

*Anna Prescha, Jadwiga Biernat*

## WPLYW FITOESTROGENÓW POKARMOWYCH NA ORGANIZM CZŁOWIEKA

### CZ. I. WYSTĘPOWANIE FITOESTROGENÓW W ŻYWNOŚCI ORAZ ICH METABOLIZM

Katedra i Zakład Bromatologii i Dietetyki Akademii Medycznej im. *Piastów Śl.* we Wrocławiu  
Kierownik: prof. dr hab. *J. Biernat*

Hasła kluczowe: fitoestrogeny, izoflawony, lignany, stilbeny, kumestany.  
Key words: phytoestrogens, isoflavones, lignans, stilbens, coumestans.

Fitoestrogeny stanowią przedmiot wzmożonego zainteresowania od czasu, gdy pojawiły się doniesienia, że stosowanie leków hormonalnych w leczeniu objawów związanych z menopauzą u kobiet wiąże się z ryzykiem uciążliwych, ale i niebezpiecznych skutków ubocznych. Zaobserwowano, że typowa dieta mieszkańców Azji dostarcza znacznych ilości związków strukturalnie podobnych do estrogenów obecnych w soi i jej przetworach, a jednocześnie u kobiet z tego regionu świata zdecydowanie rzadziej występują objawy związane z menopauzą. Znacznie mniejsze ryzyko zachorowania na nowotwór sutka w populacji Azjatek po menopauzie w porównaniu do mieszkanki reszty świata stanowi kolejny ważny powód, dla którego zwrócono uwagę na przydatność tych biologicznie czynnych związków w prewencji i leczeniu schorzeń hormonozależnych (1).

### BUDOWA FITOESTROGENÓW I ICH DZIAŁANIE ESTROGENOWE

Fitoestrogeny to związki roślinne syntetyzowane z fenylopropanoidów i prostych fenoli, wykazujące strukturalne podobieństwo do estrogenów i związane z tym powinowactwo do receptorów estrogenowych. Mogą one dzięki temu wywoływać słabszą w porównaniu do estradiolu odpowiedź estrogenową lub też wywoływać efekt antyestrogenowy. W organizmie występują dwa typy receptorów estrogenowych: *alfa* oraz *beta*. Są one zlokalizowane w jądrze komórek, 2–3% znajduje się w błonie komórkowej. W jednej komórce mogą występować oba rodzaje receptorów, jednak ich rozmieszczenie w poszczególnych tkankach znacznie się różni. W endometrium macicy i zrębie jajników występują głównie receptory *alfa*. Receptory *beta* natomiast w mózgu, kościach, naczyniach krwionośnych, płucach i jelitach (2). Związanie estrogenu z receptorem prowadzi do powstania dimeru, co jest sygnałem do wzmożenia ekspresji genu reagującego na estrogen. Ostatecznie dochodzi do syntezy białka wrażliwego na działanie estrogenu (ERE – estrogen response element) i zostaje osiągnięty odpowiedni efekt biologiczny. Różnica w aktywności

hormonalnej pomiędzy estrogenami, a fitoestrogenami polega na tym, że roślinne związki nie stymulują pełnej odpowiedzi estrogenowej. Antagonistyczne w stosunku do estrogenów działanie wywołują fitoestrogeny wówczas, gdy wiążąc się z receptorem estrogenowym nie tworzą dimeru, albo dimer ten ma konfigurację niezdolną do aktywacji ERE. Związki o właściwościach estrogenowych i antyestrogenowych nazywa się selektywnymi modulatorami receptora estrogenowego (z ang. SERMs). Fitoestrogeny wykazują kilkakrotnie większe powinowactwo do receptorów estrogenowych *beta*. Poszczególne związki należące do grupy fitoestrogenów różnią się powinowactwem do receptorów estrogenowych, a także mogą posiadać dwufazową aktywność (anta- i agonizm wobec estrogenów) zależną od ich stężenia (3).

## PODZIAŁ I WYSTĘPOWANIE FITOESTROGENÓW

Dotychczas zidentyfikowano kilka klas fitoestrogenów, m.in. izoflawony, lignany, stilbeny i kumestany. Do związków o charakterze fitoestrogenów zalicza się także triterpenoidy, dihydroksychalkony i kumaryny. Słabą aktywność estrogenową wykazują także flawonole: kwercetyna i kempferol (4).

Soja jest bogatym źródłem izoflawonów: głównie daidzeiny i genisteiny. Genisteina, wykazuje silniejsze działanie estrogenowe niż daidzeina (5). Prażone nasiona soi i mąka sojowa, stanowią produkty żywnościowe o największej zawartości izoflawonów: 130–170 mg/100 g. Tradycyjne orientalne produkty sojowe (tofu smażone, miso i tempeh) dostarczają 20–70 mg izoflawonów/100 g, zaś sos sojowy oraz produkty nowej generacji takie, jak: kotlety, lody i makarony sojowe zawierają istotnie mniej tych związków. Makaron sojowy dostarcza ok. 8 mg, a sos sojowy poniżej 0,1 mg izoflawonów/100 g. Izolaty białka sojowego wykorzystywane do produkcji m.in. preparatów mlekozastępczych dla dzieci zawierają wysokie stężenia izoflawonów, od 1 do 3 mg/kg. (6, 7). Izoflawony występują również w innych nasionach roślin strączkowych, jednak ich zawartość nie przekracza 1 mg/100 g. Niewielkie ilości izoflawonów znajdują się w produktach zbożowych, ziemniakach, warzywach i owocach, a ponadto w produktach zwierzęcych takich, jak mięso i mleko. Oprócz daidzeiny i genisteiny produkty spożywcze zawierają również inne izoflawony o silnych właściwościach SERM: formononetynę i biochaninę A. Izoflawony w żywności występują w formie  $\beta$ -D-glikozydów lub aglikonów (7). Ze względu na duży udział produktów sojowych dieta orientalna dostarcza znacznie więcej izoflawonów, w porównaniu do sposobu żywienia typowego dla krajów zachodnich. Japończycy spożywają dziennie ok. 200 mg izoflawonów, chociaż dostępne są również badania, w których oszacowane spożycie dzienne tych związków w Japonii wynosi ok. 50 mg (8, 9). W innych krajach azjatyckich dzienne pobranie izoflawonów waha się w granicach 25–45 mg (10). Mieszkańcy Europy i Ameryki Północnej dostarczają z żywnością wg różnych badań jedynie ok. 0,2–5 mg/dzień (11, 12).

Do lignanów zalicza się głównie sekoizolarycyrezinol, larycyrezinol, pinorezinoł oraz matairezinoł. Są to dimery fenylopropanoidów wstępujące w roślinach w formie glikozydów (3). Spośród roślinnych produktów żywnościowych najwięcej lignanów (głównie sekoizolarycyrezinołu) zawierają nasiona lnu (średnia zawartość 80 mg/100 g) (12). Lignany stanowią istotne źródło fitoestrogenów w przeciętnej

diecie mieszkańca krajów zachodnich, ich udział w całkowitej ilości spożywanych fitoestrogenów wynosi od 10 do 70% (13, 14). Związki te pochodzą przede wszystkim z pełnoziarnistych produktów zbożowych, które zawierają od <0,1 do 1 mg lignanów/100 g. Również orzechy, nasiona sezamu (zawierają sezaminę – prekursor lignanów), słonecznika, oliwa, niektóre warzywa i owoce (np. szczypior, truskawki) oraz kawa i herbata dostarczają istotnych ilości tych związków (15). Pobranie lignanów z dietą różni się znacznie w poszczególnych badanych populacjach. Oszacowano, że mieszkanki Kalifornii dostarczają dziennie średnio 175 µg lignanów (16). Badania sposobu żywienia Dunek wykazały, że dziennie pobierają one z żywnością ok. 1,1 mg lignanów, głównie z produktów zbożowych (17). Należy podkreślić, że w wielu publikowanych badaniach ocena spożycia lignanów zwykle dotyczy sumy sekoizolarycyrezinolu i matairezinolu, a uwzględnienie pobrania pozostałych lignanów zwiększa ich całkowitą ilość nawet 5-krotnie (18). Lignany roślinne nie wykazują aktywności estrogenowej, ale w organizmie ludzkim ulegają przekształceniu do aktywnego enterolaktonu i enterodiolu (3).

Spośród stilbenów największe znaczenie w żywieniu ma rezweratrol obecny w czerwonym winie w ilościach od 0,3 do ponad 15 mg/dm<sup>3</sup>. Istotne ilości rezweratrolu (do 1 mg/100 g) zawierają również orzechy ziemne, winogrona oraz owoce morwy (3, 5). W owocach rezweratrol występuje w skórce, dlatego jego stężenie jest wysokie tylko w czerwonych winach otrzymywanych przez długotrwałą fermentację winogron razem ze skórką. Wykazano, że rezweratrol tylko w konfiguracji *trans* wykazuje właściwości estrogenowe (19).

Nieliczne związki z grupy kumestanów można zaliczyć do fitoestrogenów. Kumestanem o silnym działaniu estrogenowym jest kumestrol, obecny w kielkach soi oraz pędach lucerny. Niewielkie jego ilości stwierdzono także w szpinaku. Kielki soi są najbogatszym źródłem kumestrolu w żywności, zawierają do 28 mg tego związku w 100 g suchej masy (5, 20).

## METABOLIZM FITOESTROGENÓW W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Glikozydy izoflawonów ulegają hydrolizie do aglikonów pod wpływem kwasu solnego w żołądku oraz na skutek działania  $\beta$ -glukozydaz syntetyzowanych przez bakterie jelitowe lub znajdujące się w pożywieniu. Aglikony są szybko transportowane przez nabłonek jelita (21). Lignany są przekształcane z udziałem bakterii jelitowych do enterodiolu i dalej utleniane do enterolaktonu (22). Następnie wchłonięte w jelicie związki są sprzęgane z kwasem glukuronowym lub siarkowym w wątrobie. Izoflawony są również sprzęgane w nabłonku jelit z kwasem glukuronowym, czego nie wykazano dotychczas w przypadku lignanów (23). Sprzężone metabolity izoflawonów i lignanów dostają się do krążenia wątrobowo-jelitowego, a następnie w tej postaci są w większości wydalane z moczem. Niewielka część tych związków po wydalaniu do żółci może ulec dekoniugacji pod wpływem flory jelitowej i ponownemu wchłonięciu lub degradacji w jelicie grubym. Konjugaty genisteiny (z kwasem glukuronowym i siarkowym) mają dłuższy okres półtrwania niż te same konjugaty daidzeiny. Częstotliwość spożycia tych związków nie ma wpływu na ich farmakokinetykę i proporcje powstających metabolitów (23, 24).

W wielu badaniach z udziałem ludzi, do oceny pobrania fitoestrogenów z żywnością stosuje się pomiar stężenia fitoestrogenów i ich metabolitów w surowicy krwi oraz ilość tych związków w moczu. Stwierdzono, że pomiędzy pobraniem tych związków, a ich stężeniem w płynach ustrojowych istnieje duża zależność, jest ona jednak modyfikowana przez czynniki związane z bioprzyswajalnością. Przekształcenie roślinnych fitoestrogenów w aktywne metabolity w organizmie człowieka wymaga współdziałania mikroflory jelitowej. Wykazano, że przyjmowanie antybiotyków lub doświadczalnie wywołane wyjałowienie światła jelita obniża stężenie w surowicy oraz wydalanie eneterolaktonu i izoflawonów (25, 26). Z izoflawonu daidzeiny w jelicie może powstawać ekwol, izoflawan o aktywności estrogenowej. Stwierdzono, że tylko ok. 30–50% populacji posiada zdolność do produkcji ekwolu i cecha ta, jest niezależna od wieku i płci (23). Zmienność osobnicza w odniesieniu do syntezy ekwolu może być w pewnym stopniu odpowiedzialna za różnice w indywidualnej odpowiedzi organizmu na stosowanie izoflawonów. *Setchell* i współpr. (27) stwierdzili, że zdolność do syntezy ekwolu koreluje dodatnio ze zwiększonym korzystnym wpływem izoflawonów na gęstość kości. Uważa się, że synteza ekwolu w organizmie ludzkim zależy od składu flory bakteryjnej, a ta w dużym stopniu zależy od składu diety. Błonnik i węglowodany ulegające fermentacji w jelicie grubym zwiększają tę produkcję, także przy towarzyszącej niskiej zawartości tłuszczu w diecie. Nasilenie syntezy ekwolu zależy ponadto od stanu nabłonka jelit i czasu trwania pasażu jelitowego oraz stosowania leków (antybiotyki). Na wytwarzanie ekwolu wpływa też potencjał redox w jelicie grubym (23). Wykazano, że po podaniu takiej samej ilości daidzeiny stężenie ekwolu w moczu u poszczególnych osób może różnić się nawet 100-krotnie (28). Daidzeina może również ulec biotransformacji pod wpływem bakterii jelitowych do *p*-etylofenolu, zaś genisteina – do *O*-desmetyloangolenzyny, związki te są absorbowane z przewodu pokarmowego i wykazują aktywność biologiczną (29). Stwierdzono, że bioprzyswajalność fitoestrogenów zależy w pewnym stopniu od rodzaju produktu żywnościowego, który jest ich źródłem. Fermentowane produkty sojowe zawierają głównie aglikony, które wydają się być łatwiej przyswajalne niż glikozydy, choć niektórzy autorzy nie wykazali różnic pomiędzy absorpcją wolnej i związanej formy izoflawonów (29, 30). Absorpcja izoflawonów wynosi 25–45%, przy czym daidzeina ulega wchłonięciu w większym stopniu w porównaniu do genisteiny, a ponadto absorpcja daidzeiny jest mniej zależna od rodzaju produktu żywnościowego, z którego następuje pobranie (31, 32). Dostępność biologiczna rezweratrolu przekracza 50%. Oszacowano, że spożycie ok. 400 cm<sup>3</sup> czerwonego wina pozwala osiągnąć takie stężenie tego związku we krwi, które wywołuje efekty estrogenowe w organizmie (33).

## PODSUMOWANIE

Aktywność biologiczna fitoestrogenów zależy od wielu czynników związanych z chemizmem związków, ich biodostępnością oraz stanem organizmu. Skutki zdrowotne przyjmowania tych związków z dietą lub w postaci preparatów farmaceutycznych mogą się dlatego znacznie różnić, o czym świadczą często sprzeczne wyniki badań wpływu fitoestrogenów na organizm. W ostatnich latach zidentyfikowano

wiele związków należących do różnych grup fitochemicznych, które mogą działać jako SERM, wśród których znajdują się rozpowszechnione w świecie roślinnym: kwercetyna, kempferol i naryngenina (5). Zawartość innych związków SERM w produktach roślinnych może modyfikować działanie silnych fitoestrogenów i związane z nimi korzyści zdrowotne dla człowieka.

A. Prescha, J. Biernat

THE PHYTOESTROGEN EFFECTS ON HUMAN ORGANISM.  
PART I. THE PHYTOESTROGEN OCCURRENCE IN FOOD AND THEIR METABOLISM

PIŚMIENNICTWO

1. BNF (British Nutrition Foundation). Briefing Paper: Soya and health. BNF, London 2002. – 2. *Nilsson S., Gustafsson J.A.* Biological role of estrogen and estrogen receptors. *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, 2002; 37: 1-28. – 3. *Kraszewska O., Nynca A., Kamińska B., Ciereszko R.*: Fitoestrogeny. I. Występowanie, metabolizm i znaczenie biologiczne u samic. *Postępy Biol. Kom.*, 2007; 34: 189-205. – 4. *Zand R.S.R., Jenkins D.J.A., Diamandis E.P.*: Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Res. Treat.*, 2000; 62: 35-49. – 5. *Cornwell T., Cohick W., Raskin I.*: Dietary phytoestrogens and health. *Phytochem.* 2004; 65: 995-1016. – 6. *Singh P., Kumar R., Sabapathy S. N., Bawa A.S.*: Functional and edible uses of soy protein products. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 2008; 7: 14-28. – 7. USDA Database for flavonoid content of selected foods. Beltsville (MD): U.S. Department of Agriculture. <http://www.nal.usda.gov/fnic/foodcomp/Data/Flav/flav.pdf>. – 8. *Cassidy A., Bingham S., Setchell K.*: Biological effects of a diet of soy protein rich isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am. J. Clin. Nutr.*, 1994; 60: 333-340. – 9. *Wakat K., Egami I., Kato K.*: Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutr. Cancer*, 1999; 33: 139-145. – 10. *Barnes S.*: Phytoestrogens and breast cancer. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 12: 559-579.
11. *Clarke D.B., Lloyd A.S.*: Dietary exposure estimates of isoflavones from the 1998 UK Total Diet Study. *Food Additiv. Contam.* 2004; 21: 301-316. – 12. *Mazur W.*: Phytoestrogen content in foods. *Bailliere's Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 12: 729-743. – 13. *Kurzer M.S., Xu X.*: Dietary phytoestrogens. *Ann. Rev. Nutr.*, 1997; 17: 353-381. – 14. *Horn-Ross P.L., John E.M., Canchola A.J., Steward S.L., Lee M.M.*: Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J. Natl Cancer Inst.*, 2003; 95: 1158-1164. – 15. *Milder I.E., Arts I.C.W., van de Putte B., Venema D.P., Hollman P.C.H.* Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secolariciresinol and matairesinol. *Br. J. Nutr.* 2005; 93: 393-402. – 16. *de Kleijn M.J.J., van der Schouw Y.T., Wilson P.W.F., Adlercreutz H., Mazur W., Grobbee D.E., Jacques P.F.*: Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: The Framingham Study. *J. Nutr.*, 2001; 131: 1826-1832. – 17. *Keinen-Boker L., van der Schouw Y.T., de Kleijn M.J.J., Jacques P.F., Grobbee D.E.*: Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. *J. Nutr.*, 2002; 132: 1319-1328. – 18. *Touillaud M.S., Thiébaud A.C.M., Fournier A., Niravong M., Boutron-Ruault M.-C., Clavel-Chapelon F.*: Dietary lignan intake and postmenopausal breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *J. Natl Cancer Inst.*, 2007; 99: 475-486. – 19. *Gehm B.D., McAndrews J.M., CHien P.Y., Jameson J.L.*: Resveratrol, a polyphenolic compound found in grapes and wine, is an agonist for the estrogen receptor. *PNAS*, 1997; 94: 14138-14143. – 20. *Franke A., Custer L.J., Cerna M.C., Narala K.K.*: Quantitation of phytoestrogens in legumes by HPLC. *J. Agric. Food Chem.*, 1994; 42: 955-964.
21. *Setchell K.D., Brown N.M., Zimmer-Nechemias L., Brashhear W.T., Wolfe B.E., Kirchner A.S., Heubi J.E.*: Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76: 447-453. – 22. *Nesbitt P.D., Lam Y., Thompson L.U.*: Human metabolism of mammalian lignan precursors in raw and processed flaxseed. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 69: 549-5523. – 23. *Cassidy A., Albertazzi P., Nielsen I. L., Hall W.*

- Williamson G., Tetens I., Atkins S., Cross H., Manios Y., Wolk A., Steiner C., Branca F.*: Critical review of health effects of soybean phyto-oestrogens in post-menopausal women. *Proc. Nutr. Society.*, 2006; 65: 76-92. – 24. *Shelnutt S.R., Cimino C.O., Wiggins P.A., Ronis M.J., Badger T.M.*: Pharmacokinetics of the glucuronide and sulfate conjugates of genistein and daidzein in men and women after consumption of soy beverage. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 76: 588-594. – 25. *Cassidy A., Brown J.E., Hawdon A., Faughnan M.S., King L.J., Millward J., Zimmer-Nechemias L., Wolfe B., Kennedy D.R., Setchell K.D.R.*: Factors affecting the bioavailability of soy isoflavones in humans after ingestion of physiologically relevant levels from different soy foods. *J. Nutr.* 2006; 136: 45-51. – 26. *Bowey E., Adlercreutz H., Rowland I.*: Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food Chem. Toxicol.*, 2003; 41: 631-636. – 27. *Setchell K.D., Brown N.M., Lydeking-Olsen E.*: The clinical importance of the metabolite Equol – a clue to the effectiveness of soy and its isoflavones. *Am. J. Clin. Nutr.*, 2002; 132: 3577-3582. – 28. *Watanabe S., Yamaguchi M., Sobue T., Takahashi T., Miura T., Arai Y., Mazur W., Wahala K., Adlercreutz H.*: Pharmacokinetics of soybean isoflavonoids in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60 g baked soybean powder (kinako). *J. Nutr.*, 1998; 128:253-271. – 29. *Nielsen I.L., Williamson G.*: Review of the factors affecting bioavailability of soy isoflavones in humans. *Nutr. Cancer*, 2007; 57: 1-10. – 30. *Richelle M., Prodmore-Merten S., Bodenstab S., Enslin M., Offord E.A.*: Hydrolysis of isoflavone glycosides to aglycones by  $\beta$ -glycosidase does not alter plasma and urine isoflavone pharmacokinetics in postmenopausal women. *J. Nutr.*, 2002; 132: 2587-2592.
31. *Kano M., Takayanagi T., Harada K., Ishikawa F.*: Bioavailability of isoflavones after ingestion of soy beverages in healthy adults. *J. Nutr.*, 2006; 136: 2291-2296. – 32. *de Pascual-Teresa S., Hallund J., Schroot J., Williams C.M., Bugel S., Cassidy A.*: Absorption of isoflavones in humans: effect of food matrix and processing. *J. Nutr. Biochem.*, 2006; 17: 257-264. – 33. *Schmitt E., Lehmann L., Metzler M., Stopper H.*: Hormonal and genotoxic activity of resveratrol. *Toxicol. Lett.*, 2002; 136: 133-142.

Adres: 50-140 Wrocław, pl. Nankiera 1.