuálních hormonů: estradiolu a testosteronu. Genistein, biochanin A a equol jsou také významnými inhibitory 5 α -reduktázy a snižují tak lokální koncentraci dihydrotestosteronu, hlavního androgenu v prostatě. Metabolity daidzeinu mohou ovlivňovat biologickou dostupnost sexuálních hormonů rovněž prostřednictvím inhibice sulfatáz a sulfotransferáz.

Biologická dostupnost

Izoflavony se v rostlinném materiálu vyskytují jako aglykony nebo jako β -glykosidy. Obě tyto formy jsou absorbovány a dostávají se do krevního oběhu jako aglykony nebo jako konjugáty s kyselinou glukuronovou. Metylované izoflavonoidy obsažené v jeteli a jiných bobovitých rostlinách jsou demetylovány a podléhají dalším přeměnám vlivem působení střevní bakteriální flóry. Významná je především konverze daidzeinu činností mikroflory na S-equol, který je estrogenně aktivnější. Protože bakteriální flóra se individuálně významně liší, je produkce těchto intestinálních estrogenů rozdílná. Rozlišujeme osoby, které equol po konzumaci sójových produktů vylučují (je jich 30–50%), od těch, kteří tak nečiní a mají zřejmě i menší prospěch z konzumace fytoestrogenů. Působením mikroflóry vznikají z rostlinných prekurzorů rovněž enterolakton a enterodiol, které jsou účinnými fytoestrogeny lignanového typu.

Klinické zkušenosti s podáváním fytoestrogenů

Ačkoli byla klinickému využití fytoestrogenů věnována značná pozornost zejména od druhé poloviny devadesátých let, výsledné studie podávají poměrně nejednotný obraz klinické účinnosti. Na jedné straně je to důsledkem rozdílu v složení přípravků, v individuálních rozdílech pacientů konvertovat podávané fytoestrogeny na účinnější látky a dalších objektivních příčin, jednak důsledkem poměrně malého počtu studií, které by splňovaly přísná kritéria medicíny důkazů. Přesto některé metaanalýzy dávají již spolehlivější pohled na klinickou problematiku fytoestrogenů (8, 15). Důležitým poznatkem je, že téměř všechny fytoestrogenové přípravky nemají závažnější nežádoucí účinky, ale metaanalýza z r. 2009 (16) došla k závěru, že u premenopauzálních žen izoflavony prodlužují délku cyklu a potlačují hladiny LH a FSH.

Menopauzální výpadové jevy

Menopauzální symptomy se daří poměrně dobře mírnit hormonální náhradní terapií estrogeny, ev. společně s gestageny. Skutečnost,

že výpadovými jevy trpí asijské ženy podstatně méně (10–20%) než ženy v Evropě nebo Severní Americe (70–80%), vedla k závěru, že důvodem může být vysoký obsah fytoestrogenů v běžné stravě díky bohatému podílu sóji. Různé fytoestrogenové přípravky se staly poměrně rozšířeným prostředkem, který skutečně ženám pomáhá, řada publikací uvádí snížení frekvence návalů. Také subjektivní hodnocení pacientek vycházelo příznivě, i když bylo o třetinu nižší než hodnocení HST (3). U menopauzálních symptomů je však znám velice významný placebo efekt, takže většina studií statisticky významné účinky fytoestrogenů nenalézala a v tomto smyslu vyznívá i stanovisko North American Menopause Society z r. 2004 (17). Podle metaanalýzy (18) fytoestrogenové extrakty včetně sóji a červeného jetele mají v nejlepším případě jen malý účinek na zlepšení menopauzálních symptomů, ale sójové přípravky vykazují příznivé působení na koncentraci lipidů v plazmě a mohou snižovat riziko kardiovaskulárních onemocnění. Toto působení je však připisováno spíše sójovému proteinu než izoflavonům (19). Vyhodnocení prací z let 1955–2004 (20, 21) vedlo k závěru, že fytoestrogeny ze sójových produktů a červeného jetele neovlivní výrazněji návaly a ostatní menopauzální symptomy, ale jiní autoři (22) připouštějí jejich mírný účinek na zlepšení těchto potíží. Přes nedostatečně prokázaný benefit fytoestrogenových přípravků ze sóji, červeného jetele, ploštičníku a také vitamínu E jsou však nadále tyto přípravky volbou pro ženy, které mají somatické a urogenitální potíže při přechodu a které vyhledávají alternativu k HST (23).

Kostní metabolismus

Protože estrogény jsou významným faktorem pro udržení normální kostní denzity a protože na pokusech s hlodavci bylo opakovaně prokázáno příznivé působení fytoestrogenů na kost, očekávalo se, že tomu tak bude i u lidí. U ovariectomovaných opic však sójové fytoestrogeny ani po tříletém podávání stav kostí nezlepšily a u lidí výsledky byly značně rozporuplné. Metaanalýza (24) poukázala na jen slabou asociaci kostní denzity a u konzumace sóji. Podobně i jiný nedávný rozbor (25) uvádí, že pozitivní výsledky popisuje 7 z 11 publikací. Zdá se, že účinná dávka leží někde mezi 70–120 mg izoflavonů. Fytoestrogeny působí nejen svou estrogenní účinností, ale zvyšují i přístupnost vitamínu D, stimulují příjem vápníku a zvyšují proliferaci a diferenciaci osteoblastů (1).

Jedním z důvodů nekonzistentních výsledků působení sójových přípravků na kostní denzitu

u žen by mohla být produkce equolu střevní flórou, která probíhá hladce u potkana, ale u lidí asi jen u jedné třetiny. To by mohla potvrzovat studie provedená na vybraných ženách produkujících equol, jež dostávaly 2 roky ekvivalent okolo 100 mg izoflavonového aglykonu ze sóji, u kterých byl zjištěn 2,4% vzestup denzity bederních obratlů (26).

Kardiovaskulární onemocnění

Ženy v reprodukčním věku trpí kardiovaskulárními onemocněními méně než muži, ale po menopauze se rizika obou pohlaví vyrovnávají. Tyto změny se přičítají poklesu hladin estrogenů po přechodu, avšak uvedené rozdíly jsou mnohem složitější, než aby byly jen důsledkem změn v tvorbě estrogenů (27).

V r. 1999 schválil americký úřad FDA sójové produkty jako protektivum pro kardiovaskulární onemocnění a přispěl tak ke zvýšení jejich spotřeby v řadě zemí. (V současnosti však u tohoto úřadu probíhá řízení zahájené v prosinci 2007 a zpochybňující jeho předchozí názor (8)). Podobně zamítavé je i stanovisko American Heart Association (28).

Sója a její izoflavony působí příznivě na některé ukazatele rizika kardiovaskulárních onemocnění: skutečně mírně (jen asi o 3% i při vysokém dávkování) snižují LDL-cholesterol a triglyceridy a v době dospívání i systolický i diastolický krevní tlak, méně účinně pak v dospělosti. Řada studií popisuje příznivý účinek sóji na srdeční onemocnění, aterosklerózu, na koronární cirkulaci a u diabetiků na snížení inzulinu nalačno, na hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} a celkového cholesterolu (27, 29, 30), ale není jasno, zda se jedná o účinek fytoestrogenů nebo sójového proteinu.

Ze sójových izoflavonů je nejčastěji studován genistein a daidzein. Genistein v běžné koncentraci snižoval u potkanů vazokonstrikci, mimo jiné stimulací NO syntázy, a tím i vazodilataci prostřednictvím působení na acetylcholinu (30). Genistein a equol mají také přímý účinek na kontraktilitu srdečních myocytů, avšak v opačném smyslu: genistein má pozitivní, kdežto equol negativní inotropní účinek. Fytoestrogeny mohou ovlivňovat srdeční funkci jak pozitivně, tak negativně (9, 27).

Obezita a diabetes mellitus

Výsledky in vitro a in vivo studií jasně ukazují, že izoflavony mohou mít inhibiční účinky na zmnožení tukové tkáně (27, 31). Zvýšený přísun sójových izoflavonů potencuje příznivý efekt cvičení na hmotnost a BMI, i když u lidí účinek

sójových izoflavonů je zřejmě závislý na složitějších interakcích mnoha faktorů. Přestože žádná z kontrolovaných klinických studií neprokázala snížení hmotnosti, mohou izoflavony snižovat riziko poruch spojených s obezitou tím, že mírně upravují kolující lipidy a některé metabolické parametry.

Pokusy na zvířatech naznačují antidiabetický účinek fytoestrogenů. Ten je vysvětlován jejich působením na aktivitu α -glykosidázy, inhibicí vychytávání glukózy střevním kartáčkovým lemem nebo inhibicí tyrosin-kináz. Zdá se, že genistein může působit jako agonista PPAR γ (peroxisome proliferator activating receptor γ) a inhibovat adipogenezi, ale ve vyšších koncentracích působit i opačně (9).

Karcinom mammy

Řada epidemiologických průzkumů ukazuje na protektivní vliv složení potravy na incidenci a progresi hormonálně dependentních karcinomů (mamma, endometrium, prostata) a srovnání běžné asijské a euroamerické diety podtrhuje význam sójových produktů a v ní obsažených izoflavonů, ale také proteinů, pro onkogenezi (11, 13).

Genistein, vedle daidzeinu nejdůležitější fytoestrogen sóji, působí na řadu pochodů zúčastněných v metastatické kaskádě, včetně FAK (focal adhesion kinase), integrinů, TGF- β , a MMP (matrixové metaloproteinázy), které jsou kritické pro pochody buněčné adheze a invaze. Genistein snižuje markery pokročilých metastatických onemocnění, jako je MMP-2 a PSA (32). Genistein v koncentracích odpovídajících těm, které jsou dosaženy konzumací cílených potravin, může inhibovat prometastatické procesy uvolňování buněk, jejich migrace a invaze různými mechanismy včetně těch, které využívají transformujícího růstového faktoru β (TGF- β) (32). Úloha izoflavonů v kancerogenezi je však dosud ne zcela jasná a existují i určité doklady, že by fytoestrogeny mohly i stimulovat růst nádorů (17). Přínos fytoestrogenů pro a proti v kancerogenezi shrnuje Mense (15).

Imunita

Imunitní odpověď byla studována převážně na zvířatech s použitím genisteinu jako reprezentantu sójových izoflavonů. Byla zjištěna pozitivní i negativní působení genisteinu na imunitní pochody. Genistein navozuje pokles alergické imunitní odpovědi in vivo a proliferaci lymfocytů in vitro. Zvyšuje cytotoxickou odpověď zprostředkovanou NK a T-buňkami a ovlivňuje produkci cytokinů. U lidí se zdá, že

konzumace sóji působí jako prevence alergické rinitidy (33).

Kognitivní funkce

Estrogeny jsou považovány za jeden z protektivních faktorů některých typů demence, a i když genistein u potkanů zasahuje do působení acetylcholinu (30), laboratorní studie nenasvědčují tomu, že by izoflavony měly pozitivní nebo negativní vliv na kognitivní pochody (34).

Další herbální přípravky

Pro zmírnění menopauzálních příznaků je užívána řada přípravků z léčivých rostlin, jako je chasteetree (*Vitex Agnus Castus*), chmel (*Humulus lupulus*), dong quai (*Angelica sinensis*), evening primrose (*Oenothera biennis*), ginkgo (*Ginkgo biloba*), žen-šen (*ginseng*, *Panax ginseng*), kava (*Piper methysticum*), kozlík (*Valeriana officinalis*), kořen lékořice (*Glycyrrhiza glabra*), srdečník (*Leonurus cardiaca*), třezalka (*Hypericum perforatum*), meduňka (*Melissa officinalis*) a divoký yam (*Dioscorea villosa*) (18, 30, 35). Z těchto přípravků má prokazatelný zklidňující účinek třezalka, která má mírné antidepresivní účinky.

Fytoestrogeny jako endokrinní disruptory

Na rozdíl od podávání fytoestrogenů peria a postmenopauzálním ženám, u nichž nežádoucí účinky jsou minimální, podávání v kojeneckém věku, v reprodukčním období a zvláště v těhotenství by mohlo mít nepříznivé účinky. Fytogestrogeny mohou působit jako endokrinní disruptory, které způsobují porušení organizace ženské osy hypothalamus-hypofýza-gonády (27), a zvyšovat sekreci gonadotropinů u premenopauzálních žen (16), navozovat nepravidelnost menstruačního cyklu, jsou-li podávány v dospívání v nadměrném množství (36), vyvolat předčasnou pubertu a eventuálně i malformaci ovaria a oviduktu, jsou-li podávány neonatálně (8). Zvláště důrazné je varování před sójovými komponentami dětské kojenecké výživy, protože ta v období života kritickým pro působení některých vnějších vlivů zvyšuje cirkulující fytoestrogeny až na 1 mikrogram/ml, což je 13–22tisíckrát více než koncentrace kojeneckých endogenních estrogenů, 3000krát výše než u žen při ovulaci a 50–100krát více než u žen v těhotenství.

Genistein může také v určitých situacích napomáhat vzniku strumy a hypofunkci štítné žlázy tím, že mechanismem nezávislým na estrogenních receptorech inhibuje tyroidální peroxidázy.

Poděkování: Podpořeno grantem IGA MZ ČR č. NS/9790–4.

Literatura

1. Lapčík O, Sosvorová L. Fytoestrogeny a jejich využití v menopauze. Interní Med 2011; 13(1): 38–42.
2. Lapčík O, Stárka L. Fytoestrogeny. Stárka L. (Ed.): Pokroky v endokrinologii. Maxdorf, Praha 2007.
3. Sosvorová L, Bičíková M, Kaňová N, Lapčík O. Fytoestrogeny a menopauza. DMEV 2010; 13: 135–138.
4. Stárka L, Lapčík O. Náhrada náhradní hormonální terapie? DMEV 2006; 9(Suppl 1): 39–45.
5. 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.
6. Moutsatsou P. The spectrum of phytoestrogens in nature: our knowledge is expanding. Hormones 2007; 6(3): 173–193.
7. Nedrow A, Miller J, Walker M, et al. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms. A systematic evidence review. Arch Intern Med 2006; 166: 1453–1465.
8. Patisaul HB, Jefferson W. The pros and cons of phytoestrogens. Front Neuroendocrinol 2010; 31: 400–419.
9. Usui T. Pharmaceutical prospects of phytoestrogens. Endocrinol J 2006; 53(1): 7–20.
10. Wylie-Rosett J. Menopause, micronutrients, and hormone therapy. Amer J Clin Nutrition 2005; 81(5): 1223S–1231S.
11. Adlercreutz H, Mazur W. Phytoestrogens and Western diseases. Ann Med 1997; 29: 95–120.
12. Sirtori CR, Arnoldi A, Johnson SK. Phytoestrogens: end of a tale? Ann Med 2005; 37(6): 423–438.
13. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. Lancet Oncol 2002; 3(6): 364–373.
14. Mueller SO, Simon S, Chae K, et al. Phytoestrogens and their human metabolites show distinct agonistic and antagonistic properties on estrogen receptor α (ER α) and ER β in human cells. Toxicological Sciences 2004; 80: 14–25.
15. Mense SM, Hei TK, Ganju RK, Bhat HK. Phytoestrogens and breast cancer prevention: Possible mechanisms of action. Envir Health Persp 2008; 116(4): 426–433.
16. Hooper L, Ryder JJ, Kurzner MS, et al. Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis. Human Reprod Updat 2009; 15: 423–440.
17. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. Menopause 2004; 11: 11–33.
18. Geller SE, Studer L. Botanical and dietary supplements for menopausal symptoms: What works, what doesn't. J Womens Health (Larchmt) 2005; 14(7): 634–649.
19. Jenkins DJ, Mirrahimi A, Srichaikul K, et al. Soy protein reduces serum cholesterol by both intrinsic and food displacement mechanisms. J Nutr 2010; 140(12): 2302S–2311S.
20. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol 2004; 104(4): 824–836.
21. Levis S, Griebeler ML. The role of soy foods in the treatment of menopausal symptoms. J Nutr 2010; 140(12): 2318S–2321S.
22. Messina M. Insights gained from 20 years of soy research. J Nutr 2010; 140(12): 2289S–2295S.
23. Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH, Pinto-Neto AM. The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. Maturitas 2010; 67(3): 262–269.
24. Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, et al. Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: a meta-analysis of randomized controlled trials. Bone 2009; 44: 948–953.
25. Bhupathy P, Haines CD, Leinwand LA. Influence of sex hormones and phytoestrogens on heart disease in men and women. Womens Health (Lond Engl) 2010; 6(1): 77–95.

26. Lydekjng-Osler E, Jensen JBE, Setchell KDR, et al. Isoflavone-rich soymilk prevents bone-loss in the lumbar spine of postmenopausal women. A 2 year study. *J Nutr* 2002; 132: 581S.
27. Baber R. Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* 2010; 66(4): 344–349.
28. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, et al. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: a summary of a statement for professionals from the American heart association nutrition committee. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26(8): 1689–1692.
29. Cano A, García-Pérez MA, Tarín JJ. Isoflavones and cardiovascular disease. *Maturitas* 2010; 67(3): 219–226.
30. Carlson S, Peng N, Prasain JK, Wyss JM. The effects of botanical dietary supplements on cardiovascular, cognitive and metabolic function in males and females. *Gend Med* 2008; 5(Suppl A): S76–S90.
31. Ørgaard A, Jensen L. The effects of soy isoflavones on obesity. *Exp Biol Med* 2008; 233: 1066–1080.
32. Pavese JM, Farmer RL, Bergan RC. Inhibition of cancer cell invasion and metastasis by genistein. *Cancer Metastasis Rev* 2010; 29: 465–482.
33. Sakai T, Kogiso M. Soy isoflavones and immunity. *J Med Invest* 2008; 55: 167–173.
34. Vincent A, Fitzpatrick LA. They useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000; 75(11): 1174–1184.
35. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005; 118(Suppl 12B): 98–108.
36. Jefferson WN. Adult ovarian function can be affected by high levels of soy. *J Nutr* 2010; 140(12): 2322S–2325S.

Článek přijat redakcí: 1. 2. 2011
Článek přijat k publikaci: 14. 6. 2011

prof. MUDr. RNDr. Luboslav Stárka, DrSc.
Endokrinologický ústav
Národní 8, 11694 Praha 1
lstarka@endo.cz
