

Fitoösztrogének a menopauza trápiájában

Prof. Dr. Blázovics Anna D.Sc.

**Farmakognóziai Intézet
Semmelweis Egyetem, Budapest**

**Rempert J, Blázovics A. Fitoösztrogének a menopauza terápiájában
Orv Hetil. 2017; 158(32): 1243–1251.**

(Az ábrák egy része a Google szabadhozzáférésű képanyagából származnak.)

Hormonpótló terápiaiban részesült celebek

A **XX. században** a szintetikus gyógyszergyártás kialakulásával és a hormonpótló kezelés bevezetésével a **fitoterápia háttérbe szorult**. A média hatására a hormonpótló terápia a nők körében egyre népszerűbb lett.

Az **1950-es évek óta** alkalmazott **hormonpótló kezelés hatékonynak bizonyult** a menopauza tüneteinek enyhítésében, **de a több éven át alkalmazott ösztrogénsubstitúció sok nő esetében trombózist, illetve rákos megbetegedést okozott.**



Oprah Winfrey



Angelina Jolie



Jane Seymour

A nők alig egy százaléka kap hormonpótlást

Magyarországon

2018. december 05. 05:35

A menopauza éveiben az ösztrogénszint csökkenése miatt számos kórkép kockázata megemelkedik, és bár az érintettek 10-20 százalékának szüksége lenne hormonpótló kezelésre, mégis kevesebb mint egy százalékuk részesül benne – hívta fel a figyelmet **dr. Várbíró Szabolcs**, az SE Szülészeti és Nőgyógyászati Klinika egyetemi docense.

A hormonális változást jelző vérzészavarok mellett hőhullámokkal, éjszakai izzadással, keringési labilitással, szapora szívdobogásérzéssel, memóriazavarral, a nemi vágy csökkenésével, valamint a kisizületek fájdalomával, duzzanatával is számolni kell a változó kor beköszöntével – mondta **Várbíró Szabolcs**. Hozzátette: a kötőszöveti rendszer átalakulása miatt a bőr és a haj száraz lesz, a körmök töredezetté válnak, és megváltozik az anyagcsere is, így ugyanannyi étel elfogyasztása súlygyarapodáshoz vezethet. A menstruáció végleges elmaradását követően a hüvely és a húgycső kiszáradhat, sérülékennyé válhat, így gyakrabban jelentkezhetnek különböző fertőzések és ugyancsak gyakoribbak a vizelettartási elégtelenségnek is.

Kapcsolódó cikkek

- November 8.: MeNőpauza Nap
- A hormonális fogamzásgátlók és a petefészekrák
- Probiotikummal lassítható a csontok leépülése
- Lépcsőzést ajánlanak a klimaxosoknak
- Menstruáció és kardiovaszkuláris rizikófaktor
- Életmódváltás és 3D mesterséges ovárium a változókorban
- A hormonpótló tabletták növelik a vérrög kialakulásának kockázatát



A sok éves klinikai tapasztalat azonban felhívta a figyelmet arra, hogy az **ösztrogénpótlás nem veszélytelen**, sőt súlyos kockázatot jelent bizonyos hajlamosító tényezők megléte mellett, a stroke és a rák gyakoribb előfordulása miatt.

A HPK-k kapcsán tumorkeltő tulajdonságot állapítottak meg az **emlőben** és az **endometriumban**, illetve a már kialakult **tumorok méretének növekedését tapasztalták**, ami a **sejtproliferációt fokozó hatással** magyarázható.

Az **ösztrogének serkentik a véralvadási faktorok** és a **fibrinogén szintézisét**, emiatt fokozódik a véralvadásra való hajlam, a vénás thromboembolia kialakulásának rizikója.

Később a progesztin és ösztrogén együttadása sem járt eredménnyel, mert számos esetben **nem várt mellékhatásként vaginális vérzéseket, puffadást, cholelithiasist, a mellék érzékenységet, depressziót és vénás thromboemboliát** tapasztaltak. A **mellrák előfordulásának gyakorisága is nőtt**.

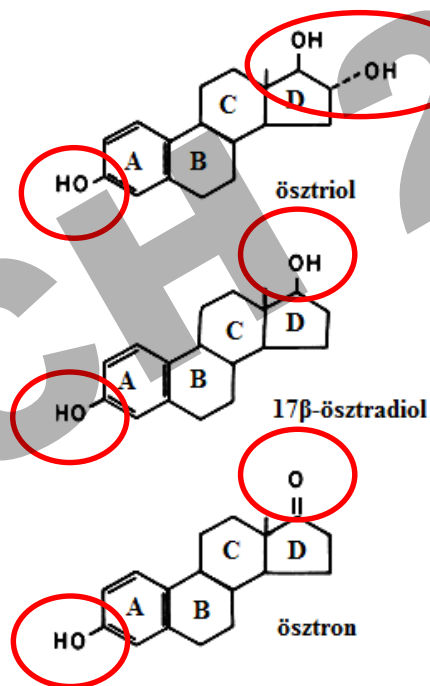
Hulley SB, Grady D, Bush T, et al.: Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2002; 288, 321–33.

Stuenkel CA, Davis SR, Gompel A, et al. Treatment of symptoms of the menopause: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2015; 100: 3975– 4011.

Az ösztrogén azonos hatású, hasonló szerkezetű vegyületek gyűjtőneve

a 17β -ösztradiol, az ösztron és az ösztriol alkotja.

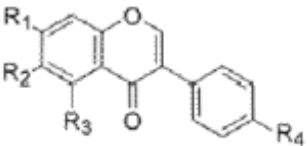
Az ösztrogének közös jellemzője a szteroidvázon kívül az aromás A gyűrű harmadik szénatomjának hidroxilcsoport szubsztitúciója, emellett a D gyűrű C_{17} -es pozíciójában egy hidroxil- vagy oxocsoport jelenléte.

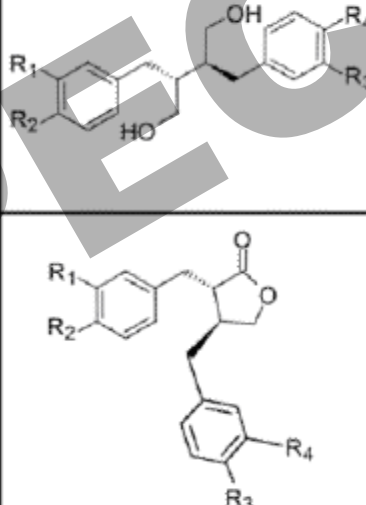


Jackson RL, Greiwe JS, Schwen RJ. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor β agonist. *Nutr Rev.* 2011; 69: 432–448.

Fitoösztrógenek csoportosítása

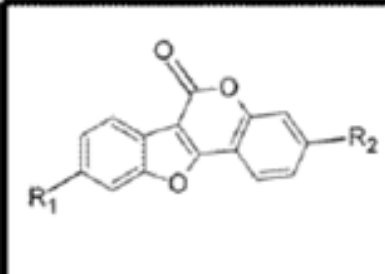
(Gencel és mtsai, 2012)

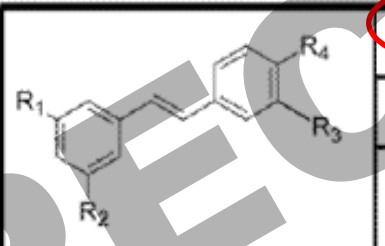
	Izoflavonoidok	R1	R2	R3	R4
	daidzein	OH	H	H	OH
	daidzin	O-gluc	H	H	OH
	formononetin	OH	H	H	OCH ₃
	genisztein	OH	H	OH	OH
	genisztin	O-gluc	H	OH	OH
	biochanin-A	OH	H	OH	OCH ₃

	Lignánok	R1	R2	R3	R4
	enterodiol	OH	H	OH	H
	szekoizolari - cirezínol	OCH ₃	OH	OCH ₃	OH
	enterolakton	OH	H	H	OH
	matairezínol	OCH ₃	OH	OH	OCH ₃

Fitoösztrogének csoportosítása

(Gencel és mtsai, 2012)

	Kumesztánok	R1	R2
	kumesztrol	OH	OH
	4'-metoxi-kumesztrol	OCH ₃	OH

	Sztilbének	R1	R2	R3	R4
	rezveratrol	OH	OH	H	OH
	pterosztilbén	OCH ₃	OCH ₃	H	OH

Gencel VB, Benjamin MM, Bahou SN, et al. Vascular effects of phytoestrogens and alternative menopausal hormone therapy in cardiovascular disease. *Mini Rev Med Chem.* 2012; 12: 149–174.

A lignánok metabolitjai ösztrogénhatással rendelkeznek.

Széles körben megtalálhatók a növényvilágban, a növényeken belül több szervben is előfordulnak.

Magvakban, például **lenmagban, szezámagban, búzában** nagy mennyiségben dúsulnak fel.

A **kumesztánok az izoflavonoidok származékai**, hüvelyesekben gyakoriak. Legnagyobb koncentrációban a lucernában és a réti herében, illetve a **szójacsírában** találhatóak meg.



lucerna



réti here



lenmag



szezámag



búza

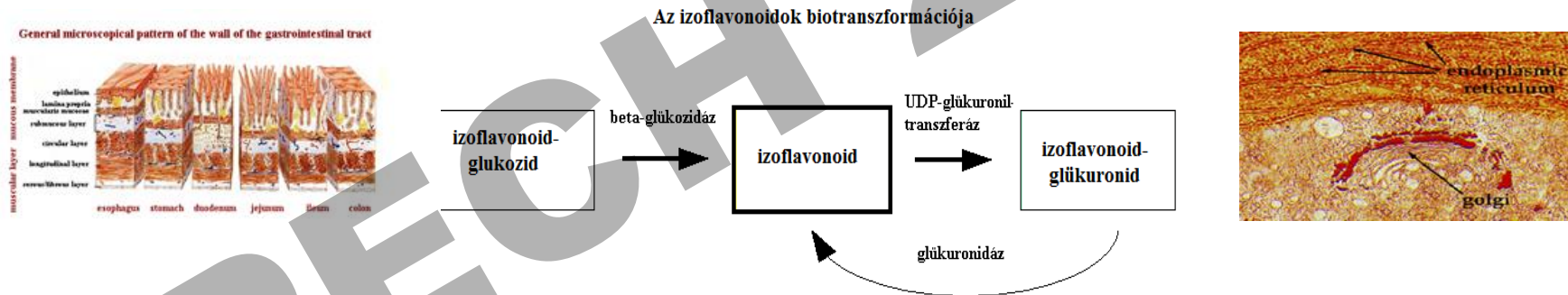
Michel T., Halabalaki M., Skaltsounis AL. (2013) New Concepts, Experimental Approaches, and Dereplication Strategies for the Discovery of Novel Phytoestrogens from Natural Sources. *Planta Med* 79: 514-532.

Az izoflavonoid glikozidok nagy molekulatömegük és hidrofil jellegük miatt nagyon gyengén szívódnak fel.

A bélrendszerben baktériumok hatására az **észterázok** és/vagy **β -glikozidáz** enzimek aglikonná alakítják.

Az aglikonok biohasznosíthatósága jobb.

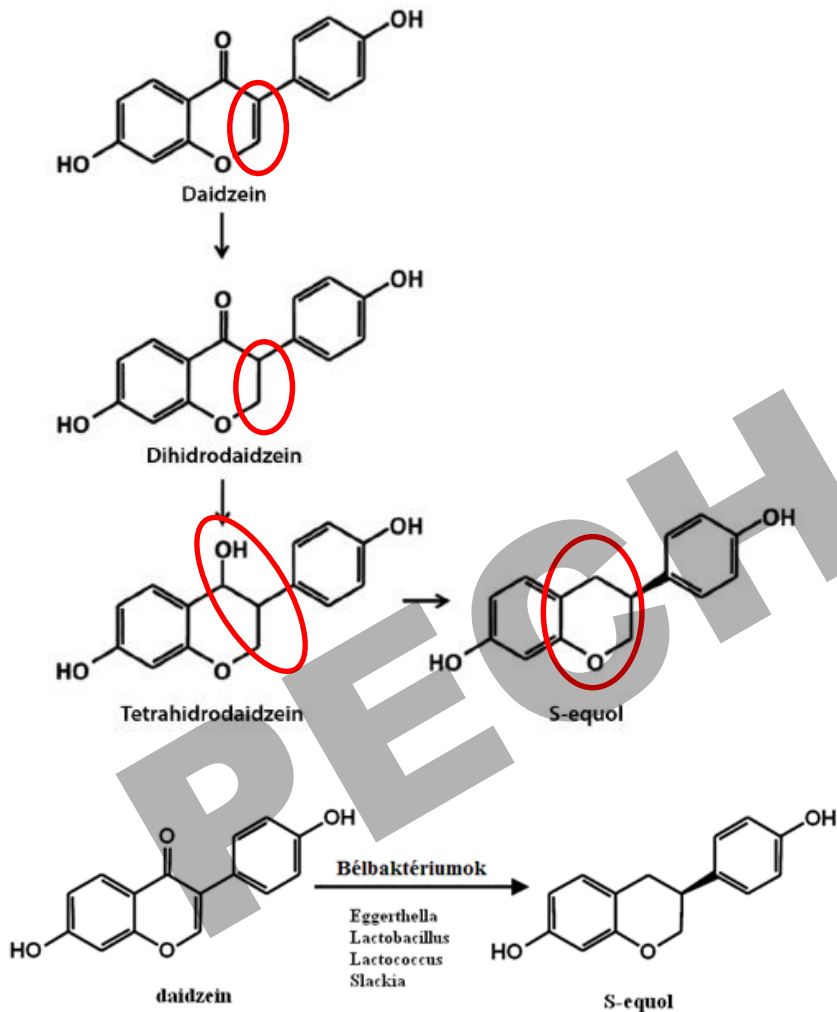
Adszorpció után **beépülnek a kilomikronokba**. A kilomikron remnantok a **májba kerülnek**, ahol az **izoflavonoidok metabolizálódnak, főleg glükuronizációval, kisebb hányadban szulfatálással**.



A metabolizmus után az epével ürülnek a belekbe, ahol a metabolitok részt vehetnek az enterohepatikus körforgásban.

A bélbaktériumok a glükuronsavat **glükuronidáz** enzimjeikkel lehasítják, az izoflavonoidok újra felszívódnak a szisztémás keringésbe. **Nagy részük széklettel, de 10-30%-ban vizelettel is ürülnek.**

A daidzein metabolizmusának lépései



Az **S-equol** jelentős ösztrogénszerű hatásokat vált ki a szervezetben, ennek nagy jelentősége van.

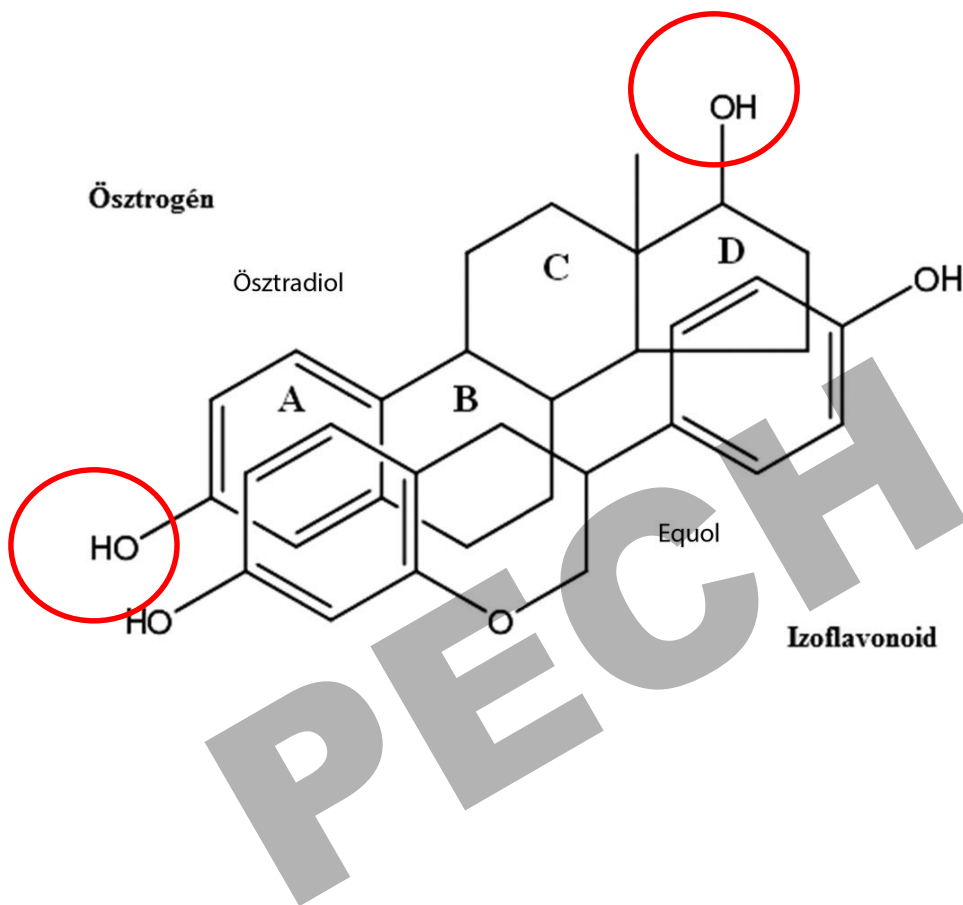
A baktériumpopuláció változása, antibiotikumhasználat, étrendváltoztatás módosíthatja az egyén **S-equol**-termelő képességét.

Nem minden ember szervezete képes az **S-equol** szintézisére.

Ázsiai országokban a populáció 80%-a, Európában és Észak-Amerikában a lakosság 25 %-a equol-termelő, tehát nagy az egyéni különbség a szója fitoösztrogénjeinek equollá történő metabolizációjában.

Jackson RL, Greiwe JS, Schwen RJ. Emerging evidence of the health benefits of S-equol, an estrogen receptor β agonist. *Nutr Rev.* 2011; 69: 432–448.

Izoflavonoidok átfedése az ösztrogénszármazékokkal



A fitoösztrogének az endogén ösztrogénekkal mutatnak hasonlóságot szerkezetükben, méretükben és molekulatömegükben, illetve molekuláik átfednek a 17 β -ösztradiollal.

Ezek a vegyületek ugyanazokhoz a receptorokhoz képesek kötődni, mint az ösztrogén, azonban kisebb receptoraффinitással, így hormonszerű hatásaik mérsékeltebbek.

A kölcsönhatáshoz szükségesek bizonyos szerkezeti elemek, például a molekula két végén elhelyezkedő –OH csoportok távolsága, az aromás gyűrű és a fenolos –OH csoport jelenléte

Aguiar PM, Barbosa AP. Use of soy isoflavones on hormone replacement therapy during climacteric. Afr J Pharm Pharmacol. 2014; 8: 1071–1078.

Közel 300 növény tartalmaz izoflavonoidokat!

Cowpea = tehénborsó (homoki bab, csicscribab, piribab) (*Vigna unguiculata*) (Fabaceae)

NCBI Resources How To

PubMed

US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Advanced

Format: Abstract

Send to

IUBMB Life, 2019 Jul 18. doi: 10.1002/iub.2127. [Epub ahead of print]

Isoflavones rich cowpea and vitamin D induces the proliferation and differentiation of human osteoblasts via BMP-2/Smad pathway activation: Mechanistic approach.

Jadai R¹, Venna N¹, Ajumeera R¹, Challa S¹.

Author information

Abstract

Isoflavones, such as Genistein (Ge) and Daidzein (Dz) are widely studied Phytoestrogens with potent anti-osteoporotic and good antioxidant activity. Cowpea is one such legume having high isoflavone content and hence we aimed at studying the beneficial effects of the isoflavones isolated from cowpea as it is widely accepted staple food in India. Previously, we reported the effect of Cowpea isoflavones (CP) and Vitamin D (VD) owing to its ability of improving the osteoporotic condition in a diet induced osteoporotic rat model. In the present study, we tried to explore the underlying mechanism of CP and VD along with positive controls Dz and Ge in influencing the functions of human osteoblasts at cellular level. Initially, MG-63 cells were assessed for the expression of genes involved in BMP-2 signaling pathway, like Bone morphogenic protein (BMP-2), transcription factor Osterix (OSX), total and phosphorylated Smad 1/5/8 levels and osteoblast specific genes levels namely Alkaline phosphatase (ALP), Osteopontin (OPN), and Collagen by immunoblot, flow cytometry, and quantitative RT-PCR studies. All the levels that were upregulated with the initial exposure of the compounds got inhibited after Noggin exposure a specific BMP-2 antagonist both at protein level and m-RNA level, except OSX where the expression was totally hindered in CP and Ge treated groups alone. Hence, CP and VD activate BMP-2/Smad signaling pathway and promote further proliferation and differentiation of osteoblasts. Therefore, results prove that isoflavones isolated from cowpea could be used in treating bone-related disorders.

© 2019 International Union of Biochemistry and Molecular Biology.

KEYWORDS: ALP; BMP; MG-63 Osteoblasts; Noggin; Osteopontin; Smad 1/5/8; collagen



Ononidis radix, Ph. Hg. VIII. - tövises iglice gyökér

Ononis spinosa L. (Fabaceae)



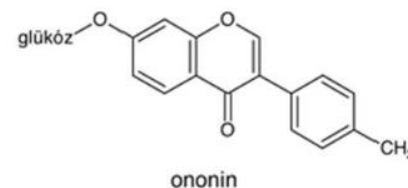
flavonoidok

illóolaj: pl. anetol, karvon, mentol

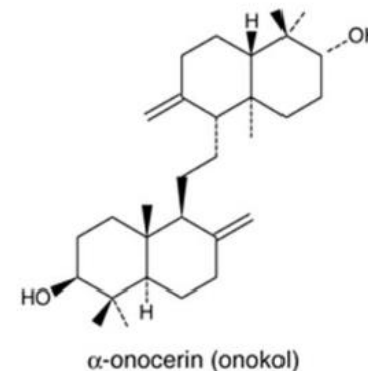
Hólyaghurut, vesehomok, reumatikus bántalmak
kiegészítő kezelésére használják.

Szív-és veseeredetű ödémában ellenjavallt.

izoflavonoidok: aglikonok és
glikozidok
ononin, formononetin
medikarpin, trifolirhizin
biochanin
genisztein



triterpének: onokol = α -onocerin



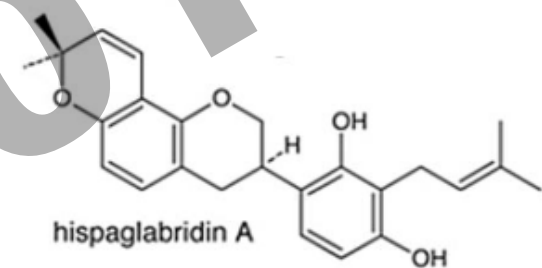
Liquiritiae radix Ph. Hg. VIII. - igazi édesgyökér *Glycyrrhiza glabra* L., *G. inflata* Bat., *G. uralensis* Fisch (Fabaceae)



- flavanon flavanonol származékok:
likviricin, likviricigenin
glabrol-, hidroxiglabrol (prenilszármazékok)
- kalkonok: (spazmolitikus hatás)
izolikviricigenin
izolikviricin

Gyulladáscsökkentő: kortizol lebomlásának gátlása

- izoflavonoidok:
neolikviricin
hispaglabridin A, -B



- triterpénzaponinok:
glicirrhizin (glicirretinsav + két molekula glükuronsav kalcium- vagy kálium-sói) (PGE2, PGF2 inaktiválódás gátlása)
glabrin A, -B
glicirretol
glabrolid
- szabad triterpének:
onocerin
 β -amirin

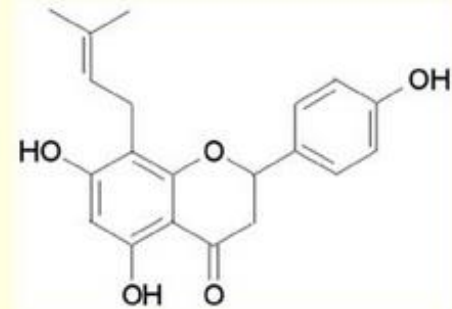
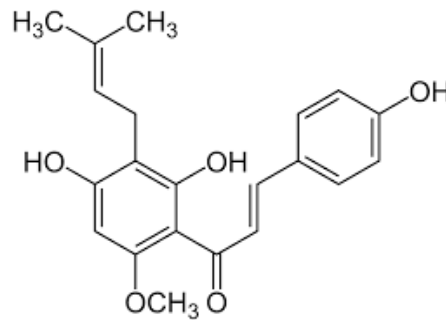
(https://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop412A/2010-0008_farma/adatok.html)

Közönséges komló (H. lupulus L.)

(Cannabaceae)

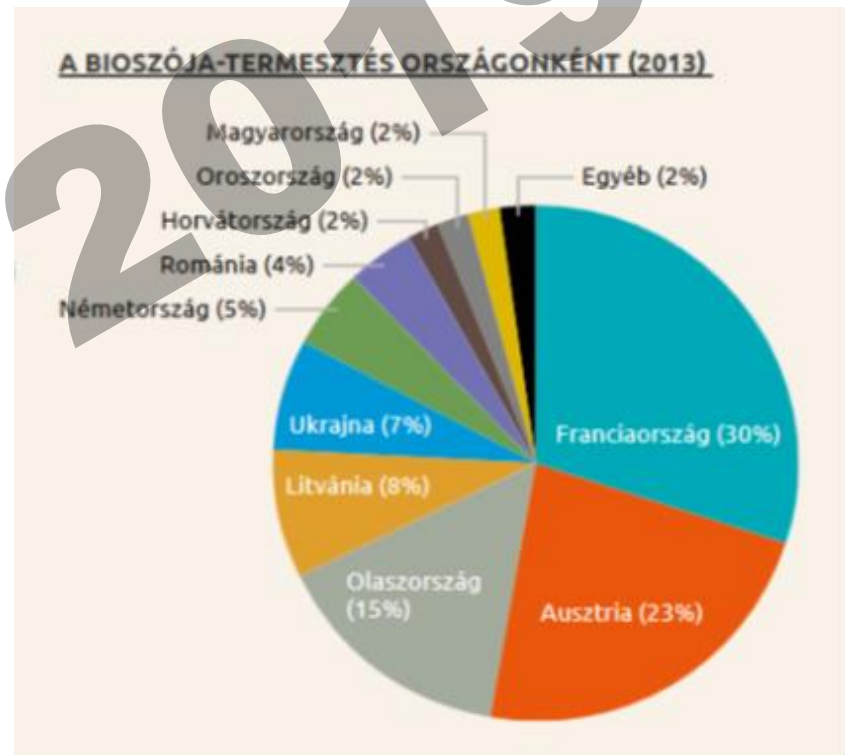


8-prenilnaringenin
legpotensebb fitoösztrogén
 α -receptor-szelektív

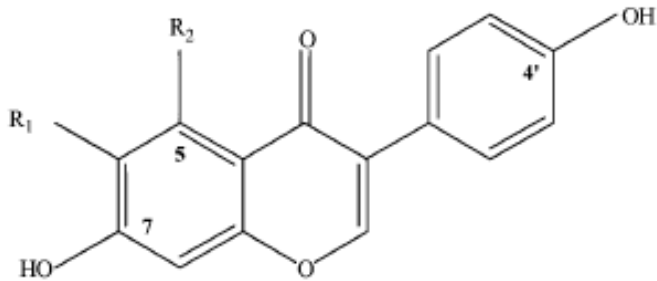


A komló fitoösztrogénje a xantohumul.
Nincs ösztrogénhatása.

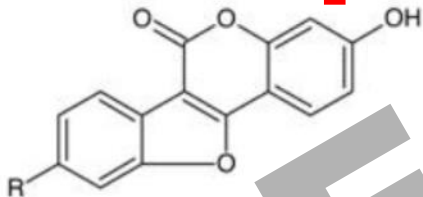
Sojae semen – szójabab, *Glycine max* L. Merr (Fabaceae)



A szója izoflavonoidjai

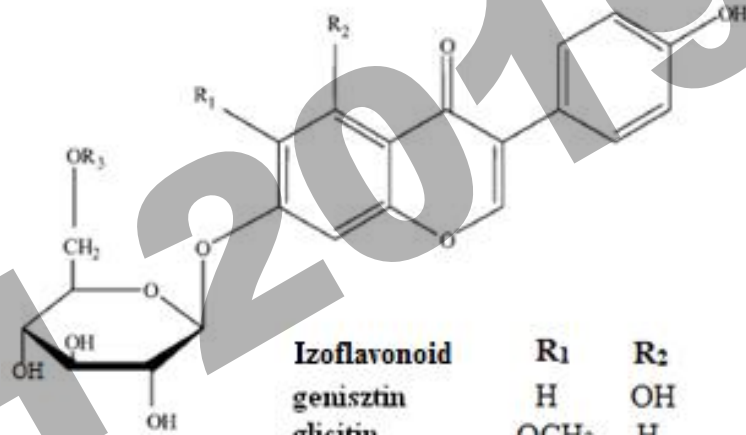


Izoflavonoid	R ₁	R ₂
daidzein	H	H
genisztein	H	OH
glicitein	OCH ₃	H



kumesztrol R=OH
 metilkumesztrol R=OCH₃

- kumesztánok (kumesztrol)



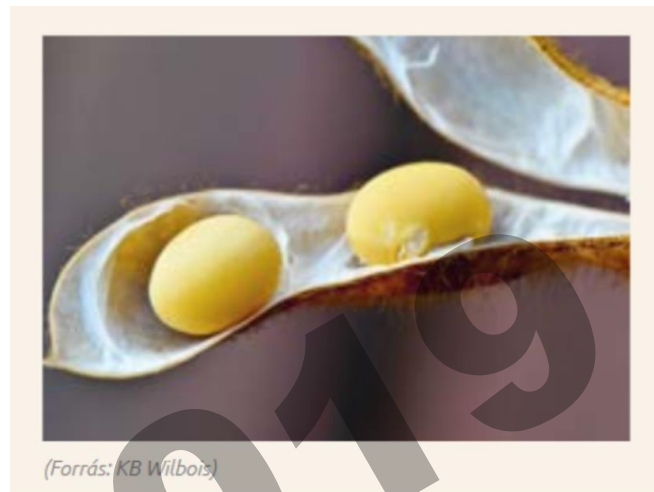
Izoflavonoid	R ₁	R ₂	R ₃
genisztin	H	OH	H
glicitin	OCH ₃	H	H
daidzin	H	H	H
malonil-genisztin	H	OH	COCH ₂ COOH
malonil-glicitin	OCH ₃	OH	COCH ₂ COOH
malonil-daidzin	H	H	COCH ₂ COOH
acetil-genisztin	H	OH	COCH ₃
acetil-glicitin	OCH ₃	H	COCH ₃
acetil-daidzin	H	H	COCH ₃

(Rickert és mtsai, 2004)

Szénhidrátok a száraz termés 35%-át alkotják
élelmi rost, keményítő és egyszerű cukrok
(glükóz, fruktóz stb.) formájában.

A lipidtartalom 8,1-24% között ingadozik, a
telítetlen zsírsavak (**linolénsav**) jótékony
hatásai az össz- és LDL-koleszterinszint
csökkenésében nyilvánul meg, rendszeres
fogyasztásával az érlelmeszesedés
megelőzhető.

Tempe és tufu (fermentált szója és szójatúró)



(Forrás: KB Wilbois)

Medic J., Atkinson C., Hurburgh C.R. (2014)
Current Knowledge in Soybean Composition.
J Am Oil Chem Soc 91: 363-384.



NCBI Resources How To

PubMed
US National Library of Medicine
National Institutes of Health

Advanced

Format Abstract

Send to

Helyon. 2019 Jun 12;5(6):e01787. doi: 10.1016/j.helyon.2019.e01787. eCollection 2019 Jun.

Comparing the effect of tempe flour and tofu flour consumption on estrogen serum in ovariectomized rats.

Kitlawati A^{1,2}, Rahardjo TBW², Hardiyah³, Damanik R³, Hoqenovri E⁴.

Author information

Abstract

Estrogen decreasing during menopause can create problems in the cardiovascular organs, brain, urogenital tract, and bone. Estrogen replacement therapy (ERT) can be used to increase estrogen levels. However, side-effects including breast cancer may limit their use. Tempe and tofu are natural plant-based foods which contain phytoestrogens. The aim of this research was to compare estrogen serum levels in ovariectomized rats given tempe flour and tofu flour. This research was conducted on female rats, aged 12 months (n = 72 rats). Rats were grouped into 5 groups: tempe flour, tofu flour, estradiol, casein and non-ovariectomized. The intervention was carried out for two months with three observation points; i) in the second week, ii) fifth week and iii) eighth week. Estrogen serum analysis was done by ELISA (Estradiol EIA-2693). The mean and the differences between treatment groups were analysed using one way ANOVA with post hoc polynomial contrasts (LSD). The highest estrogen serum in the second week intervention was found in the estradiol group followed by the tempe flour, tofu flour, non-ovariectomized and casein groups, respectively. The tempe flour group had the highest mean serum estrogen levels in the fifth week, followed by the estradiol group, non-ovariectomized group, tofu group and casein group. At the eighth week of intervention, the highest estrogen serum level was found in the tempe flour group followed by the estradiol group, tofu flour group, non-ovariectomy group and casein group. Interventions in the fifth and eighth weeks showed significant differences between groups (p < 0.05). It was concluded that tempe flour rendered twice the serum estrogen level compared to tofu flour. Further research is needed in the form of clinical trials to prove that effect in humans.

KEYWORDS: Anatomy; Estrogen; Ovariectomized rats; Systems biology; Tempe; tofu



A szójabab fehérjetartalma kb. 40-41%, ennek 65-80%-át raktározó fehérjék teszik ki, a két legfőbb ilyen fehérje a **β -konglicinin** és a **glicinin**. A glicinin több kéntartalmú aminosavat tartalmaz (metionin, cisztein).

A szója tartalmaz olyan proteineket is, amelyeknek funkciója a makro-és mikroorganizmusok elleni védelem, ezek allergiát és egyéb mellékhatásokat okozhatnak.

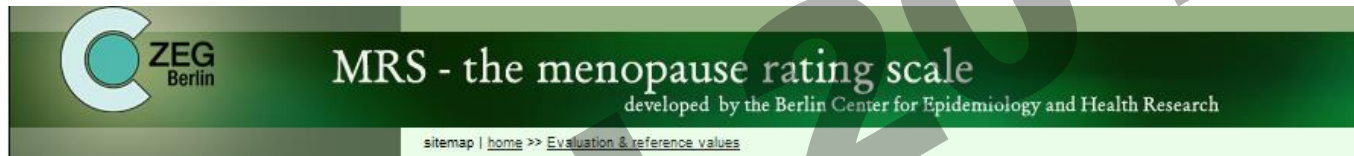
A szójabab, szója olajpogácsa és más fehérjenövények beltartalma (g/kg)

	Szója olajpogácsa*	Szójabab	Takarmányborsó	Lóbab
Szárazanyag-tartalom	880,0	900,0	870,0	870,0
Nyersfehérje	501,0	407,0	228,0	296,0
Keményítő	70,0	51,0	508,0	421,0
Nyerszsír	51,0	196,0	19,0	18,0
Nyershamu-tartalom	64,0	53,0	34,0	41,0
Nyersrost	56,0	60,0	64,0	95,0
Lizin	31,0	25,2	16,4	18,0
Metionin	7,1	5,8	2,2	2,5
Cisztein	7,8	6,4	3,6	3,7
Treonin	19,5	15,9	8,6	9,4
Triptofán	6,5	5,3	2,1	2,4

*4,5-6%-os nyersolajtartalomnál

Forrás: www.feed-alp.admin.ch

Fitoösztrogének pro- és kontra



1. **Psychological symptoms:** 0 to 16 scoring points (4 symptoms: depressed, irritable, anxious, exhausted)
2. **Somato-vegetative symptoms:** 0 to 16 points (4 symptoms: sweating/flush, cardiac complaints, sleeping disorders, joint & muscle complaints)
3. **Urogenital symptoms:** 0 to 12 points (3 symptoms: sexual problems, urinary complaints, vaginal dryness).

Hatás a vazomotoros és pszichológiai tünetekre

Randomizált, placebokontrollált, kettős vak tanulmány:

Pre-, peri- és posztmenopauzában vagy műtét kiváltotta klimaxban lévő nőket három csoportba osztottak. Az első csoport **25 mg**, a második csoport **12,5 mg dózisban** kapott izoflavonoid aglikonokat, a harmadik csoport **placebót** szedett.

Az aglikonok a következők voltak: **genisztein 51,8%, daidzein 43,3%, glicitein 4,9%**.

A kezelés **nyolc hétig** tartott, a negyedik és nyolcadik héten a Menopauza Skála, Athén Insomnia Skála, illetve a Kórházi Szorongás és Depresszió Skála eredményei alapján értékelték a nők klimaxos tüneteit.

A vizsgálat eredményei szerint a placebo és a **12,5 mg** dózisban alkalmazott szójaaglikonok nem befolyásolták a nők egészségi állapotát.

Az izoflavonoidok 25 mg dózisban szignifikánsan csökkentették a depressziós tüneteket és az alvászavart is, emellett a Menopauza Skála értékeiben is szignifikáns javulást regisztráltak.

Hirose A, Terauchi M, Akiyoshi M, et al. Low-dose isoflavone aglycone alleviates psychological symptoms of menopause in Japanese women: a randomized, double-blind, placebo-controlled study.

Arch Gynecol Obstet. 2016; 293: 609–615.

Hatás a csontanyagcserére

Az **USA-ba emigrált** és az amerikai étkezési szokásokat átvevő **mongoloid típusú nőknél** nagyobb az **osteoporosis** kialakulásának rizikója, mint az ázsiai országokban élő társaiknak.

Az ázsiai étrenddel, azon belül is a szójában gazdag ételek fogyasztásával magyarázzák a mortalitásban megjelenő különbségeket.

Zheng X, Lee SK, Chun OK. Soy isoflavones and osteoporotic bone loss: A review with an emphasis on modulation of bone remodeling. J Med Food 2016; 19: 1–14.

Randomizált, kettős vak vizsgálat során 200 nőt két csoportba osztottak, 100 nő naponta **15 g szójafehérjét** fogyasztott, 100 nő pedig **15 g olyan szójafehérjét, ami 66 mg izoflavonoidot is tartalmazott.**

Hat hónap után az izoflavonoidokat is fogyasztó egyéneknél a csontátépülés markereiben (β -C-telopeptid, 1-es típusú prokollagén-N-propeptid) szignifikáns változást figyeltek meg].

Sathyapalan T, Aye M, Rigby AS, et al. Soy reduces bone turnover markers in women during early menopause: A randomized controlled trial. J Bone Miner Res. 2017; 32: 157–164.

Hatás a cardiovascularis rendszerre

2009-ben egy placebo kontrollált random klinikai tanulmányban azt vizsgálták, hogy a hormonpótló terápia miként hat a plazma maradék lipoprotein koleszterin- és a HDL-szubpopulációk koleszterin-szintjére, és vajon hozzájárulnak-e a változások a szívkoszorú megbetegedés progressziójához post menopausában.

Összehasonlítva placebót szedő kontrollokkal a korábbi tapasztalatnak megfelelően a **hormonpótlás szignifikánsan csökkentette a plazma maradék lipoprotein-koleszterin szintjét és fokozta az alfa1 és alfa2 HDL-szubpopulációk koleszterinkoncentrációját.**

! A hormonpótló kezelésben mégis gyorsabb volt a coronaria elmeszesedése azokban az esetekben, amikor a plazma maradék lipoprotein-koleszterin-szintben és a pre-béta-HDL szubpopulációban volt nagyobb mértékű a csökkenés, amiből arra következtettek, hogy ezek prediktív faktorok lehetnek a coronaria-betegség tekintetében.

Lamon-Fava S, Herrington DM, Reboussinc DM, Sherman M, et al.: Changes in remnant and high-density lipoproteins associated with hormone therapy and progression of coronary artery disease in postmenopausal women. *Atherosclerosis*. 2009; 205, 325–330.

Hatás a cardiovascularis rendszerre

A fitoösztrogéneken kívül a szójafehérje is jótékony hatással van az emberi szervezetre. Hypercholesterinaemiás idős nők esetében csökkent szérumkoleszterin-szintet figyeltek meg **három hónapnyi napi 5 g mennyiségű szójabevitel után.**

Regöly-Mérei A, Biró G, Lászlófi M, et al. The effect of soybean protein on lipids and trace elements in elderly hospitalized women. [Szójafehérje hatása hospitalizált idős nők lipid és mikroelem statusára.] Orv Hetil. 1991; 132: 1523–1526. [Hungarian]

Randomizált, placebo kontrollált tanulmány:

A vizsgálatba 45–75 év közötti önkénteseket vontak be, akiknek kritérium szerint a **metabolikus szindróma** öt jellegzetes tünetéből legalább **hárommal** rendelkeztek. A nők egyik fele szójadiétát folytatott, a másik fele kontrolldiétán volt, összesen 109 fő fejezte be a diéta valamelyik formáját. A szójadiétán lévők **30 g szójafehérjének megfelelő kereskedelmi forgalomban kapható terméket fogyasztottak 12 héten át.**

A vizsgálat eredményei szerint a **résztevők fele a metabolikus szindróma jellemzőiben szignifikáns változást tapasztalt a kontrollhoz képest.**

Csökkent a testsúly, a testtömegindex (mindkettő 1,5%-kal), javulás történt a lipidprofilban, az összkoleszterinszint 4,85%-kal, az LDL-koleszterin koncentrációja 5,25%-kal csökkent.

A szójabevitel szignifikánsan csökkentette a cardiovascularis rizikót és a metabolikus szindróma tüneteit is kedvezően befolyásolta.

Ruscica M, Pavanello C, Morlotti B, et al. Soya-enriched mixed diet significantly improves cardiovascular and metabolic risk factors: A randomized controlled trial. Atherosclerosis 2016; 252:e210.

Tumorelles hatás

Epidemiológiai vizsgálatok szerint az **emlőrák gyakorisága az ázsiai országokban jelentősen kisebb**, mint az Egyesült Államokban vagy Európában, ezt a jelenséget szintén a fokozott szójafogyasztással hozták összefüggésbe.

Xie Q, Chen ML, Qin Y, et al. Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013; 22: 118–127.

A genisztein több módon is tudja gátolni az angiogenezist, **jelátviteli utak** módosításával, **génexpresszió** befolyásolásával. 5–50 μM koncentrációban meggátolta a humán köldökvéna-endothelsejtek (HUVEC) növekedését, illetve szignifikáns mértékben **VEGF-expresszió-gátló** (vascularis endothelialis növekedési faktor), ami az angiogenezis egyik regulátora.

A genisztein a tumorsejtek és az endothelsejtek közötti VEGF-mediált szignálútvonal gátlásával fejtheti ki rákellenes hatását. Hatását a hypoxia indukálta faktor-1 (HIF-1) fehérje aktivációjának gátlásával is kifejtheti. Ezen az útvonalon is a VEGF-gén expresszióját gátolja. A geniszteinnel kezelt sejtekben egyéb, angiogenezisben szereplő fontos fehérjék is gátlódtak, például **a vérlemezke-eredetű növekedési faktor (PDGF), az urokináz plazminogén aktivátor (uPa).**

Varinska L, Gal P, Mojzisova G, et al. Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 11728–11749.

A genisztein a mátrixmetalloproteáz-2 (MMP-2) gátlásával az extracelluláris mátrix angiogenezisben való részvételét akadályozza meg.

A HUVEC-sejtekben azoknak a géneknek az expressziója módosult, amelyek a proliferációban, adhézióban, apoptózisban és metabolizmusban játszanak meghatározó szerepet.

Varinska L, Gal P, Mojzisova G, et al. Soy and breast cancer: focus on angiogenesis. *Int J Mol Sci.* 2015; 16: 11728–11749.

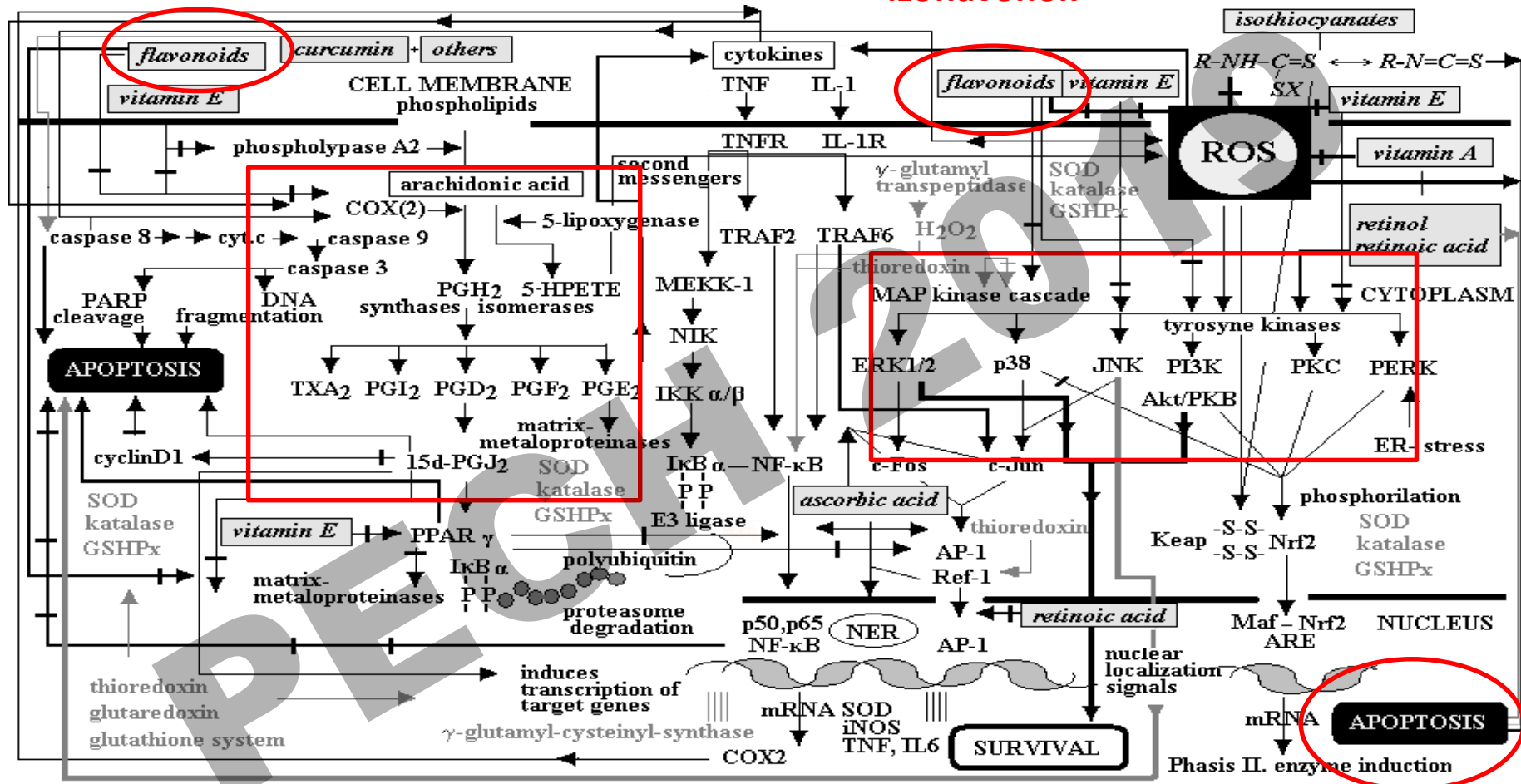
Az Amerikai Rákkutató Szövetség (AICR) a szója fogyasztását embereken elvégzett vizsgálatok eredményeire hivatkozva emlőráktúlélők számára biztonságosnak nyilvánította.

American Institute for Cancer Research (AICR). Soy is safe for breast cancer survivors. Available from: http://www.aicr.org/cancer-research-update/2012/november_21_2012/cru-soysafe.html?_ga=1.145285757.872698069.1485088839 [accessed:April 15, 2017]

Flavonoidok hatása a jelátviteli útvonalakra

izoflavonok

izoflavonok



Blázovics A.: Redox homeostasis, bioactive agents and transduction therapy, *Transduction Therapy*, Bentham Science 2, 226-239, 2007.

HIF1- α , REF-1, p53, NF- κ B, ETS redox-szenzitív transzkripciós faktorok részt vesznek az angiogenesis folyamatában.

A cSrc, Akt, eNOS, p38, MAPK, ERK1/2 a fő szignálutak, amelyekben a szabad gyököknek moduláló szerepe van.

A VEGF, MMP-s uPA és a PAI-1 a redox-szenzitív génexpresszió eredményei.

A ROS-generáló NAD(P)H-oxidázok hozzájárulnak a redox-szignálhoz, ezáltal részt vesznek az angiogenesisben.

A NOX1, NOX3, NOX4, NOX5, DUOX1, DUOX2, a fagocita NAD(P)H-oxidáz citokróm alegység homológok és a fagocita NAD(P)H-oxidáz maga (NOX2/[gp91.sup.phox]) a fagocita NAD(P)H-oxidázok NOX-családjához tartoznak.

Akt = szerin/threonin kináz (protein kináz B); **ERK1/2** = extracelluláris-szignál-regulált kináz $\frac{1}{2}$; **ETS** = (E-twenty six) family) géncsalád (redox-érzékeny transzkripciós faktor); **MMP-áz(ok)** = matrix metalloproteináz(ok); **NF- κ B** = nukleáris transzkripciós faktor κ B; **PAI-1** = plazminogén aktivátor inhibitor; **REF-1** = redox-factor **1cSrc** = vírusonkogén homológ; **uPA** = urokináz plazminogén aktivátor

Kételyek és ellentmondások a menopauza fitoterápiájában

A szója 15 összetevőjéről bizonyították be eddig, hogy allergizálhatnak, ami atópiás ekcémaként és gyomorbántalmakban manifesztálódhat. Ilyen vegyületek például a β -konglicinin és tripszininhibitorok:

- Bowman-Birk tripszin-kimotripszin inhibitor
- Kunitz tripszininhibitor.

A lektinek (hemagglutininek) a sejtfelszíni szénhidrátokkal kölcsönhatásba lépve károsítják a bélmukóza sejtjeit és agglutinálják a vörösvértesteket.

Fitoösztogének a mellrák terápiájában

Az eredmények ellentmondásosak.

Bizonyítékok találhatók mind pozitív, mind negatív hatásaikra. *In vitro* egy táplálék-kiegészítőből izolált S-equol, a daidzein, a glicitein, a genisztein és a táplálék-kiegészítőben található izoflavonoidok keveréke egyaránt serkentette az MCF-7-E10 (humán emlő adenocarcinoma sejtvonal) sejtek proliferációját.

A kísérlet szerint a sejtproliferációhoz a 17β -ösztradiolhoz képest 10^4 - 10^7 -szeres koncentráció szükséges. *In vivo* azonban, tumorbeültetett és petefészek-eltávolított egereknél az izoflavonoidokkal kezelt és a kontrollcsoport között nem volt különbség a rákos sejtek proliferációjában és a tumor méretében 500 ppm koncentrációban alkalmazva sem.

Az izoflavonoidok eszerint a hormonfüggő rák progresszióját nem gyorsítják, biztonságosan alkalmazhatják akár rákos vagy rákot túlélő nők is. A kutatók nem zárják ki, hogy a mellszövetben kisebb az izoflavonoidok koncentrációja, mint amilyen koncentrációban *in vitro* kísérleteket végeznek, emiatt nincs fokozott tumorkockázat *in vivo*.

Onoda A, Ueno T, Uchiyama S, et al. Effects of S-equol and natural S-equol supplement (SE5-OH) on the growth of MCF-7 in vitro and as tumors implanted into ovariectomized athymic mice. Food Chem Toxicol. 2011; 49:

2279–2284.

Helferich és munkatársai kísérlete szerint a genisztein dózistól függően a már kialakult ösztrogénfüggő emlődaganat növekedését elősegítheti.

A genisztein a vizsgálat szerint antagonizálhatja a tamoxifent, ezáltal csökkenti a rákterápia hatékonyságát, emiatt fogyasztása kontraindikált lehet mellrákos nőknél.

A fitoösztrogének hatását a mellszövetre vagy az egész szervezetre bizonyos faktorok azonban befolyásolhatják, ide tartozik például a felszívódás, metabolizmus, az egyed hormonális és egészségi állapota, egyéb termékek, ételek, gyógyszerek fogyasztása, a fitoösztrogének összetétele és mennyisége.

Fontos tényező, hogy milyen életkorban fogyasztották a fitoösztrogéneket.

Helferich WG, Andrade JE, Hoagland MS. Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology* 2008; 16: 219–226.)

Fitoösztrogének hatása az áttétképződésre

A genisztein, daidzein, (-)-equol (mindegyik 750mg/ttkg dózisban), és egy izoflavonoid mixtúra metasztázis kialakulását fokozó hatását vizsgálták *in vivo*.

Az izoflavonoid keverék aglikon formában és konjugált geniszteint, valamint aglikon és konjugált formában daidzeint tartalmazott, amelynek dózisa 750mg/ttkg geniszteinre és 318mg/ttkg daidzeinre volt standardizálva.

Patkányok sípcsontjába **4T1 tumorsejteket** injektáltak, amik végül micro-tumort alakítottak ki a csontban és áttétet képeztek a tüdőben.

Az áttétképződés mértékét a tüdön képződő tumoros göbök számával jellemezték. A kontrollcsoport egyedeinek tüdején átlagosan 2 göb volt megfigyelhető, **szója fitoösztrogéneivel kezelt állatok esetében szignifikánsan nagyobb számban, átlagosan 6 göb keletkezett.**

A fitoösztrogének az áttétképződést a sejtek proliferációjának fokozásával okozta. A különböző izoflavonoidokkal kezelt csoportoknál a **Ki-67 expressziója** (ami a proliferáció mutatója), sokkal nagyobb arányban történt, **genisztein esetében 28%, daidzein esetében 35,9%, equolos csoportnál 28,6%, több izoflavonoiddal kezeltéknél ez az érték pedig 34,3% volt.**

A kísérlet tehát a **fitoösztrogének metasztázisképzést fokozó hatását bizonyította,** ennek alapján rákban szenvedőknél nagyfokú kockázattal jár a fogyasztásuk.

Fitoösztrogének hatása a vazomotoros tünetekre

A vizsgálatban a nőket 5 csoportba osztották:

- I. **csoport** naponta 70%-os etanollal extrahált 160mg dózisú poloskavész kivonatot,
- II. **csoport** poloskavész kivonatot 9 gyógynövénnyel kombinálva szedett,
- III. **csoport** a gyógynövény kombináció mellett szójadiétát is tartott, amely során a betegek naponta kétszer (kb. 12-20g) mennyiségű szójafehérjét fogyasztottak.
- IV. **csoport** konjugált equin ösztrogént kapott 0,625 mg/nap dózisban, 2,5 mg medroxiprogesztéron-acetáttal kombinálva,
- V. **csoport** volt a kontrollcsoport.

A vizsgálatban nem volt szignifikáns különbség a kontrollcsoport és a gyógynövényekkel kezelt nők vazomotoros tüneteinek intenzitásában a vizsgálat 3. 6. 12. hónapjában sem.

Szójafogyasztás esetében a 12. hónapban a placebóhoz képest még romlottak is a tünetek.

A poloskavésszel kezelt nők éjszakai izzadása csupán a 3. hónapban mutatott kedvező szignifikáns változást.

A Wiklund Menopauza skála tüneti értékeinek változásában nem volt különbség a placebo és a gyógynövényekkel kezelt csoportok között.

A gyógynövények hatékonysága messze elmaradt a hormonterápiához képest, nem megfelelő alternatívák a menopauza tüneteinek csillapítására.

Fitoösztogének hatása a vazomotoros tünetekre

St Germain és munkatársai egy 24 hetes vizsgálat során azt tapasztalták, hogy **sem a szójafehérje, sem az izoflavonoidok nem csökkentették a vazomotoros tüneteket.**

A randomizált, kettős vak vizsgálatban 69 nő vett részt.

I. csoport naponta 80,4mg szója aglikon izoflavonoid

II. csoport 4,4mg szója aglikon izoflavonoid

III. csoport kontroll volt, tejsavó fehérjét fogyasztott.

A tanulmány eredménye szerint nem volt szignifikáns változás a hőhullámok, éjszakai izzadások intenzitásában vagy gyakoriságában egyik csoport esetében sem. Egyéb tünetek (hangulatingadozás, hüvelyszárazság, libidócsökkenés) javulást mutattak mindhárom csoportnál, azonban **szignifikáns különbség nem volt a placebocsoporthoz képest.**

St. Germain A, Peterson CT, Robinson JG, et al. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms

Fitoösztrogének cardiovascularis hatásai

Carmignani és munkatársai randomizált, kettős vak, placebo kontrollált kísérlete során vizsgálták a szójabevitel (napi 90 mg izoflavonoid) hatását a kardiovaszkuláris biomarkerek koncentrációjára, majd összehasonlították az alacsony dózisú HPK és a placebo alkalmazásakor tapasztalt értékekkel.

A HPK **1 mg ösztradiolt** foglalt magába, amit **0,5 mg noretiszteronnal** kombináltak.

A 16 hetes vizsgálat során a hormonkezelés az össz-koleszterinszintet 11,3%-kal, az LDL-koleszterin koncentrációját 18,6%-kal csökkentette.

A szójakészítmény csak enyhe mértékben csökkentette az LDL-koleszterin koncentrációt (1,9%), az össz-koleszterinszintet (0,7%) és csak kis mértékben növelte a HDL-koleszterin koncentrációt (10,2%).

A szójakészítmény semelyik biomarkert sem befolyásolta szignifikánsan.

Carmignani LO, Pedro AO, da Costa-Paiva LH, et al. The effect of soy dietary supplement and low dose of hormone therapy on main cardiovascular health biomarkers: a randomized controlled trial. Rev Bras Ginecol Obstet. 2014; 36: 251–258.

Mi lehet az oka a kezelések hatástalanságának?

Egy úgynevezett „E3N” francia prospektív tanulmány 1925 és 1950 között született **98995** nőnél vizsgálta a rákrizikót.

A vizsgálatba bevont személyek 1990 után és 2000 júniusa között érték el a menopauzát. **Nyolc időintervallumban elemezték a nők menopauzával összefüggő panaszait:** 0–1, 1–3, 3–5 és több mint 5 év után, valamint a menopauzát követően 0–1, 1–3, 3–5 és több mint 5 év után.

A kérdés: **Milyen tüneteket tapasztaltak. A válaszok feldolgozását követően lényegében azt állapították meg, hogy a francia nők a menopauza kezdetétől különbözőképpen élték meg a tüneteket a menopauza típusától függően.**

Ez a konklúzió magyarázatot adhat arra is, hogy a természetgyógyászat eszközei sem lehetnek minden esetben hatásosak, hasonlóképpen a hormonpótló kezelésekhez.

Összefoglalás

A szakemberek részéről **tartózkodás, bizalmatlanság** nyilvánul meg a **fitoterápiával szemben**, mivel sok esetben az alkalmazott növények hatásmechanizmusa sem bizonyított.

A kutatások eredményei ellentmondásosak a hatékonyság és a biztonságosság szempontjából.

A gyógynövénytartalmú készítmények gyakran étrend-kiegészítőként, illetve homeopátiás szerként kerülnek forgalomba, ezért fel kell hívni a figyelmet arra, hogy a gyógyszerekkel ellentétben klinikai kipróbálásuk a gyártók és forgalmazók részéről nem kötelező, sőt e vizsgálatokat, ritka kivételtől eltekintve, nem is végzik el, vagy az alkalmanként előforduló hatástani vizsgálatok metodikája kívánalmakat hagy maga után.

(Magyarországon az emberi felhasználásra kerülő gyógyszerekről szóló 1998. évi XXV. törvény végrehajtási utasításában kiadott 12/2001. (IV. 12.) Eü.M. rendelet alapján a „gyógyszernek nem minősülő gyógyhatású anyag vagy termék” kategória 1999. január 1-jén megszűnt.)

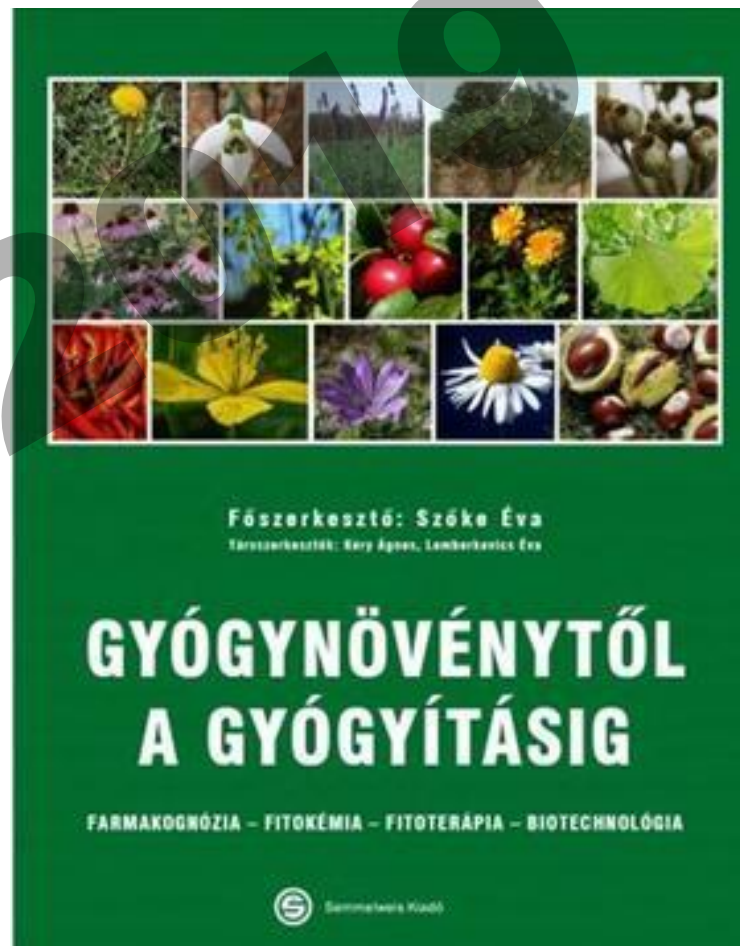
A gyógynövények kúraszerű alkalmazása számos esetben kedvező lehet menopauzában is, de **egy készítmény több éven át történő szedése veszélyeket rejthet magában, illetve a hozzá szokás miatt hatástalanná válhat.**

A rosszul megválasztott gyógynövény-kombináció szintén egészségromlást eredményezhet.

A túl sok növényi összetevő inkább hátrányt jelent, mert nem kívánt hatás esetén nehéz megállapítani, vajon melyik komponens tehető felelőssé az életminőség romlásáért.

A gyógyszerkölcsönhatások miatt fokozottan figyelni kell a növényi komponensekre.

Annak ellenére, hogy már számos gyógynövény hatóanyagainak feltérképezése jórészt megtörtént, mégis akadnak olyan vegyületek, amelyek szerkezetének meghatározása még várat magára, és így nehéz megjósolni annak hatásmechanizmusát.



A Magyar Menopausa Társaság 2016. évi állásfoglalása

A fitoösztrogének hatékonysága elmarad a HPK-étől, alkalmazásuk pedig gyógyszerkölcsönhatásokat, súlyos mellékhatásokat okozhat.

A forgalomban lévő fitoterapeutikumok nincsenek standardizálva.

Szakembereknek azt javasolják, hogy ne ajánljanak betegeiknek interneten beszerezhető yam gyökérből izolált „bioidentikus” ösztrogéneket, ugyanis ezek klinikai vizsgálatokon nem estek át, ismeretlen a hatékonyságuk és biztonságosságuk is (www.mmt.hu).



Köszönöm a megtisztelő figyelmet!