Fitoestrogeni-biološki učinci i zdravstveni rizici

Mikić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2016

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:220522

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

prehrambeno biotehnološki fakultet

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology

zir.nsk.hr

dabar
DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski studij Nutricionizam

Ana Mikić

6274/N

FITOESTROGENI - BIOLOŠKI UČINCI I ZDRAVSTVENI RIZICI

ZAVRŠNI RAD

Modul: Osnove toksikologije

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

Zagreb, 2016.

DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam
Zavod za kemiju i biokemiju
Laboratorij za toksikologiju

FITOESTROGENI - BIOLOŠKI UČINCI I ZDRAVSTVENI RIZICI

Ana Mikić, 6274/N

Sažetak:

Fitoestrogeni su tvari biljnog porijekla koji strukturno odgovaraju estrogenu u sisavaca te im to svojstvo omogućava da se vežu na ljudske estrogen receptore. Pokazuju estrogene i antiestrogene učinke. Fitoestrogeni se dijele na četiri grupe fenolnih spojeva: izoflavone, kumestane, lignane i stilbene. Mogu se pronaći u mahunarkama, cjelovitim žitaricama, sjemenkama te voću i povrću. Biološki učinci koje fitoestrogeni ispoljavaju u ljudskom organizmu znanstvenicima su vrlo zanimljivi jer su brojne bolesti hormonski ovisne. Fitoestrogeni pokazuju povoljne učinke pri liječenju raka dojke, kardiovaskularnih bolesti, raka prostate, osteoporoze, na smanjenje menopauzalnih simptoma te poboljšanje kognitivnih sposobnosti, ali i štetne učinke poput oštećenja muškog i ženskog reproduktivnog sustava. Međutim, brojne studije su pokazale proturječne rezultate te se ne može donijeti konačan zaključak o utjecaju fitoestrogena na ljudsko zdravlje u smislu prevencije i liječenja bolesti.

Ključne riječi: biološki učinci, estrogen receptor, fitoestrogeni, zdravstveni rizici

Rad sadrži: 31 stranicu, 4 slike, 38 literaturnih navoda

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u: Knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: izv. prof. dr. sc. Ivana Kmetič

Pomoć pri izradi: dr. sc. Teuta Murati, asistent

Rad predan: rujna, 2016.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Final work

University of Zagreb
Faculty of Food Technology and Biotechnology
Undergraduate studies Nutrition
Department of Chemistry and Biochemistry
Laboratory for Toxicology

PHYTOESTROGENS - BIOLOGICAL EFFECTS AND HEALTH RISKS

Ana Mikić, 6274/N

Abstract:
Phytoestrogens are substances of plant origin that structurally correspond to estrogen in mammals. This property allows them to bind to the human estrogen receptor. Phytoestrogens show estrogenic and anti-estrogenic effects. Phytoestrogens are divided into four groups of phenolic compounds: isoflavones, coumestans, lignans and stilbenes. They can be found in legumes, whole grains, seeds, fruits and vegetables. Scientists find that biological effects that phytoestrogens manifest in the human organism are very interesting because many diseases are hormone dependent. Phytoestrogens show beneficial effects in the treatment of breast cancer, cardiovascular disease, prostate cancer, osteoporosis, reducing menopausal symptoms and improving cognitive abilities but also adverse effects such as damage to the male and female reproductive system. However, numerous studies have shown conflicting results, therefore no final conclusion on the effect of phytoestrogens on human health in terms of prevention and treatment of disease can be made.

Keywords: biological effects, estrogen receptor, health risks, phytoestrogens

Thesis contains: 31 pages, 4 figures, 38 references

Original in: Croatian

Final work in printed and electronical (pdf format) **version is deposited in:** Library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, Kačićeva 23, Zagreb

Mentor: PhD. Ivana Kmetič, Associate Professor

Technical support and assistance: PhD. Teuta Murati, Scientific Assistant

Thesis delivered: September, 2016.

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. TEORIJSKI DIO.....2

2. 1. KLASIFIKACIJA FITOESTROGENA.....2

2. 1. 1. Izoflavoni.....3

2. 1. 2. Kumestani.....5

2. 1. 3. Lignani..... 6

2. 1. 4. Stilbeni.....7

2. 2. FITOESTROGENI – BIOLOŠKI UČINCI.....8

2. 2. 1. Povoljni učinci fitoestrogena.....10

2. 2. 1. 1. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju raka dojke.....10

2. 2. 1. 2. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju kardiovaskularnih bolesti.....12

2. 2. 1. 3. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju raka prostate.....14

2. 2. 1. 4. Povoljni učinci fitoestrogena na smanjenje menopauzalnih simptoma.....15

2. 2. 1. 5. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju osteoporoze 16

2. 2. 1. 6. Povoljni učinci fitoestrogena na kognitivne sposobnosti.....17

2. 2. 2. Štetni učinci fitoestrogena.....18

2. 2. 2. 1. Štetni učinci fitoestrogena uslijed prenatalne izloženosti i konzumacije dojenačkih formula na bazi soje..... 20

2. 2. 2. 2. Štetni učinci fitoestrogena na ženski reproduktivni sustav.....22

2. 2. 2. 3. Štetni učinci fitoestrogena na muški reproduktivni sustav.....23

2. 2. 2. 4. Štetni učinci fitoestrogena na prsnu i štitnu žlijezdu.....26

2. 2. 2. 5. Štetni učinci fitoestrogena na kardiovaskularni sustav.....26

3. ZAKLJUČAK.....27

4. POPIS LITERATURE.....28

1. UVOD

Fitoestrogeni su tvari biljnog porijekla koje strukturno odgovaraju estrogenu u sisavaca, β-estradiolu, te kao takvi privlače pozornost vezano za brojne hormonski ovisne bolesti (Setchell, 1998). Sličnost u strukturi omogućava im da se poput steroidnih estrogena vežu na ljudski estrogen receptor te su u mogućnosti ispoljavati razne estrogene i antiestrogene učinke (Baber, 2010). Kao estrogen-agonisti, fitoestrogeni oponašaju endogene estrogene te imitiraju učinak estrogena. Kao estrogen-antagonisti, mogu blokirati ili mijenjati estrogene receptore te spriječiti aktivnost estrogena i pritom uzrokovati antiestrogeni učinak (Ososki i Kennelly, 2003).

Glavna podjela fitoestrogena dijeli ih na: izoflavone, kumestane, lignane i stilbene, a možemo ih pronaći u najvećem udjelu u mahunarkama, cjelovitim žitaricama, sjemenkama te različitom voću i povrću.

Fitoestrogeni ispoljavaju mnoge pozitivne i blagotvorne učinke na zdravlje čovjeka pri liječenju raka dojke, raka prostate, kardiovaskularnih bolesti, osteoporoze, no konzumacija hrane te dodataka prehrani koji sadrže fitoestrogene može prouzrokovati i štetne učinke na ljudsko zdravlje.

Dosadašnja istraživanja pokazala su potencijalne štetne učinke fitoestrogena na plodnost te endokrini i reproduktivni sustav muškaraca i žena, kardiovaskularni te imuni sustav.

Cilj ovoga rada je obraditi opće informacije o pojedinim grupama fitoestrogena te istaknuti različite mehanizme njihovog biokemijskog djelovanja, tj. biološke učinke s naglaskom na potencijalne negativne učinke te njihovu moguću toksičnost.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. KLASIFIKACIJA FITOESTROGENA

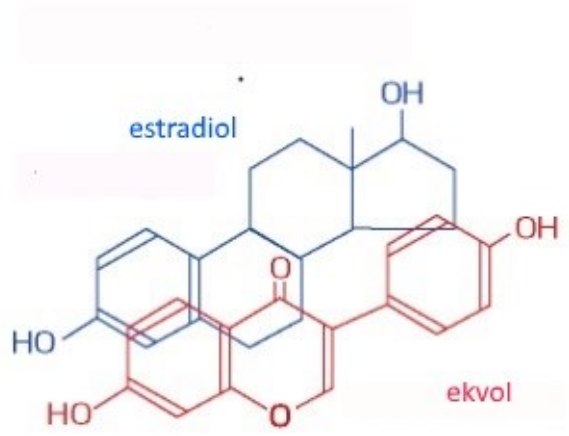
Fitoestrogeni su nesteroidni biljni estrogeni koji imaju strukturu sličnu steroidnim estrogenima koja im omogućava vezanje na ljudski estrogen receptor te ispoljavaju estrogene i antiestrogene učinke (Baber, 2010). Glavna podjela fitoestrogena pronađenih u biljkama dijeli ih na četiri različite grupe fenolnih spojeva: izoflavoni, kumestani, lignani i stilbeni (Gašparević-Ivanek, 2003; Cornwell i sur., 2004). Ostale grupe fitoestrogena koje su također pronađene u biljkama su antrakinoni, kalkoni, flavoni, prenilflavonoidi te saponini. Osim fenolnih fitoestrogena u biljkama se nalaze i steroidni fitoestrogeni kao što su estroni pronađeni u palmi te β-sitosteroli pronađeni u gotovo svim biljkama (Ososki i Kennelly, 2003). Pojedina biljka često sadrži više različitih grupa fitoestrogena (Murkies i sur., 1998). Fitoestrogeni su kategorizirani na osnovu njihovih kemijskih struktura koje sliče na E2 (endogeni estrogen-estradiol), kao i s obzirom na različite načine kojima djeluju na estrogen-posredovane puteve.

Raznolika biološka aktivnost fitoestrogena je posljedica njihove sposobnosti da se ponašaju estrogeno kao estrogen agonisti te antiestrogeno kao estrogen antagonisti. Kao estrogen agonisti fitoestrogeni oponašaju endogeni estrogen te uzrokuju estrogene učinke. Kao estrogen antagonisti, oni mogu blokirati ili promijeniti estrogen receptore (ER) te spriječiti estrogenu aktivnost, uzrokujući antiestrogene učinke (Ososki i Kennelly, 2003).

Biološka aktivnost pojedinih fitoestrogena varira i često se na njih gleda kao na manje aktivne nego što su to estrogeni sisavaca ili sintetički estrogeni. Razlike u estrogenoj aktivnosti tih sličnih spojeva mogu postojati zbog razlike u strukturnim značajkama. Neki fitoestrogeni pokazuju različitu estrogenu aktivnost na biološkim testovima, dok neki drugi ne pokazuju estrogenu aktivnost, a pretpostavlja se da je razlog što su samo njihovi metabolizirani derivati hormonski aktivni. Metabolizirani derivati mogu biti aktivni aglikoni dobiveni uklanjanjem šećerne komponente tijekom metabolizma ili tvari proizvedene tijekom metaboličkih procesa. Potrebna su dodatna istraživanja koja bi rasvijetlila vezu između strukture i aktivnosti koja je potrebna da spoj kao što je fitoestrogen bude aktivan (Ososki i Kennelly, 2003).

Estrogeni receptori vežu na sebe steroidne i brojne nesteroidne spojeve. Aromatski prsten i hidroksilna skupina na ER su važni za uspješno vezivanje, a ostatak na ER veže hidrofobne skupine. Važne značajke koje omogućuju spojevima da se vežu na ER su sterička i hidrofobna svojstva spoja kao i veza između hidroksilne skupine fenola i receptorskog veznog mjesta

(Ososki i Kennelly, 2003). Estrogeni flavonoidi su strukturno slični E2 te sadrže planarni prstenasti sustav (Hu i Aizawa, 2003). Na Slici 1 prikazana je usporedba strukture izoflavonskog metabolita ekvola i estradiola.



Slika 1. Sličnost estrogena i izoflavona (estrogen: plava boja, izoflavon: crvena boja) (Setchell, 1999)

Dvije prstenaste strukture izoflavona su odvojene s dva atoma ugljika te je udaljenost između hidrofobnih i hidrogenih veznih interakcija važna prilikom vezivanja na ER (Ososki i Kennelly, 2003). Ostale karakteristike koje su važne prilikom vezivanja izoflavona na ER su stupanj razgranatosti alkilne grupe te njen smještaj na fenolnom prstenu i raspodjela gustoće elektrona na jednom od prstena (Hu i Aizawa, 2003).

2.1.1. Izoflavoni

Izoflavoni su najpoznatiji fitoestrogeni te su najrasprostranjeniji oblik fitoestrogena u biljnom svijetu. Tzv. "bolest djeteline" koja je prepoznata kod australske ovce potaknula je istraživanja estrogene aktivnosti izoflavona. Kod ovaca u čijoj je prehrani dominantna djetelina (*Trifolium subterraneum* L., Fabaceae) primjećen je reproduktivni poremećaj koji smanjuje razinu jagnjenja, potiče abnormalnu laktaciju, izaziva promjene na spolnim organima, privremenu neplodnost te distociju maternice (Ososki i Kennelly, 2003).

U biljkama se najčešće nalaze u obliku glikozida te su u tom obliku inaktivni, a mogu se pronaći u različitim biljkama, uključujući voće i povrće, ali se najviše pronalaze u mahunarkama, posebice u soji (Tham i sur., 1998). Fermentacija soje može smanjiti količinu izoflavona, dok je bioraspoloživost izoflavona veća kod fermentiranih proizvoda tako da su

razine izoflavona u urinu slične kod ljudi koji konzumiraju fermentirane i nefermentirane proizvode (Cornwell i sur., 2004). Sojini proizvodi sadrže veće količine izoflavona u odnosu na druge leguminoze ili druge biljke (Tham i sur., 1998). Sojine sjemenke sadrže i visoke razine formononetina i biokanina A. Ostali izvori izoflavona su sjemenke i orašasti plodovi, kao što su suncokretove sjemenke i lješnjaci dok su soja i crvena djetelina prve iz kojih su ekstrahirani izoflavoni. Suha zrna soje sadrže 1,2 - 4,2 mg suhe tvari izoflavona dok visokoproteinski sojini proizvodi kao što je sojino brašno sadrže 1,1 - 1,4 mg g^{-1} suhe tvari (Ososki i Kennelly, 2003).

Dva glavna izoflavona pronađena u ljudi su genistein i daizdein. Biljni prekursori genisteina i daizdeina su redom biokanin A i formononetin (Tham i sur., 1998).

Nakon što sisavci konzumiraju izoflavone, biokanin A i formononetin se trenutačno metaboliziraju u genistein i daizdein (Ososki i Kennelly, 2003; Tham i sur., 1998). Naime, ovi biljni spojevi podvrgavaju se fermentaciji od strane intestinalne mikroflore te kao takvi bivaju pogodni za apsorpciju. U tijelu, daizdein i genistein se rekonjugiraju do glukuronida te ukoliko ne podliježu daljnjem metabolizmu, izlučuju se putem urina. Daizdein dalje može biti metaboliziran u ekvol i zatim u *O*-demetilangolensin (O-DMA) (Tham i sur., 1998). Ekvol se ne metabolizira jednako kod svih ljudi te individualna sposobnost transformacije sojinih izoflavona u ekvol može dati objašnjenje za različite rezultate koji se dobivaju u studijama koje se provode na fitoestrogenima. Genistein se metabolizira u dihidrogenistein, zatim u 6'-hidroksi-DMA (6'-hidroksi-demetilangolensin) i hormonalno inertni *p*-etilfenol u ovaca i ljudi.

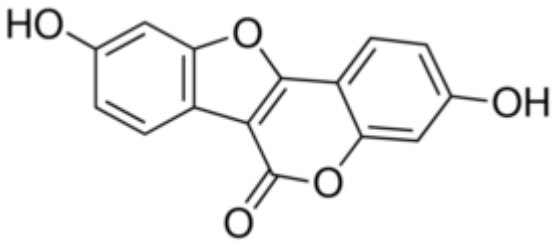
Daizdein, genistein, ekvol i *O*-DMA su glavni fitoestrogeni detektirani u krvi i urinu ljudi i životinja (Tham i sur., 1998). Ovi spojevi dobiveni metaboličkim reakcijama imaju drugačije biološke učinke nego izvorni izoflavoni iz biljaka (Ososki i Kennelly, 2003).

Genistein može proizvesti sličan učinak estradiolu u nekoliko različitih tkiva kao što su tkivo dojke, endometrija, prostate, vaskularnom te koštanom tkivu, a može djelovati i kao estrogen antagonist (Cornwell i sur., 2004; Bacciottini i sur., 2007). Nekoliko studija se bavilo povezanošću genisteina s proliferacijom stanica raka dojke. Rezultati su pokazali proliferaciju stanica pri fiziološkim dozama (100 nmol L^{-1} – 1 μmol L^{-1}) te inhibiciju stanica pri visokim koncentracijama genisteina (>10 μmol L^{-1}) (Ososki i Kennelly, 2003). Nadalje, genistein također inducira i neke druge učinke osim vezanja na ER, kao što su inhibicija tirozin kinaze te DNA topoizomeraze (Cornwell i sur., 2004; Bacciottini i sur., 2007).

Oprečni rezultati dobiveni su pri proučavanju antioksidacijskog djelovanja genisteina. Neke studije pokazuju da genistein ima snažno antioksidacijsko djelovanje, međutim, druge su pokazale da genistein i ostali fitoestrogeni nemaju značajan efekt kao antioksidansi (Ososki i Kennelly, 2003).

2.1.2. Kumestani

Najveću estrogenu aktivnost pokazuje druga grupa fitoestrogena - kumestani (Bacciottini i sur., 2007). Kumestrol su 1957. godine otkrili Bickoff i suradnici kao novi fitoestrogen, a izoliran je iz bijele djeteline, jagodinog lista i lucerne. Sjeno kojim se hrani stoka sadrži 37 mg kg^{-1} ili više kumestrola te njegova konzumacija rezultira negativnim estrogenim učincima na razvoj vimena, prolapsu vagine, vrata maternice i rektuma. Glavni kumestani s fitoestrogenim učincima su spomenuti kumestrol (Slika 2) i 4'-metoksikumestrol. Kumestrol i genistein imaju viši afinitet za vezanje na ER-ß od ostalih fitoestrogenih spojeva. Kumestrol se metabolizira do dihidrodaizdeina, a potom do *O*-DMA i ekvola. Ekvol se ne metabolizira jednako kod svih ljudi te individualna sposobnost biotransformacije izoflavona u ekvol nudi moguće objašnjenje za različite rezultate u studijama. Jedno *in vitro* istraživanje pokazalo je da kumestrol inhibira resorpciju i stimulira mineralizaciju kostiju (Ososki i Kennelly, 2003).



Slika 2. Strukturna formula kumestrola (Sigma-Aldrich, 2016a)

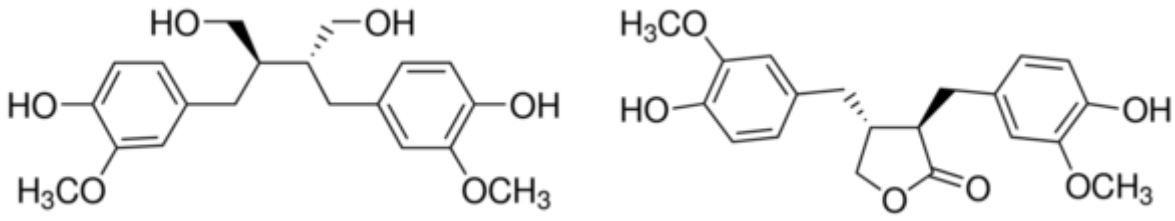
Kumestani su manje prisutni u ljudskoj prehrani nego izoflavoni, no kao i izoflavoni nalaze se uglavnom u leguminozama, te u biljkama kao što su klice lucerne, mung graha, prokulici ili špinatu. Djetelina i sojine klice sadrže najviše koncentracije kumestrola (28 i 7 mg/100 g suhe tvari) (Cornwell i sur., 2004; Ososki i Kennelly, 2003). Količina kumestrola u biljnom materijalu varira ovisno o vrsti biljke, stupnju rasta, obrezanosti, prisutnosti bolesti, lokaciji te je li napadnuta insektima ili gljivicama. Napadi insekata i gljivica mogu prouzročiti da lucerna proizvede kumestrol ili 4-metoksikumestrol, fitoaleksin. Fitoaleksini su raznolika skupina spojeva, obično sekundarni metaboliti biljaka, koje biljke sintetiziraju kao zaštitu od insekata, bakterija i virusa (Ososki i Kennelly, 2003).

2.1.3. Lignani

Lignani su konstituenti viših biljaka kao što su cjelovite žitarice, mahunarke, povrće i sjemenke, a posebno visoke koncentracije lignana nalaze se u lanenim sjemenkama. Voće sadrži manje količine lignana, a iznimka su jagode i brusnice. Iako se prije mislilo da su prisutni samo u višim biljkama, lignani sisavaca pronađeni su u biološkim tekućinama ljudi i životinja (Bacciottini i sur., 2007; Cornwell i sur., 2004; Tham i sur., 1998).

Kemijska struktura biljnih lignana je poprilično drugačija od lignana sisavaca uglavnom zbog promjena koje se događaju u debelom i tankom crijevu te jetri tijekom enterohepatičkog kruženja (Bacciottini i sur., 2007; Cornwell i sur., 2004; Tham i sur., 1998). Imaju kemijsku osnovu dibenzilbutana te u biljkama sudjeluju u formaciji lignina koji sudjeluje u izgradnji stanične stijenke.

Najpopularniji fitoestrogeni lignani su sekoizolaricirezinol i matairezinol (Slika 3) koji se konvertiraju pod djelovanjem bakterija u crijevu u enterodiol i enterolakton, lignane u sisavaca koji nisu pronađeni u biljkama. Enterodiol se dalje može metabolizirati do enterolaktona. Uklanjanje šećernog dijela reakcijama metabolizma (djelovanjem intestinalnih bakterija) zajedničko je izoflavonima i lignanima (Ososki i Kennelly, 2003).



Slika 3. Strukturne formule sekoizolaricirezinola (lijevo) i matairezinola (desno) (Sigma-Aldrich, 2016b; Sigma-Aldrich 2016c).

Ciklička struktura promatrana u urinarnoj ekskreciji kod ljudi i životinja tijekom menstrualnog ciklusa zainteresirala je istraživače vezano za njihovu fiziološku ulogu, naime mislilo se da su oni nova vrsta endogenih hormona (Tham i sur., 1998). Zanimljivo, jedna klinička studija je pokazala da je ekskrecija enterodiola i enterolaktona značajno viša kod osoba čija je prehrana bogata povrćem (mrkva i špinat te brokula i cvjetača) (Bacciotinni i sur., 2007).

Lignani sisavaca, kao i izoflavoni imaju nisku molekulsku masu te se kemijski, biokemijski i biološki smatraju stabilnim molekulama jer imaju fenolnu grupu u *meta* položaju, dok se

lignani sisavaca razlikuju od lignana biljaka po tome što imaju fenolnu skupinu u *meta* poziciji isključivo na aromatskom prstenu (Tham i sur., 1998; Ososki i Kennelly, 2003).

Lignani se obično nalaze u raži (*Secale cereale* L., Poaceae) i sjemenkama kao što su lan (*Linum usitatissimum* L., Linaceae) i sjemenke bundeve. Lan sadrži obilne količine lignana s oko 0,8 mg sekoizolaricirezinola/g suhe tvari te kada se samelju i odmaste, sadržaj fitoestrogena raste. Sjemenke bundeve sadrže sekoizolaricirezinol te male količine laricirezinola (Ososki i Kennelly, 2003).

Lignani su još prisutni u kuhanom zelenom i crnom čaju te kavi. Žitarice sadrže visoke količine lignana u aleuronskom sloju i perikarpu. Hidroksimatairezinol je prvo identificiran u smreci te je zabilježen kao prekursor enterolaktona. Dodatna istraživanja na ovom spoju pokazala su njegovu potencijalnu antioksidacijsku aktivnost te smanjenu pojavnost raka dojke kod štakora (inducirani tumor).

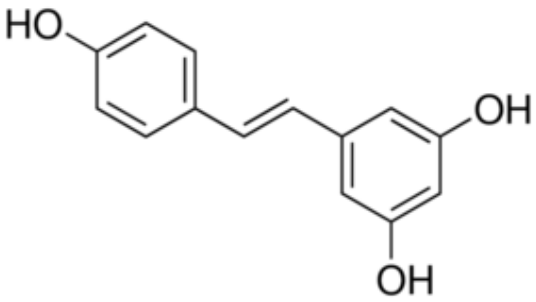
Studija koja se bavila učincima metaboliziranog lignana provedena na muškarcima (Fincima) pokazala je smanjeni rizik od miokardijalnog infarkta koji je povezan s visokim koncentracijama enterolaktona u serumu. Otkriveno je da pročišćeni lignani konzumirani nakon rođenja ili u predpubertetskom razdoblju imaju protektivni učinak na tkivo dojke tako što povećavaju diferencijaciju i proliferaciju terminalnih struktura u obliku pupoljaka osobito tijekom trudnoće i laktacije (Ososki i Kennelly, 2003).

2.1.4. Stilbeni

Stilbeni se stvaraju fenilpropanoid-acetatnim putem (Cornwell i sur., 2004). Glavni predstavnik stilbena je resveratrol, prirodni spoj proizveden od strane nekih biljaka kao što je vinova loza, kao odgovor na ozljedu. Kikiriki je također bogat resveratrolom. Korijenje *Polygonium cuspidatum*, koje se koristi u tradicionalnoj orijentalnoj medicini u terapeutske svrhe, je identificirano kao glavni izvor stilbena (Bacciottini i sur., 2007).

Postoje dva izomera resveratrola, *cis* i *trans*, a jedino *trans* izomer pokazuje estrogenu aktivnost (Slika 4). *Trans* resveratrol se sintetizira kao odgovor na gljivičnu infekciju ili prilikom izloženosti biljke ultraljubičastom zračenju. Resveratrol se nalazi samo u pokožici bobice grožda, ali ne i u pulpi što rezultira niskim razinama *trans* resveratrola u bijelom vinu. Što je dulja fermentacija, to će biti veća koncentracija *trans* resveratrola u konačnom proizvodu. Razina *trans* resveratrola u crvenom vinu, fermentiranog s kožicom može imati visoke razine resveratrola (Cornwell i sur., 2004). Eksperimentalna studija procijenila je da

prosječan vinopija, dugoročno, apsorbira dovoljnu količinu resveratrola koja objašnjava povoljan učinak crvenog vina na ljudsko zdravlje.



Slika 4. Strukturna formula resveratrola (Sigma-Aldrich, 2016d)

Resveratrol pokazuje antitumorski učinak, antioksidacijsku aktivnost te preventivno djelovanje na kardiovaskularne bolesti (Bacciottini i sur., 2007). Pokazuje agonističko i antagonističko djelovanje na MCF-7 stanice (stanice humanog adenokarcinoma dojke) i stanice jajnika kod štakora (Cornwell i sur., 2004). Kao fitoestrogen može povoljno utjecati na neke fiziološke procese, a s obzirom na drugačiju strukturu, mehanizam njegovog djelovanja donekle se razlikuje od drugih flavonoida (Bacciottini i sur., 2007).

2.2. Fitoestrogeni - biološki učinci

Fitoestrogeni unaprijeđuju funkciju estrogena te strukturno odgovaraju estrogenu u sisavaca, β-estradiolu (E2). Druga dva endogena estrogena u sisavaca su estriol i estron koji imaju slabiju estrogenu funkciju od β-estradiola (Setchell, 1998). Biološki potencijal fitoestrogena varira, relativni potencijali određeni na kulturama ljudskih stanica (u usporedbi s estradiolom kojem dajemo vrijednost 100) su za kumestrol 0,202, genistein 0,084, ekvol 0,061, daizdein 0,013 i formononetin 0,0006 (Murkies i sur., 1998).

Estrogeni utječu na razvoj i funkcioniranje ženskih i muških reproduktivnih organa, održavaju kosti te središnji živčani sustav, čuvaju srce, štite od pojave raka crijeva te štite kožu od starenja. S obzirom na to koliko estrogeni imaju važnu ulogu u ljudskom organizmu, nije iznenađujući potencijal fitoestrogena u smislu očuvanja ljudskog zdravlja. Važnost uloge estrogena u regulaciji homeostaze mnogih staničnih i biokemijskih zbivanja najbolje izlazi na vidjelo kada dođe do patofizioloških promjena uzrokovanih njegovim nedostatkom (Setchell, 1998). Brinući o svojem zdravlju, ljudi se okreću alternativnim rješenjima te traže namirnice ili pripravke koje su „prirodnog“ porijekla. Mnoge žene radije se okreću fitoestrogenima kao

alternativi za hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT) i estrogenu nadomjesnu terapiju (ENT) zbog njihovih nepoželjnih učinaka kao što su povećanje rizika od raka dojke i endometrija te nekontroliranog krvarenja (Ososki i Kennelly, 2003).

Fitoestrogeni imaju steričku strukturu sličnu steroidnim estrogenima koja im omogućava da se vežu na ljudski estrogen receptor te su u mogućnosti ispoljavati razne estrogene i antiestrogene učinke (estrogene kao estrogen-agonisti, a antiestrogene kao antagonisti) (Baber, 2010). Kao estrogen-agonisti, fitoestrogeni oponašaju endogene estrogene te imitiraju učinak estrogena. Kao estrogen-antagonisti, mogu blokirati ili mijenjati estrogene receptore te spriječiti aktivnost estrogena i pritom uzrokovati antiestrogeni učinak (Ososki i Kennelly, 2003).

Fitoestrogeni se mogu vezati na dvije vrste estrogenih receptora: ER-α koji je kloniran 1986. g. te na ER-ß koji je kloniran kod štakora i kod ljudi. Te dvije vrste receptora razlikuju se po tome što se nalaze na različitim tkivima te po afinitetu prema ligandima, iako postoje i sličnosti, tj. preklapanja u funkciji i ulozi. Kod štakora, oba receptora, i ER-α i ER-ß, su prisutni u tkivu maternice i jajnika. ER-ß pokazuje specifičnost prema fitoestrogenima i kod ljudi je prisutan u tkivu jajnika, slezene, testisa i timusa, a kod štakora u tkivu mozga, mokraćnog mjehura, pluća, jajnika, testisa te timusa (Ososki i Kennelly, 2003).

Fitoestrogeni pokazuju slabiji afinitet vezanja za ER od E2 te neki fitoestrogeni pokazuju veći afinitet prema ER-ß nego prema ER-α što može ukazivati na različite puteve djelovanja te objašnjava specifičnost tkiva prema fitoestrogenima (Ososki i Kennelly, 2003). Čini se da složenost fitoestrogena i receptora postaje još izraženija zbog toga što su njihova djelovanja na staničnoj i molekularnoj razini pod utjecajem različitih faktora uključujući koncentraciju fitoestrogena, prisutnost odnosno odsutnost endogenog estrogena te tip ciljanog organa ili stanice (Setchell, 1998). Nedavnim istraživanjem na ribi atlantskoj kreketuši (*Atlantic croaker Micropogonias undulates)* otkriven je treći estrogeni receptor, ER-y koji je pronađen u različitim tkivima (Ososki i Kennelly, 2003).

Kao antagonisti i agonisti, u fitoestrogene se također ubrajaju i selektivni estrogeni modulatori (SERM), nesteroidne tvari sa sličnom strukturom E2 i afinitetom prema estrogenim receptorima. Oni su specifični iz razloga što mogu djelovati kao agonisti i antagonisti, ovisno o tkivu, estrogenom receptoru te koncentraciji cirkulirajućeg endogenog estrogena. Tamoksifen i raloksifen su najpoznatiji SERM. Tamoksifen se koristi u

medicinskoj praksi za pacijente koji boluju od raka dojke zato što djeluje kao estrogen antagonist u tkivu dojke, usporavajući proliferaciju stanica raka, zatim kao estrogen agonist u koštanom tkivu, te u kardiovaskularnom sustavu prevenirajući osteoporozu i srčana oboljenja. Međutim, tamoksifen pokazuje estrogenu aktivnost u maternici te može povećati rizik od raka endometrija (Ososki i Kennelly, 2003).

2.2.1. Povoljni učinci fitoestrogena

Posljednjih godina, fitoestrogeni privlače posebnu pozornost javnosti, ali i medicinskih krugova zbog toga što je nizom studija dokazano da konzumacija hrane biljnog porijekla koja sadrži fitoestrogene ima korisne učinke na zdravlje čovjeka (Bhathena i Velasquez, 2002).

Istraživači su predložili hipotezu da je rjeđa pojava kardiovaskularnih bolesti, osteoporotskih prijeloma, raka dojke te valunga kod azijske populacije povezana s prehranom koja je bogata sojom, tj. fitoestrogenima (Ososki i Kennelly, 2003). Čak je FDA (*The Food and Drug Administration*) autorizirala korištenje oznaka na određenim sojinim proizvodima s tvrdnjom da sojini proteini smanjuju rizik od kardiovaskularnih bolesti.

Pojavljuju se i dokazi da konzumacija hrane bogate fitoestrogenima te suplementacija može imati korisne učinke na *dijabetes melitus* i gojaznost kod životinja i ljudi (Bhathena i Velasquez, 2002). Nekoliko studija je pokazalo da intestinalne bakterije imaju važnu ulogu u metabolizmu fitoestrogena te imaju sposobnost pretvorbe fitoestrogena u spojeve koji štite od raka, a koji su strukturno vrlo slični E2. Neki od mehanizama po kojima fitoestrogeni mogu inhibirati rast stanica raka su: inhibicija DNA topoizomeraze, suzbijanje angiogeneze, diferencijacija stanica raka te indukcija apoptoze (Ososki i Kennelly, 2003). Kako raste broj studija koje procjenjuju biološke učinke fitoestrogena na ljudsko zdravlje, složenost je očitija time što se estrogeni i antiestrogeni učinci promatraju kao različiti mehanizmi djelovanja. Stoga su potrebna dobro konstruirana istraživanja kako bi se procijenili pozitivni učinci fitoestrogena na zdravlje ljudi (Ososki i Kennelly, 2003).

2.2.1.1. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju raka dojke

Rak dojke je najčešći tip raka koji pogađa žene diljem svijeta. WHO (eng. *World Health Organization* - Svjetska zdravstvena organizacija) je iznijela podatak da je rak dojke

dijagnosticiran 1,4 milijuna žena s 521 000 umrlih u 2012. godini (Russo i sur., 2016). Često se provode epidemiološke studije na temu povezanosti raka dojke i konzumacije soje i lignana kao i na temu mehanizama djelovanja fitoestrogena na tkivo dojke (Ososki i Kennelly, 2003). Sojini proizvodi su bogati izoflavonima, a azijska populacija konzumira prilično velike količine soje te je kod nje primjećena znatno niža pojavnost raka dojke nego kod pripadnika zapadne populacije (Keinan-Boker i sur., 2004).

Današnja istraživanja nastoje pronaći estrogenu zamjensku terapiju za žene kod kojih postoji povećani rizik od raka dojke ili koje su već imale rak dojke. Fitoestrogeni djeluju kao slabi estrogen i oponašaju estrogenu aktivnost u okolini u kojoj je niska koncentracija estrogena te pokazuju antiestrogenu aktivnost u okolini u kojoj je koncentracija estrogena visoka. Ovo objašnjenje sugerira da prije menopauze, kada je koncentracija estrogena visoka, fitoestrogeni mogu štititi od raka dojke, dok nakon menopauze kada je količina estrogena niska, fitoestrogeni mogu inducirati rak dojke (Ososki i Kennelly, 2003). O ovoj teoriji se dosta raspravljalo te su mnoge studije pokazale proturječne rezultate.

Žene u pedesetim godinama koje imaju visoke razine cirkulirajućeg enterolaktona imaju upola manji rizik od raka dojke u odnosu na žene mlađe od pedeset godina. Nasuprot tome, velika studija koja je pratila 111 526 žena u Kaliforniji, nije pronašla povezanost između fitoestrogena i raka dojke. *Nested case* kontrolirana studija u Finskoj nije pronašla povezanost između koncentracije serumskog enterolaktona i rizika od razvoja raka dojke u pre- i postmenopauzalnih žena (Cornwell i sur., 2004). U jednoj studiji pokazan je dvojak učinak genisteina u različitim koncentracijama na stanice humanog adenokarcinoma dojke (MCF-7). U fiziološkim dozama od 100 nmol L^{-1} do 1 μmol L^{-1}, genistein stimulira proliferaciju stanica (povećanje tkiva bujanjem). U prisutnosti fizioloških doza E2, genistein se natječe za vezno mjesto E2 te malo inhibira staničnu proliferaciju. U dozama višim od 10 μmol L^{-1} genistein inhibira staničnu proliferaciju i to zbog inhibicije aktivnosti tirozin kinaze tako što se veže na receptor faktora rasta. Dakle, aktivnost genisteina ovisi o njegovoj koncentraciji i o koncentraciji estradiola u okolnom mediju (Ososki i Kennelly, 2003).

Black cohosh (*Actaea racemosa* L., cimicifuga), *dong quai* (*Angelica sinensis*, kineska anđelika), ginseng i sladić su testirani s obzirom na njihovo djelovanje na proliferaciju MCF-7 stanica te se pokazalo da *dong quai* i ginseng stimuliraju rast stanica. Jedna *in vivo* studija na štakorima otkrila je da novorođene ženke koje su tretirane s genisteinom, a potom izložene karcinogenu pokazuju povećanu latenciju i smanjenu pojavu tumora. Ova antitumorska

aktivnost je kasnije potvrđena studijom koja je pokazala smanjeni broj tumora u životinja koje su tretirane s genisteinom tijekom neonatalnog i prepubertalnog perioda za razliku od kasnijih perioda. Međutim, ostale studije su pokazale kontradiktorne rezultate te navode da pacijenti koji boluju od raka dojke trebaju izbjegavati soju (Ososki i Kennelly, 2003).

Zaštitni učinak fitoestrogena na rak može biti posljedica njegovog učinka na smanjenje cirkulirajućih razina nekonjugiranih spolnih hormona. Estrogeni uglavnom cirkuliraju kao inaktivni konjugati spolnih hormona vezanih na globulin i albumin (SHBG – eng. *sex hormon binding globulin* i SHBA – *eng. sex hormon binding albumin*). Suplementacija sojom povećava razinu SHBG (Cornwell i sur., 2004).

Predloženo je još mnogo različitih mehanizama djelovanja fitoestrogena na rak dojke. Postoji nekoliko izoforma ER koje imaju ulogu u heterodimerizaciji ER-ß s ER-α, a koja rezultira smanjenim učincima estrogena. Predloženi su dodatni mehanizmi: inhibicija tirozina te protein kinaza, inhibicija angiogeneze, promjena aktivnosti faktora rasta i veznog-proteina.

Uspoređivanje rezultata različitih studija je problematično jer se razlikuju u starosti osoba u istraživanju, vremenu izloženosti te dozi kao i vrsti analize (Ososki i Kennelly, 2003). Potrebno je više studija kako bi se procijenili različiti učinci koje vezanje fitoestrogena na ER-α i ER-ß ima na rak dojke.

Tamoksifen je antiestrogen koji se trenutno koristi kao profilaksa za prevenciju raka dojke kod visoko rizičnih žena. Soja se pak predlaže kao učinkovita nefarmakološka alternativa za prevenciju bolesti u takvih žena (Setchell, 1998).

2.2.1.2. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju kardiovaskularnih bolesti

Jedan od vodećih uzročnika smrti kod žena u razvijenim zemljama je koronarna bolest srca (KBS). Poznato je da pojavnost bolesti raste nakon menopauze kao posljedica gubitka estrogene zaštite (Wroblewski Lissin i Cooke, 2000; Cornwell i sur., 2004). KBS je bolest uzrokovana brojnim čimbenicima, kao što su povišeni serumski kolesterol, povišeni tlak te pušenje. Faktori koji potiču pojavu KBS-a, a na koje su fitoestrogeni pokazali povoljan učinak su lipidni profil, vaskularna reaktivnost, stanična proliferacija (endotel) i tromboza i to upravo zato što estrogen ima povoljne učinke na spomenute parametre (Bingham i sur., 1998; Ososki i Kennelly, 2003; Wroblewski Lissin i Cooke, 2000).

Predloženi mehanizmi koji objašnjavaju prevenciju kardiovaskularnih bolesti i ateroskleroze su: poboljšanje statusa lipida u plazmi, smanjenje nastanka tromba, npr. tako što se inhibira djelovanje trombocita, smanjenje arterijske popustljivosti i poboljšanje antioksidacijskog djelovanja (Ososki i Kennelly, 2003).

Hormonska nadomjesna terapija je pokazala povoljne učinke na smanjenje razine LDL kolesterola (eng. *low density lipoprotein* - lipoprotein niske gustoće) te povećanje razine HDL kolesterola (eng. *high density lipoprotein* - liporotein visoke gustoće), no ispoljila je i štetne učinke kao što su hipertrigliceridemija, endometrijska hiperplazija, tumorigeneza i dr. te su se mnoge žene okrenule alternativnom rješenju - fitoestrogenima (Wroblewski Lissin i Cooke, 2000).

Nekoliko mehanizama djelovanja koji objašnjavaju hipokolesterolemičke učinke fitoestrogena su: povećana sekrecija žučne kiseline koja pomaže pri uklanjanju lipoproteina LDL-a, promjenjeni metabolizam jetre povezan s povećanim uklanjanjem LDL-a od strane hepatocita, te poboljšanje funkcije štitne žlijezde. LDL pokazuje povećanu oksidacijsku otpornost kada su izoflavoni inkorporirani u LDL kolesterol (Ososki i Kennelly, 2003).

Izoflavoni genistein i daizdein su polifenoli koji su antioksidansi te u višim koncentracijama mogu prevenirati oksidacijsko oštećenje, tj. aterogenezu (Bingham i sur., 1998). 1997. godine zabilježeni su antioksidacijski učinci izoflavona u *in vitro* i *in vivo* studijama i uviđeno kako sojini izoflavoni djeluju kao antioksidansi pospješujući direktno ili indirektno aktivnost katalaze, superoksid dismutaze, glutation peroksidaze i glutation reduktaze. 2001. godine zabilježeno je da sojini ekstrakti, alfalfa (*Medicago sativa*, lucerna) i višnja acerola (*Malphigia glabra*) mogu sinergističkim djelovanjem prevenirati oksidaciju LDL-a (Ososki i Kennelly, 2003).

Predloženi su još neki mehanizmi djelovanja koji objašnjavaju učinke djelovanja fitoestrogena na koncentraciju lipida u plazmi: djelovanje na estrogene receptore, redukcija sinteze endogenog kolesterola te povećana aktivnost kolesterolskih receptora (Ososki i Kennelly, 2003).

Izoflavoni mogu stimulirati aktivnost endotelske nitrit oksid sintaze te tako inducirati vazodilataciju te također imaju antitrombotički i antiaterogeni učinak (Baber, 2010).

Genistein ima inhibitorni učinak na tirozin kinazu čime se može objasniti smanjeni broj trombocita te ima ulogu u supresiji procesa koji vode do ateroskleroze (Bingham i sur., 1998; Ososki i Kennelly, 2003). Neke kliničke studije iznijele su proturječne učinke fitoestrogena na serumske lipide. Jedna studija je zabilježila smanjenje ukupnog kolesterola u predmenopauzalnih žena uslijed konzumacije 45 mg/dan konjugiranih izoflavona u usporedbi s razinom tijekom kontrolnog perioda. *Meta-analiza* 38 studija pokazala je da konzumacija soje ima pozitivni učinak na lipidni profil (smanjenje LDL i triglicerida te povećanje HDL kolesterola), iako nažalost nema kliničkih istraživanja koji bi zaključili da se fitoestrogeni preporučuju kao primarna preventiva za kardiovaskularne bolesti (Tham i sur., 1998; Baber, 2010).

2.2.1.3. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju raka prostate

Svjetska zdravstvena organizacija zabilježila je da je rak prostate najčešći rak koji je dijagnosticiran kod muškaraca u 2012. godini (Russo i sur., 2016). Kod muškaraca adventista koji su se hranili uglavnom graškom, lećom i ostalim mahunarkama, rajčicama i nekim suhim voćem (izvori flavonoida) i kod Japanaca koji su se hranili rižom i tofuom (izvor izoflavona) zabilježen je smanjeni rizik od raka prostate (Adlercreutz, 1995; Tham i sur., 1998; Murkies i sur., 1998). Hrana bogata mastima i mesom te siromašna vlaknima povezana je s povećanim rizikom od raka prostate te se kao i rak dojke rijetko pojavljuje u zemljama Dalekog Istoka gdje se konzumira soja (Bingham i sur., 1998). Nekoliko epidemioloških studija pokazalo je kako su fitoestrogeni korisni u prevenciji raka prostate: studija provedena na 83 slučaja kod ljudi i u kojoj je provedeno 170 analiza koristila je upitnik kako bi procjenila odnos konzumacije fitoestrogena i rizika za rak prostate. Rezultati su pokazali blagi zaštitni učinak prilikom znatnog unosa fitoestrogena na pojavu raka prostate (Ososki i Kennelly, 2003).

Poznata je činjenica da su androgeni uključeni u razvoj raka prostate. Ključni mehanizam u djelovanju androgena u prostati i progresiji bolesti prostate je konverzija testosterona u mnogo potentniji metabolit dihidrotestosteron uz 5*α*-reduktazu. Smanjenje razine androgena može utjecati na karcinogenezu. Nedavne studije pokazale su da supstrati izoflavonoida i lignana inhibiraju konverziju testosterona u biološki aktivniji dihidrotestosteron inhibirajući aktivnost 5α-reduktaze (Tham i sur., 1998).

Nekoliko *in vitro* studija na ljudskim stanicama raka prostate pokazale su da visoke koncentracije fitoestrogena inhibiraju rast stanica. Kod štakora kojima je davana soja i rižine

mekinje zabilježen je usporen rast implantiranih tumora prostate. Daljnja testiranja s fitoestrogenima pokazala su povećanu apoptozu stanica tumora i smanjen rast tumora kod miševa kojima je implantiran ljudski tumor prostate (Ososki i Kennelly, 2003). Također je zabilježeno da genistein i biokanin A inhibiraju rast i androgen-ovisnih i androgen-neovisnih stanica raka u staničnim kulturama.

Prehrana bogata fitoestrogenima može prevenirati rak prostate različitim mehanizmima: smanjenjem razine cirkulirajućih androgena, smanjenjem proizvodnje dihidrotestosterona, kompetitivnim vezanjem na stanične hormonske receptore, povećanjem koncentracije spolnog hormona vezanog na globulin (SHBG) (Tham i sur., 1998).

Rezultati brojnih studija potvrđuju hipotezu da konzumacija soje prevenira rak prostate, iako je potrebno provesti još studija na tu temu.

2.2.1.4. Povoljni učinci fitoestrogena na smanjenje menopauzalnih simptoma

Menopauzu karakterizira opadanje i nepravilnost proizvodnje estrogena što uzrokuje neugodne simptome kao što su navale vrućine, noćna znojenja, poremećaji spavanja te vaginalna suhoća pri čemu su navale vrućine najneugodniji simptom. Mnoge žene kako bi ublažile simptome povezane s menopauzom traže medicinska rješenja. Iako HNT uspješno smanjuje menopauzalne simptome povezane sa smanjenim razinama estrogena, rezultati istraživanja Ženske Zdravstvene Inicijative (WHI – *Women's Health Initiative*) pokazali su da postoje rizici. Sami estrogen može povećati rizik od srčanog udara i venskog tromboembolizma te zajedno s progestinom uzrokovati rak dojke i srčani udar (Chen i sur., 2015).

Otkrića u studiji u kojoj su žene uzimale dnevnu dozu konjugiranog ekvin estrogena (0,625 mg) i medroksiprogesteron acetata (2,5 mg) pokazala su kako konzumacija spomenutih doza ima više rizika nego prednosti. Istraživači su zabilježili povećani rizik za invazivni rak dojke i kardiovaskularne bolesti pri konzumaciji kombiniranog hormonskog preparata nakon prosječno 5,2 godine praćenja (Ososki i Kennelly, 2003). Iako je uporaba HNT još uvijek odobrena, raste interes za učinkovitim i sigurnim alternativama za ublažavanje menopauzalnih simptoma (Krebs i sur., 2004).

1992. godine prvi puta se mjerila koncentracija fitoestrogena u postmenopauzalnih žena. Japanke su imale manju pojavnost navala vrućina i veću ekskreciju fitoestrogena što ih je navelo na hipotezu da fitoestrogeni imaju važnu ulogu u smanjivanju ovih simptoma (Dalais i sur., 1998).

Za ublažavanje menopauzalnih simptoma u Zapadnim zemljama koriste se *black cohosh*, *dong quai*, ginseng, crvena djetelina te hmelj. Nekoliko studija bavilo se utjecajem fitoestrogena na menopauzalne simptome te i dalje postoji dosta kontradiktornosti vezano za prednosti fitoestrogena, koje se javljaju uslijed varijacija između studija, u tipu ili dozi korištenog fitoestrogena, uslijed različitih metoda mjerenja ili nedostatka kontrole konzumacije fitoestrogena iz drugih izvora (Chen i sur., 2015; Ososki i Kennelly, 2003; Cornwell i sur., 2004).

Mehanizmi djelovanja su još nedovoljno istraženi radi kompleksnog biološkog djelovanja fitoestrogena. Ciljno tkivo, tip ER i koncentracija endogenog estrogena su faktori koji utječu na aktivnost fitoestrogena na staničnoj razini.

2.2.1.5. Povoljni učinci fitoestrogena pri liječenju osteoporoze

Osteoporoza je metabolička bolest kostiju karakterizirana njihovom narušenom jačinom te posljedično povećanog rizika od njihovog prijeloma (Chiechi i Micheli, 2005; Mei i sur., 2001). Nedostatak estrogena jest veliki rizični čimbenik za žene u menopauzi (Al Anazi i sur., 2011). Estrogeni imaju povoljan učinak te održavaju zdravlje kostiju tako što povećavaju apoptozu osteoklasta (Chiechi i Micheli, 2005). Menopauzalna osteoporoza je postala socijalni problem koji zahtjeva odgovarajući tretman. HNT se pokazala učinkovitom i u prevenciji i liječenju osteoporoze, ali su istraživanja pokazala da dugoročno uzimanje HNT nije sigurno kao što se pretpostavljalo (Chiechi i Micheli, 2005). Posljednjih godina pojačala se proizvodnja sintetičkih proizvoda, no s obzirom na izostanak učinka ili toksičnost tragalo se za alternativnim prirodnim rješenjem u borbi protiv osteoporoze. Iako nisu tako snažnog djelovanja kao endogeni estrogeni, fitoestrogeni su sve više u širokoj upotrabi jer su se pokazali sigurnima i učinkovitima u liječenju postmenopauzalne osteoporoze diljem svijeta (Al Anazi i sur., 2011).

2000. godine obrađene su tri studije na životinjama te je zaključeno da genistein ima bifazni učinak - niže doze poboljšavaju mineralnu gustoću kostiju za razliku od visokih doza, kod

ovariektomiziranih štakora. Dvije od tri studije o mineralnoj gustoći kostiju i konzumaciji fitoestrogena koje su provedene s postmenopauzalnim ženama su pokazale povećanje mineralne gustoće kostiju, dok je treća koja se provodila 10 godina u Nizozemskoj zabilježila gubitak koštane mase koji je povezan s visokim urinarnim ekvolom i ekskrecijom enterolaktona (Ososki i Kennelly, 2003). Studija iz 2001. godine pokazala je da pri sličnim razinama endogenog E2 postmenopauzalne žene s visokim unosom izoflavona imaju značajno više BMD vrijednosti (eng. *bone mineral density* - mineralna gustoća kostiju), na lumbalnim kralješcima i Wardovom trijanglu, od žena koje su unosile manje količine izoflavona (Mei i sur., 2001).

1997. godine obrađeno je nekoliko studija koje uključuju moguće mehanizme djelovanja korisnih učinaka fitoestrogena na koštanu masu. Ti mehanizmi su: prevencija urinarnog gubitka kalcija, korisni učinci na osteoblaste te utjecaji na sekreciju kalcitonina koji sprječava koštanu resorpciju. Estrogeni receptori su pronađeni u osteoblastima što može uzrokovati promjene u sintezi nekih proteina. Fitoestrogen-ER kompleks se može vezati na ERE (eng. *estrogen response element*) te inhibirati ili spriječiti ekspresiju specifičnih gena. Potrebno je provesti dodatne studije o gustoći kostiju i stopi fraktura kako bi se utvrdila sigurnost, učinkovitost i odgovarajuća doza fitoestrogena (Ososki i Kennelly, 2003).

Ipriflavon, sintetski derivat izoflavona se često koristi u studijama (na ljudima i životinjama) kako bi se procijenio utjecaj fitoestrogena na zdravlje kostiju te u većini studija pokazuje korisne učinke (Ososki i Kennelly, 2003).

Sintetički hormoni i lijekovi su znanstveno potkrijepljeni i regulirani od strane FDA (*Food and Drug Administration*), dok biljni proizvodi nisu te se ne preporučuje uzimati ih dokle god studije ne potvrde da prednosti jasno prednjače pred rizicima te u konačnici dok ih ne potvrdi FDA (Al Anazi i sur., 2011).

2.2.1.6. Povoljni učinci fitoestrogena na kognitivne sposobnosti

Mnoge postmenopauzalne žene osjećaju da njihove kognitivne sposobnosti opadaju tijekom menopauze (Cornwell i sur., 2004). Opadanje kognitivnih sposobnosti zabilježeno je u kapacitetu i brzini prerade informacija, funkciji pamćenja te izvršnog funkcioniranja, održanju koncentracije (pozornosti), planiranju te kognitivnoj fleksibilnosti. Kod žena u menopauzi je

ovaj proces povezan sa smanjenom proizvodnjom endogenog estrogena (Kreijkamp-Kaspers i sur., 2007).

Studija na štakorima iz 2002. godine ukazala je da konzumacija prehrambenih fitoestrogena može povoljno utjecati na anksioznost, učenje i pamćenje. Otkrića iz te studije upućuju na važnost fitoestrogena, s obzirom na prepoznati značaj estrogena u mozgu i neurološkim poremećajima, kao što je Alzheimerova bolest, posebice u žena (Lephart i sur., 2002). Jedna studija je pokazala poboljšanje u prisjećanju slika, zadržavanju pažnje te u sposobnosti planiranja zadataka kod postmenopauzalnih žena koje su uzimale sojine izoflavone za razliku od *placebo* grupe (Cornwell i sur., 2004).

Međutim dvije epidemiološke studije koje su se bavile povezanošću konzumacije tofua i kognitivnog razvoja u Japanaca koji žive u Americi pokazale su da je veća konzumacija tofua povezana sa slabijim kognitivnim testom, povećanjem ventrikula u mozgu te manjom težinom mozga u muškaraca i njihovih žena (Soni i sur., 2014).

Podaci iz dostupnih studija pokazuju proturječne rezultate stoga se ne može načiniti preporuka o povezanosti konzumacije prehrambenih fitoestrogena i kognitivnih sposobnosti.

2.2.2. Štetni učinci fitoestrogena

U svijetu je konzumacija namirnica bogatih fitoestrogenima u stalnom porastu. Fitoestrogeni su prisutni u brojnim dodacima prehrani te se konzumiraju kao prirodna alternativa ENT. Dječje formule na bazi soje sve više nalaze mjesto na policama supermarketa, a i sojini proteini se koriste u preradi hrane (Patisaul i Jefferson, 2010).

Konzumacija soje i fitoestrogena se često povezuje s povoljnim zdravstvenim učincima, međutim često se podcjenjuje njihov potencijalni štetni učinak na razvoj, plodnost te reproduktivni i endokrini sustav zbog čega ih mnogi smatraju endokrinim modulatorima (spojevima koji mijenjaju strukturu i funkciju endokrinog sustava te izazivaju štetne učinke) (Cederroth i sur., 2012; Patisaul i Jefferson, 2010). Rizici povezani s fitoestrogenima su povišena koncentracija izoflavona u plazmi kod beba hranjenih sojinim mlijekom, sposobnost da modificiraju metabolizam spolnih steroida te utjecaj na tiroidnu žlijezdu. Također, zabilježen je i njihov genotoksični potencijal (Ososki i Kennelly, 2003).

Kliničke studije koje istražuju utjecaj soje na reproduktivni razvoj su deficitarne, a i one dostupne su ograničene zbog limitirane veličine uzorka, razlika u ekperimentalnom dizajnu te odsutnosti adekvatnih metoda za praćenje promjena u organizmu koje se manifestiraju nekoliko godina nakon inicijalne izloženosti fitoestrogenima (Cederroth i sur., 2012).

Raspravljajući o štetnim učincima fitoestrogena na ljudsko zdravlje treba uzeti u obzir razlike i sličnosti metabolizma izoflavona u ljudi i preživača. Slično kao kod krava, kod nekih ljudi, daizdein - glavni izoflavon iz soje, može transformirati u bioaktivniji ekvol djelovanjem intestinalne mikroflore. Mogućnost konvertiranja daizdeina u ekvol proizlazi iz različite intestinalne mikroflore. Kako ekvol pokazuje veću estrogenu aktivnost od ishodnog spoja, učinak izoflavona na ljudsko zdravlje jači je u obliku ekvola. Pri dugoj izloženosti izoflavonima dokazano je da *„nonekvol proizvođači“* mogu razviti sposobnost stvaranja ekvola. Stoga, diferencijacija između *„ekvol proizvođača“* i „*nonekvol proizvođača*“ ovisi uglavnom o tipu prehrane, a ne o konstitutivnim razlikama između pojedinaca (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Kod ovaca koje su konzumirale velike količine djeteline zabilježena je povišena stopa neplodnosti i reproduktivnih poremećaja. Gepardi hranjeni mačjom hranom koja sadrži soju su također imali smanjenu plodnost, dok je razina plodnosti vraćena na normalnu kada su prestali s njenom konzumacijom (Ososki i Kennelly, 2003).

Dostupni podaci o djelovanju fitoestrogena na estrogen-ovisne tumore su kontradiktorni. Neke epidemiološke studije su pokazale smanjenje pojavnosti raka kod populacije koja je konzumirala hranu bogatu sojom, dok su neke *in vitro* studije dale suprotne rezultate. Naime, pokazalo se da fitoestrogeni poput genisteina, daizdeina i ekvola mogu posredovati u proliferaciji stanica raka dojke, a to djelovanje ovisilo je o dozi - neke doze su inducirale, a neke inhibirale staničnu proliferaciju (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Kontradiktorni rezultati onemogućuju donošenje zaključka o tome imaju li fitoestrogeni pozitivni ili negativni učinak na reproduktivno i endokrino zdravlje ljudi, a razlog oprečnih rezultata mogu biti različiti spol, etnička skupina, različiti vremenski okvir, doze, razlike u metabolizmu između ljudi i životinja na kojima se vrši promatranje, način ingestije te razlika u analizi rezultata različitih istraživanja (Woclawek-Potocka i sur., 2013; Cederroth i sur., 2012).

2.2.2.1. Štetni učinci fitoestrogena uslijed prenatalne izloženosti i konzumacije dojenačkih formula na bazi soje

Do prenatalne izloženosti fitoestrogenima može doći ukoliko majka preferira vegetarijansku prehranu, sojino mlijeko ili uzima dodatke prehrani. Izoflavoni prolaze kroz placentalnu barijeru i ulaze u cirkulaciju fetusa te za razliku od izloženosti u odraslijoj dobi, izloženost u prenatalnom ili perinatalnom razdoblju može dovesti do nepovratnih promjena u reproduktivnom sustavu. Muška djeca izložena izoflavonima u maternici pokazuju hipospadiju (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Kod ženskih potomaka izloženost izoflavonima u maternici može rezultirati smanjenom osjetljivošću mliječne žlijezde na estrogen. Izloženost izoflavonima za vrijeme fetalnog razvoja mijenja omjere estrogenih receptora pri čemu se smanjuje fiziološko djelovanje estrogena. Izloženost fetusa genisteinu rezultira povećanim rizikom od pojave raka maternice. Tako je dokazano da perinatalna izloženost izoflavonima rezultira promjenama na maternici i jajnicima kod ženskih štenaca (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Tijekom posljednjih 40 godina, milijuni djece hranjeno je formulama na bazi sojinih proteina kako bi osigurale adekvatan izvor hranjivih tvari za novorođenče. Ove formule sadrže izolate sojinih proteina suplementiranih s dodatnim aminokiselinama, mineralima, vitaminima te mastima potrebnima da podrže rast i razvoj novorođenčadi. Uporaba formula na bazi soje preporučuje se samo djeci koja su razvila alergije na kravlje mlijeko ili intoleranciju na laktozu. Brojni roditelji zbog vegetarijanskog načina života ipak preferiraju uporabu formula na bazi soje (Cederroth i sur., 2012).

Velika zabrinutost zbog konzumacije dojenačkih formula na bazi sojinih proteina raste upravo zbog iznimne osjetljivosti organizma u tom periodu života (Woclawek-Potocka i sur., 2013). Prosječna dnevna konzumacija svih izoflavona kod beba hranjenih formulama na bazi soje kreće se od 6 do 9 mg kg^{-1}, što rezultira puno višom koncentracijom izoflavona u plazmi tih beba (980 μg L^{-1}) nego kod dojenih beba ili beba hranjenih formulama na bazi kravljeg mlijeka (9,4 te 4,7 μg L^{-1}) (Cederroth i sur., 2012). Studije pokazuju da dojenčad hranjena formulama na bazi soje ima visoke koncentracije daizdeina i genisteina u plazmi, 13 000 do 22 000 puta više od razine E2 u ranoj životnoj dobi. Izloženost značajnim razinama fitoestrogena tijekom ovog kritičnog razvojnog perioda može imati potencijalno štetan

dugoročni učinak na reprodukciju, plodnost i spolno ponašanje u odrasloj dobi (Ososki i Kennelly, 2003).

Cross-sectional studija zabilježila je veću pojavu rasta grudi tijekom druge godine života kod djevojčica hranjenih formulama na bazi soje u usporedbi s njihovim vršnjakinjama hranjenih kravljim mlijekom. Retrospektivna kohortna studija otkrila je da žene koje su sudjelovale u istraživanju kao mala djeca, a hranjena su formulama na bazi soje, ne pokazuju značajne razlike u početku puberteta ili u reproduktivnim funkcijama, ali su zabilježena nešto duža menstrualna krvarenja za razliku od žena koje su kao djeca hranjene mliječnim formulama. Velika studija koja je uključivala 19972 žene otkrila je da je povećani rizik od razvoja benignog tumora maternice povezan s konzumacijom formula na bazi soje u ranom djetinjstvu (Cederroth i sur., 2012).

Studija koja se bavila utjecajem formula na bazi soje i stope rasta djece zaključila je da fitoestrogeni nemaju značajni utjecaj na rast, iako su podaci vezani za prerano rođenu djecu kontradiktorni (Zung i sur., 2001).

U opsežnom istraživanju uspoređivane su muške reproduktivne funkcije majmuna hranjenih tijekom prvih 6 tjedana života standardnim dojenačkim formulama na bazi kravljeg mlijeka i formulama na bazi sojinih proteina. Iako su majmuni hranjeni formulama na bazi soje imali smanjenu neonatalnu razinu testosterona, povećani broj Sertolijevih i Leydigovih stanica te povećanu težinu testisa u odrasloj dobi, nisu zabilježene štetne posljedice na reprodukciju (Cederroth i sur., 2012). Zanimljivo je napomenuti da je trend smanjenog razvoja testisa uočen kod ljudske dojenčadi hranjene i mliječnim formulama i formulama na bazi soje (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Kohortna studija provedena na 952 odrasle osobe (muškarci i žene) nije zabilježila značajne razlike u visini, težini, BMI, vremenu pubertetskog sazrijevanja, neplodnosti i pojavnosti raka (Setchell, 2001) bez obzira na način ishrane u dojenačkoj dobi (formule na bazi soje ili kravlje mlijeko).

Dostupne studije koje se bave ovom problematikom ograničene su veličinom uzorka, razlikama u sastavu formula na bazi soje te činjenicom da se većina reproduktivnih poremećaja može manifestirati godinama ili desetljećima nakon inicijalne izloženosti.

Malo dostupnih podataka te nedostatak dokazanih dugoročnih štetnih učinaka fitoestrogena može objasniti zašto potrošači i zdravstveni radnici smatraju formule na bazi sojinih proteina sigurnom alternativom dojenju. Treba napomenuti da nedavna procjena sigurnosti dojenačkih formula na bazi soje od preglednog panela iz Centra za procjenu rizika za ljudsku reprodukciju nije donijela zaključni prijedlog za reproduktivnu i razvojnu toksičnost fitoestrogena zbog ograničenosti dostupnih studija provedenih na ljudima (Cederroth i sur., 2012).

2.2.2.2. Štetni učinci fitoestrogena na ženski reproduktivni sustav

Zbog sve veće prisutnosti soje u prehrani žena, brojne epidemiološke i kliničke studije istražuju povezanost fitoestrogena i njihovog učinka na žensko reproduktivno zdravlje (Cederroth i sur., 2012).

Konzumacija namirnica bogatih izoflavonima u reproduktivnoj dobi povezana je s dismenorejom, endometriozom te sekundarnom neplodnošću. Visok unos fitoestrogena rezultirao je dismenorejom i sindromom upornog seksualnog uzbuđenja u studiji rađenoj u Amsterdamu. Zanimljivo je da je jedna pacijentica bila u mogućnosti začeti nakon povlačenja izoflavona iz svoje prehrane (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Nedavna *meta-analiza* 47 studija zaključila je da konzumacija soje i izoflavona u predmenopauzalnih žena smanjuje razinu cirkulirajućeg luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH) te povećava duljinu menstrualnog ciklusa. Nasuprot tome, kod postmenopauzalnih žena nisu zabilježeni učinci na hormonalni status (Cederroth i sur., 2012).

Da bi se mogla osigurati normalna funkcija jajnika, razina cirkulirajućeg estrogena mora oscilirati tijekom ciklusa. Niska razina estrogena stimulira otpuštanje FSH iz prednjeg režnja hipofize, podržavajući tako rast folikula. Prisutnost izoflavona može imati antagonistički učinak na razinu endogenog estrogena što može dovesti do nepravilnog ciklusa te do poremećaja u reproduktivnom sustavu. Prehrana na bazi soje može dovesti do promijena u razini steroidnih hormona te do povećanja duljine trajanja menstrualnog ciklusa. Štoviše, uzimanje suplemenata soje kod žena reproduktivne dobi rezultira smanjenim razinama LH i FSH tijekom periovulacijske faze (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Literaturni podaci upućuju da da izloženost genisteinu pri razvoju može inducirati štetne reproduktivne učinke kod glodavaca. To uključuje promjene u razvoju jajnika, vremenu vaginalnog otvaranja, estrus ciklusu, poremećenu funkciju jajnika i paratireoidne žlijezde, smanjenu plodnost te povećani rizik od adenokarcinoma. Na primjer, kod miševa, neonatalna injekcija genisteina u dozama od 0,5, 5 i 50 mg kg^{-1} na dan tijekom postanatalnih dana (1-5) dovodi do produljenog estrus ciklusa (Cederroth i sur., 2012).

Zanimljivo, slične promjene estrus ciklusa uočene su u ostalim studijama na glodavcima, uključujući izloženost endokrinim modulatorima, kao što su genistein, zearalenon te bisfenol A. Dok ženke izložene niskim dozama genisteina (0,5 - 5 mg kg^{-1}) pokazuju znakove smanjene plodnosti starenjem, miševi tretirani visokim dozama genisteina (50 mg kg^{-1}) ostaju trudni s 2 mjeseca starosti, ali su nesposobni održati trudnoću te ne okote niti jedno mladunče. Neonatalno tretiranje genisteinom također rezultira doza-ovisnim porastom broja multi-oocitnih folikula (MOF) prisutnih u nezrelim jajnicima. Ovi učinci su, čini se, posredovani ER-β. Međutim, nedavna studija je otkrila da većina oocita ovuliranih kod žena koje su oralno tretirane s visokim dozama (50 mg kg^{-1}) genisteina imaju normalnu morfologiju. Neplodnost je u stvari posljedica nesposobnosti maternice da podrži preimplantaciju embrija, razvoj i implantaciju, a ne loša kvaliteta oocite (Cederroth i sur., 2012).

In vitro studije učvrstile su opažanje da izoflavoni mogu direktno mijenjati fiziologiju endometrija. Genistein je u mogućnosti modulirati proliferaciju epitelnih staničnih linija nastalih iz adenokarcinoma (tumora koji se javlja u žljezdanom tkivu) ovisno o dozi (u manjim dozama je pokazao inhibitorni učinak na proliferaciju). U sličnim dozama, genistein inducira proliferaciju stanica leiomioma (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

Žene u menopauzi predstavljaju populaciju koja može biti izložena visokim koncentracijama izoflavona. Postoji mnogo izvješća koja pokazuju da suplementi koji sadrže genistein mogu smanjiti menopauzalne simptome. Dok fitoestrogeni mogu imati pozitivni učinak na postmenopauzalne žene, njihov učinak može biti negativan za žene u reproduktivnoj dobi (Woclawek-Potocka i sur., 2013).

2.2.2.3. Štetni učinci fitoestrogena na muški reproduktivni sustav

Kao potencijalni endokrini modulatori, fitoestrogeni mogu djelovati kao antiestrogeni te štetno djelovati na reproduktivno zdravlje muškaraca (Ososki i Kennelly, 2003). Međutim,

broj studija koje procjenjuju učinke fitoestrogena na plodnost i reproduktivne parametre kod muškaraca je relativno mali (Cederroth i sur., 2012).

U *cross-sectional* studiji koja je uključivala 99 muškaraca, otkrilo se da je prehrambeni unos sojinih proizvoda i izoflavona imao negativan učinak na broj spermija (obrnuto proporcionalan). Nije bilo značajnijih promjena parametara vezanih uz kvalitetu sjemena, već više za mobilnost spermija, morfologiju te ejakulacijski volumen. Međutim, nedostatak precizne procjene konzumacije soje, serumske razine izoflavona te činjenica da su sudionici uključeni u ovu studiju bili iz parova smanjene plodnosti, povećava oprez i čini interpretaciju podataka težom (Chavarro i sur., 2008). 2002. godine provedena je studija na odraslim muškarcima koja je pokazala da konzumacija sojinih izoflavona nema štetnog učinka na kvalitetu sperme (Ososki i Kennelly, 2003).

Studije u kojima je određivana razina hormona također nisu našle korelaciju s obzirom na konzumaciju tofua (70 mg/dan izoflavona), sojinog mlijeka (48 mg/dan izoflavona) ili sojinih proizvoda (22 mg/dan izoflavona). *Meta-analiza*, koja je uključivala studije koje su procjenjivale razine testosterona kao bio-indikatora za rizik od raka prostate, istaknula je 32 izvješća koja iznose da sojina hrana ili izoflavoni ne mijenjaju razinu slobodnog testosterona (Hamilton-Reeves i sur., 2010).

Kod muških adolescenata, suplementacija izoflavonima nije pokazala značajan učinak na rast kostiju (Ososki i Kennelly, 2003).

Uloga konzumacije soje i izloženosti izoflavonima opsežno je procjenjivana na životinjskim modelima. Visoke doze genisteina pokazale su promjene u odgovoru hipofize te promjene u izlučivanju LH kod kastriranih štakora u postpubertetnom razdoblju. Dodatno, procjenjivan je dugoročni učinak genisteina (0 - 10 mg kg^{-1} na dan) na reproduktivno zdravlje za vrijeme gestacije i laktacije kod miševa te je u ovom slučaju pokazan beznačajan učinak na količinu sperme, broj i pokretljivost spermija, a nije bilo učinka ni na ekspresiju testikularnih gena.
U mladunčadi štakora kojima je davan kumestrol primjećena je smanjena koncentracija testosterona te abnormalno seksualno ponašanje u odrasloj dobi (Ososki i Kennelly, 2003).

Dok neka izvješća ne pronalaze učinke na reprodukciju, druga bilježe različite fenotipske i reproduktivne abnormalnosti kao što su smanjena testikularna težina ili veličina, smanjena

spermatogeneza, smanjene razine FSH i testosterona, smanjena ano-genistalna udaljenost te promjene u reproduktivnom i agresivnom ponašanju (Cederroth i sur., 2012).

Od 12 studija koje su istraživale posljedice konzumacije fitoestrogena na proizvodnju sperme i plodnost, samo dvije su zabilježile negativne učinke. Zanimljivo je primjetiti da su te dvije studije jedine koje su promatrale učinke tijekom dulje izloženosti (od začeća do odrasle dobi). Obje studije su zabilježile smanjenje veličine legla (21 - 40 %), dok druge tri studije koje su procjenjivale učinak na veličinu legla nisu pokazale nikakav učinak. Ova otkrića ukazuju na to da se negativni učinci na proizvodnju sperme i mušku plodnost kod glodavaca jedino mogu promatrati tijekom duljeg perioda izloženosti soji i fitoestrogenima (Cederroth i sur., 2012).

Studija Gunnarssona i sur. (2009) pokazala je da fitoestrogeni mogu stimulirati sintezu testosterona tijekom puberteta kod jaraca. Porast koncentracije testosterona je prethodio visini ukupnog T3 (trijodtironina) u plazmi, što upućuje na to da fitoestrogeni imaju stimulatorni učinak na steroidogenezu povećavajući sekreciju T3 hormona, poznatog po tome da povećava sintezu testosterona u Leydigovim stanicama. Povećana razina testosterona može biti povezana s preuranjenim pubertetom. Ipak, većina dosadašnjih studija zabilježila je inhibitorni učinak fitoestrogena na proizvodnju testosterona (Gunnarsson i sur., 2009).

Uz praćenje djelovanja prirodno prisutnih tvari s hormonalnim učincima, provedene su studije u kojima su ispitivani i neki sintetski estrogeni. Studije provedene na životinjama kojima je davan dietilstilbestrol (DES - sintetski oblik estrogena terapijski indiciran ženama koje su imale pobačaj ili prijevremeni porod) pokazale su pojavnost genitalnih abnormalnosti tijekom razvoja, uključujući ciste, testikularne lezije, izostanak rasta seminalnih vezikula te je zbog toga porasla zabrinutost vezana za štetne učinke fitoestrogena na muški razvoj (Ososki i Kennelly, 2003). Također je utvrđeno da se smanjena kvaliteta sperme, nespušteni testisi te abnormalnosti urogenitalnog trakta pojavljuju u sinova majki koje su uzimale dietilstilbestrol u usporedbi s kontrolnom skupinom (Ososki i Kennelly, 2003).

Zbog velikih proturječnosti u provedenim studijama naglašena je potreba za dugoročnim, sveobuhvatnim studijama, i to na ljudima, koje bi procijenile utjecaj unosa fitoestrogena na muški razvoj.

2.2.2.4. Štetni učinci fitoestrogena na prsnu i štitnu žlijezdu

Visok unosa fitoestrogena povezuje se i s promjenama u težini timusa (prsne žlijezde) i utjecajem na imuni sustav. Ovariektomiziranom odraslom mišu dana je injekcija genisteina te je uočen porast težine timusa za 80 % (Ososki i Kennelly, 2003). Kod ovariektomiziranih ovaca hranjenih silažom crvene djeteline došlo je do promjena fizioloških funkcija tiroidne žlijezde.

Spekulacije da izoflavoni uzrokuju bolest štitnjače baziraju se na studijama koje pokazuju da je genistein sposoban inhibirati tiroid peroksidazu, ključni enzim u proizvodnji hormona štitnjače: tiroksina, inzulina i glukagona (Setchell, 2001).

Ovi rezultati pokazuju da muškarci i žene koji imaju problema sa štitnjačom trebaju biti na oprezu pri konzumaciji fitoestrogena (Ososki i Kennelly, 2003).

2.2.2.5. Štetni učinci fitoestrogena na kardiovaskularni sustav

Iako fitoestrogeni imaju kontroverznu ulogu u smanjenju rizika od kardiovaskularnih bolesti i karcinoma, upotreba suplemenata fitoestrogena u kombinaciji s kemoterapeuticima nastavlja biti popularna među pacijentima koji boluju od karcinoma. Genistein ima tirozin kinaza inhibitorni (TKI) učinak na mnoge tipove stanica u kardiovaskularnom sustavu; kompetitivno inhibira katalitičko mjesto na receptorskim protein-tirozin-kinazama (RTK), aktivnost intracelularnih signalnih puteva preko interakcija s estrogenim receptorima, aktivaciju G-protein posredovane signalizacije kao i MAP kinaze (mitogenom-aktivirane proteinske kinaze) (Harvey i Leinwand, 2015).

3. ZAKLJUČAK

Fitoestrogeni su tvari biljnog porijekla koje strukturno odgovaraju estrogenu u sisavaca, β-estradiolu te su u mogućnosti ispoljavati i estrogene (u okolini u kojoj je niska koncentracija estrogena) i antiestrogene (u okolini u kojoj je visoka koncentracija estrogena) učinke.

Posljednjih nekoliko desetljeća velika je pažnja usmjerena na istraživanje učinka fitoestrogena na ljudsko zdravlje. Provedene su brojne studije koje su pokazale povoljne učinke fitoestrogena na prevenciju raka dojke, kardiovaskularnih bolesti, raka prostate, menopauzalnih simptoma, osteoporoze te poboljšanje kognitivnih sposobnosti. Fitoestrogeni su međutim u nekim istraživanjima pokazali štetne učinke na ljudsko zdravlje, posebice na reproduktivni sustav muškaraca i žena. Kao najosjetljivija ističe se novorođenačka dob u kojoj su djeca izložena sojinim formulama.

Brojne studije daju proturječne rezultate i time onemogućuju da se sa sigurnošću utvrdi jesu li fitoestrogeni sigurna zaštita ili preventivno sredstvo protiv navedenih bolesti i stanja.

Proturječni rezultati dovode do nedefiniranih zaključaka, a razlozi proturječnosti mogu biti neujednačene studije – jedinke, različiti spol, etnička pripadnost, različiti vremenski okvir testiranja, doza, vrsta fitoestrogena (koji imaju različito djelovanje), razlika u metabolizmu između ljudi i životinja na kojima se vrši promatranje, način ingestije fitoestrogena te razlike u analizi rezultata. Također, nedostaju studije koje će provoditi istraživanja nekoliko godina nakon inicijalne izloženosti fitoestrogenima.

Iako je mnogo činjenica poznato o fitoestrogenima potrebno je još mnogo istraživanja da se donesu čvrsti zaključci o primjeni i učincima ovih prirodnih spojeva.

4. POPIS LITERATURE

- Adlercreutz, H. (1995) Phytoestrogens: Epidemiology and a Possible Role in Cancer Protection. *Environ. Health Persp.* **103**, 103-112.

- Al-Anazi, A. F., Qureshi, V. F., Javaid, K., Qureshi, S. (2011) Preventive effects of phytoestrogens against postmenopausal osteoporosis as compared to the available therapeutic choices: An overview. *J. Nat. Sc. Biol. Med.* **2**,154-163.

- Baber, R. (2010) Phytoestrogens and post reproductive health. *Maturitas* **66**, 344-349.

- Bacciottini, L., Falchetti, A., Pampaloni, B., Bartolini, E., Carossino, A. M., Brandi, M. L. (2007) Phytoestrogens: food or drug? *Clin. Cases Miner. Bone Metab.* **4**, 123-130.

- Bhathena, S. J., Velasquez, M. T. (2002) Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am. J. Clin. Nutr.* **76**, 1191- 1201.

- Bingham, S. A., Atkinson, C., Liggins, J., Bluck, L., Coward A. (1998) Phyto-oestrogens: Where are we now? *Brit. J. Nutr.* **79**, 393-406.

- Cederroth, C. R., Zimmermann, C., Nef, S. (2012) Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health. *Mol. Cell. Endocrinol.* **355**, 192-200.

- Chavarro, J. E., Toth, T. L., Sadio S. M., Hauser R. (2008) Soy food and isoflavone intake in relation to semen quality parameters among men from an infertility clinic. *Oxford J.* **23**, 2584-2590.

- Chen, M.-N., Lin, C.-C., Liu, C.-F. (2015) Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms. *Climacteric* **18**, 260-269.

- Chiechi, L. M., Micheli, L. (2005) Utility of dietary phytoestrogens in preventing postmenopausal osteoporosis. *Curr. Top. Nutraceut. R.* **3**, 15-28.

- Cornwell, T., Cohick, W., Raskin, I. (2004) Dietary phytoestrogens and health. *Phytochemistry* **65**, 995-1016.

- Dalais, F. S., Rice, G. E., Wahlqvist, M. L., Grehan, M., Murkies, A. L., Medley, G., Ayton, R., Strauss, B. J. (1998) Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* **1**, 124-129.

- Gašparević-Ivanek, V. (2003) Fitoestrogeni. *MEDIX* **50**, 90-94

- Gunnarsson, D., Selstam, G., Ridderstrale, Y., Holm, L., Ekstedt, E., Madej, A. (2009) Effects of dietary phytoestrogens on plasma testosterone and triiodothyronine (T3) levels in male goat. *Acta. Vet. Scand*. **51.** doi: 10.1186/ 1751- 0147-51-51.

- Hamilton-Reeves, J. M., Vazquez, G., Duval, S. J., Phipps, W. R., Kurzer, M. S., Messina, M. J. (2010) Clinical studies show no effects of soy protein or isoflavones on reproductive hormones in men: results of a meta-analyisis. *Fertil. Steril.* **94**, 997-1007.

- Harvey, P. A., Leinwand, L. A. (2015) Dietary phytoestrogens present in soy dramatically increase cardiotoxicology in male mice receiving a chemotherapeutic tyrosine kinase inhibitor. *Mol. Cell. Endocrinol.* **399**, 330-335.

- Hu, J-Y., Aizawa, T. (2003) Quantitative structure – activity relationships for estrogen receptor binding affinity of phenolic chemicals. *Water Res.* **37**, 1213-1222.

- Keinan-Boker, L., Van der Schouw, Y. T., Grobbee D. E., Peters, P. H. M. (2004) Dietary phytoestrogens and breast cancer risk. *Am. J. Clin. Nutr.* **79**, 282-288.

- Krebs, E. E., Ensrud, K. E., MacDonald, R., Wilt, T. J. (2004) Phytoestrogens for Treatment of Menopausal Symptoms. *Obstet. Ginecol.* **104**, 824-836.

- Kreijkamp-Kaspers, S., Kok, L., Grobbee, D. E., De Haan, E. H. F., Aleman A., Van der Schouw, Y. T. (2007) Dietary Phytoestrogen Intake and Cognitive Function in Older Women. *J. Gerontol.* A-Biol. **62**, 556-562.

- Lephart, E. D., West, T. W., Weber, K. S., Rhees, R. W., Setchell, K. D. R., Adlercreutz, H., Lund, T. D. (2002) Neurobehavioral effects of dietary soy phytoestrogens. *Neurotoxicol. Teratol*. **24**, 5-16.

- Mei, J., Yeung, S. S. C., Kung, A. W. C. (2001) High dietary phytoestrogen intake is associated with higher bone mineral density in postmenopausal but not premenopausal women. *J. Clin. Endocr. Metab*. **86**, 5217–5221.

- Murkies, A. L., Wilcox G., Davis, S. R. (1998) Phytoestrogens. *J. Clin. Endocr. Metab.* **83**, 297-303.

- Ososki, A. L., Kennelly, E. J. (2003) Phytoestrogens: A review of the present state of research. *Phytother. Res*. **17**, 845-869.

- Patisaul, H. B., Jefferson, W. (2010) The pros and cons of phytoestrogens. *Front Endocrinol.* **31**, 400–419.

- Russo, M., Russo, G. L., Daglia, M., Kasi, P. D., Ravi, S., Nabavi, S. F., Nabavi, S. M. (2016) Understanding genistein in cancer: The ‘‘good” and the ‘‘bad” effects. *Food. Chem*. **196**, 589-600.

- Setchell, K. D. (1998) Phytoestrogens: The biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr*. **68**, 1333S-1346S.

- Setchell, K. D., Cassidy, A. (1999) Dietary isoflavones: Biological effects and relevance to human health. *J. Nutr.* **129**, 758S-767S.

- Setchell, K. D. (2001) Soy Isoflavones – Benefits and Risks from Nature's Selective Estrogen Receptor Modulators. *J. Am. Coll. Nutr.* **20**, 354S-362S.

- Sigma-Aldrich (2016a) Coumestrol. Dostupno na: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/27885?lang=en&region=HR> Pristupljeno 5. Rujna 2016.

- Sigma-Aldrich (2016b) Secoisolariciresinol. Dostupno na: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/60372?lang=en&region=HR> Pristupljeno 5. rujna 2016.

- Sigma-Aldrich (2016c) Matairesinol. Dostupno na: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sial/40043?lang=en&region=HR> Pristupljeno 5. rujna 2016.

- Sigma-Aldrich (2016d) Resveratrol. Dostupno na: < http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/sigma/r5010?lang=en&region=HR> Pristupljeno 5. rujna 2016.

- Soni, M., Rahardjo, T. B. W., Soekardi, R. Sulistyowati, J., Lestariningsih, Udechuku, A. Y., Irsan, A., Hogervorst, E. (2014) Phytoestrogens and Cognitive Function: A review. *Maturitas* **77**, 209-220.

- Tham, D. M., Gardner, C. D., Haskell, W. L. (1998) Potential Health Benefits of Dietary Phytoestrogens. *J. Clin. Endocr. Metab.* **83,** 2223-2235.

- Woclawek-Potocka, I., Mannelli, C., Boruszewska, D., Kowalczyk-Zieba, I., Wasniewski T., Skarzynski D. J. (2013) Diverse Effects of Phytoestrogens on the Reproductive Performance: Cow as a Model. *Int. J. Endocrinol.* 2013. doi: 10.1155/2013/650984.

- Wroblewski Lissin, L., Cooke, J. (2000) Phytoestrogens and Cardiovascular Health. *J. Am. Coll. Cardiol.* **35**, 1403-1410.

- Zung, A., Reifen, R., Kerem, Z., Zadik, Z. (2001) Phytoestrogens: the pediatric perspective. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* **33**, 112-118