

# שימוש בפיטואסטרוגנים בגיל המעבר.

דבי איילת, , גבאי גליה, דיאטניות קליניות מוסמכות

הועדה לבריאות האישה עתותת 'עתידי'

העבודה נעשתה בשיתוף דר' אמנון בויזינסקי.

## פיטואסטרוגנים

הפיטואסטרוגנים מוגדרים כקבוצת רכיבים לא סטרואידים, פנולים הטרוציקלים, ממקור צמחי או ממטבוליזם *In vivo* של חומרי מוצא המצויים במספר צמחים הנאכלים ע"י בני אדם, הפיטואסטרוגנים הינם בעלי משקל מולקולרי ומבנה דומה לאסטרוגן הם גם מבטאים פעילות אסטרוגנית חלשה, ומכאן שםם פיטו=צמחי, אסטרוגן. הרכיבים הפעילים העיקריים שבחם הם ליגננים ואיזופלבונים. המקור העיקרי לפיטואסטרוגנים הינם פולי הסויה, זרעי הפשתן ודגנים מלאים. מקורות נוספים מצויים במשפחת הקטניות: אספסת, דנדליון, תלתן אדום וליקוריץ.

לאחר צריכתם של איזופלבונים ושל ליגננים מהצומח, הם עוברים שינוי אנזימטי במעי האדם ונוצרים פנולים הטרוציקלים בשם "equol".  
(4-1).

## ביוכימיה ומטבוליזם:

הפיטואסטרוגנים הידועים הם האיזופלבונים:

(5) daidzein, genistein, formononetin, biochanin A, coumestan & coumestrol  
הצורות הקשורות של הפיטואסטרוגנים עוברות הידרוליזה לתוצר הזמין: aglycone  
כלומר ל-"איזופלבון חופשי" בעזרת בטא גליקוזידז (5-6). הם מועברים לאחר  
הספיגה לכבד, נקשרים לחומצה גלוקורונית ונוצרים בעיקר Glucuronide  
(7) Conjugates.

מחקרים פרמקוקינטיים מראים שצריכה פומית של מזון עשיר בפיטואסטרוגנים  
מלווה בהפרשה רבה בשתן ששיאה לאחר 24 שעות, ההפרשה חוזרת לשיעור  
הנורמלי לאחר 48-72 שעות (5). בנשים פוריות מצאו שנטילה פומית חד פעמית של  
50 מ"ג איזופלבונים (בצורת גליקוזיד או אגליקון) העלתה את רמות ה- genistein &  
daidzein בפלסמה עד ל-130-640 ננוגרם/מ"ל – ערכים גבוהים בהרבה מרמות  
האסטרוגנים האנדוגניים (30-200 פיקוגרם/מ"ל) (8).

### סוגי הפיטואסטרוגנים העיקריים:

ליגננים: ממוקמים בקרבת השכבה הסיבית של הדגנים והשכבה האילארונית, הם נפוצים יותר מהאיזופלבונים ומצויים בדגנים, בפירות ובירקות. המינונים הגבוהים ביותר מצויים בזרעי פשתן (3). הליגננים enterolacton & entradiol, נוצרים ביונקים מחומרי מוצא צמחיים ע"י פעילות בקטריות המעי (9).

איזופלבונים: רכיבים פנולים בעלי תכונות היכולות להשפיע על תהליכים ביוכימיים ופיסיולוגיים רבים, מלבד פעילותם האסטרוגנית. האיזופלבונים מרוכזים בעיקר בקטניות ומבין הקטניות – בעיקר בפולי הסויה. האיזופלבונים העיקריים המצויים בפולי הסויה הם Daidzein, Genistein & Glicetin (8).

### השפעות ביולוגיות של פיטואסטרוגנים (10).

1. אגוניסט / אנטגוניסט לרצפטורים לאסטרוגן – הפיטואסטרוגנים יכולים להקשר לרצפטורים לאסטרוגן להפעיל אותם ולקדם ביטוי גנים הקשורים אליהם. לפיטואסטרוגנים פעילות אסטרוגנית חלשה, הנעה בטווח שבין 1/500 ל- 1/1,000 מפעילות ה-  $17 \beta$  estradiol.
2. פעילות נוגדת חימצון (antioxidant). הגניסטאין מהווה נוגד חימצון פעיל במיוחד.

3. השפעה על ייצור ומטבוליזם ההורמונים הסטרואידים.
4. השפעה חיובית רחבת טווח במערכת הקרדיוסקולרית.
5. השפעה על שחלוף העצם.
- גניסטאין נימצא כמעכב את פעילות האוסטיאוקלסטים ומשמר את המינרלים בעצם של חולדות שעברו כריתת רחם.
- 6 דיפרנציאצית תאים.
- הפיטואסטרוגנים ובעיקר הגניסטאין מווסתים מספר מערכות אנזימתיות בגרעין התא ובציטופלסמה ומווסתים פעילותם של רצפטורים בעלי תפקיד בחלוקת תאים, התרבותם והתמיינותם (11).
- 7 פעילות אנטיסרטנית *In vitro*
- תאי סרטן שונים שמקורם באדם עוכבו ע"י ריכוזים גבוהים של פיטואסטרוגנים (בעיקר genistein), נראה שהעיכוב נובע מההשפעה על מנגנון הטרנסדוקציה וקידום דיפרנציאציה ואפופטוזיס, ריכוזים נמוכים הגבירו פרוליפרציה, בדומה לאסטרוגן (7,10).
- 8 פעילות אנטיסרטנית *In vivo*
- השפעות על תאי סרטן בחולדות נראו ע"י אנטיאנגיוגנזיס, הגברת הצמדות תאים (Cell adhesion) והשפעות נוספות שגרמו להפחתה בהווצרות גרורות (10).

## פיטואסטרוגנים וגיל המעבר

עקב הארכת תוחלת החיים של נשים בעולם ובפרט במדינות המערב, צפויה כל אישה לחיות לפחות כשליש מחייה במצב של חוסר פעילות שחלתית והעדר אסטרוגן. לאחרונה נעשים מאמצים למצוא תחליפים לטיפול הורמונלי חלופי (12).



בסקירה שערכו Seidl et al (1998) נבחנו מעל ל-200 עבודות מחקר שפורסמו בין השנים 1966-1997 לגבי טיפולים חלופיים ל Hormone Replacement Therapy (HRT) לטיפול בתסמונות גיל המעבר וממצאיהם תומכים בתפקיד הפיטואסטרוגנים להקטנת התסמונות ויתכן שאף להשפעה מגנה על מערכת העצם והמערכת הקרדיווסקולרית(13).

במאמר שפורסם ב Lancet (1992) תואר הקשר בין הפרשת האיזופלבונים בשתן לבין רמת תסמונות גיל המעבר. נמצא שהיפניות סובלות פחות מנשות קנדה מסימפטומי גלי החום ושרמות הפיטואסטרוגנים היו גבוהות מאוד בשתן שלהן. זה יכול להסביר, לפחות חלקית, מדוע שכיחות סימפטומי גיל המעבר בקרב היפניות נמוכה (14).

גם שכיחות סרטן התלוי בהורמונים (בעיקר סרטן השד) בקרב היפניות נמוכה באופן מובהק יחסית לשכיחות המחלה בקרב הנשים המערביות, וברגע שהם עוברים לדיאטה מערבית שכיחות המחלה עולה. יתכן שהריכוז הגבוה של הפיטואסטרוגנים בדמם הינו חלק מהחסבר (3,15).

בסיכום מחקרים ודיווחים שדווחו ב "Second International Symposium on the role of Soy in preventing and treating chronic disease" לגבי השפעת הסויה על תסמונות גיל המעבר: 3/5 מהמחקרים דיווחו על שיפור מובהק בציטולוגיית הנרתיק. 4/5 מהמחקרים דיווחו על ירידה בגלי החום ו-3/5 דיווחו על שינויי מה ברמות הגונדוטרופינים, מחקר נוסף הראה גם עליה בSHBG. רמות הליפידים לא הראו שינוי / הראו שיפור (16).

לאחרונה נערך מחקר ע"י ד"ר אמנון בג'ינסקי ואיילת דבי ובו נבדקה יעילות תמצית של פולי סויה בכמוסות של SPE (Soy Phytochemical Extract) המספקות 22 מ"ג איזופלבונים, על תופעות גיל המעבר ומדדים מטבוליים הידועים כמושפעים מאסטרוגן (מטבוליזם העצמות, ופרופיל הליפידים והליפופרוטאינים) בהשוואה להשפעת כמוסות פלסבו וכן בהשוואה לתפריט עשיר במוצרי סויה (50-80 מ"ג איזופלבונים ומעלה). תוספת הפיטואסטרוגנים, בעיקר בדיאטה, אך גם בכמוסות, הביאה לידי עליה ברמתם של הפיטואסטרוגנים בדמן של הנשים ולירידה במספר ובעוצמת גלי החום ויתר התסמונות הסובייקטיביות. הטיפול בפיטואסטרוגנים הביא גם לירידה בערכי הטריגליצרידים, ה VLDL chol, ה LDL chol, וה Total chol בדם ולעליה בערכי ה HDL chol בדם (...).

### פיטואסטרוגנים, גיל המעבר ומחלות לב.

השפעתו ההיפוכולסטרולמית של חלבון הסויה ידועה כבר מעל ל-50 שנה. סקירת 38 מחקרים קליניים שבדקו את השפעת הסויה על רמות הכולסטרול בסרום בוצעה ע"י Anderson et al (17) הם הראו שצריכה של 47 ג' חלבון סויה ליום במוצע גרמה לירידת רמות הכולסטרול, הLDL והטריגליצרידים בסרום, ולעלייה מתונה ברמות הHDL. המנגנון בו חלבון הסויה מוריד כולסטרול עדיין לא ברור לחלוטין. נמצא קשר להשפעה על מנגנונים הורמונליים, כמו כן נמצאה השפעה של האיזופלבונים לבדם כמורידים כולסטרול בכ-35% (17-19). ההגנה על הלב מתקבלת גם בזכות ה-genistein הידוע ביכולתו נוגדת החמצון החזקה, הפיטואסטרוגנים עשויים להשפיע ע"י antiangiogenesis, עיכוב כמוטקסיס של מקרופגים, עיכוב התעבות תאי אנדוטל ועיכוב הצטברות טסיות. מכאן שצריכת סויה, העשירה בפיטואסטרוגנים, היא בעלת פוטנציאל במניעת מחלות לב (18,20).

### פיטואסטרוגנים, גיל המעבר וחללת העצם (Osteoporosis)

באיזורים גיאוגרפיים שונים, יש הבדלים בשיעור התחלואה בחללת העצם. השכיחות נמוכה במיוחד בקרב נשות מזרח אסיה. מחקר בחולדות כרותות שחלות הראה שהירידה בצפיפות העצם פחתה לאחר טיפול באסטרוגן או בסויה בהשוואה לבקרה שלא קיבלה טיפול. יתכן שחלבון הסויה מגביר ספיגת סידן במעי, מווסת את רמות הורמון הפארא-תירואיד (PTH) ואת תפקוד הכליה ומקטין את ההיפרקלציאוריה הידועה בדיאטה העשירה בחלבון מהחי (21-23). בבני אדם ערכו מעט מחקרים (Dalais et al (1996) הראו ש 45 ג' סויה טחונה שהוספה ללחם, העלתה את תכולת המינרלים בעצם ב-5.4% תוך שלושה חודשים. בכל מקרה יש מיעוט נתונים לגבי תפקיד הפיטואסטרוגנים במטבוליזם העצם (24,27).

### פיטואסטרוגנים וסרטן השד

ב-1990 National Cancer Institute in Washington החלה ההתייחסות למוצרי סויה. הובאו עדויות התומכות בתפקיד הסויה במניעת סרטן וזוהו 5 מרכיבים

אנטיקרצינוגנים בסויה: מעכבי פרוטאזות, פיטאטים, פיטוסטרולים, ספונינים ואיזופלבונים המצויים בסויה. מבין כל הרכיבים, האיזופלבונים מהווים גורם עיקרי בעל אופציית מניעה, בקרה או אף טיפול בסרטן (23) ריכוזים גבוהים של גניסטאין מעכבים ריבוי תאי סרטן שד התלויים והבלתי תלויים ברצפטור לאסטרופן (7) במחקר מסוג case control- שפורסם ב Lancet דווח שהפרשה מרובה של ה Daidzein, Enterolacton & Equol קשורה להפחתה משמעותית בסיכון לתחלואה בסרטן השד (15).

ישנה התעניינות רבה בקרב נשים בגיל המעבר, במיוחד נשים עם סיכון לסרטן השד, בטיפול במוצרי מזון טבעי במקום שימוש בטיפול הורמונלי חלופי. עדיין יש צורך במחקרים רבים לפני שתצאנה המלצות לצריכת מינונים מדוייקים של פיטואסטרונגנים אך הניסויים והעדויות האפידמיולוגיות תומכים בכך שיתכן שהם בעלי פוטנציאל במניעת מחלות.

נראה שהתערבות דיאטטית עשויה לשפר, לפחות באופן מתון, את תסמונות גיל המעבר והחיפרכולסטרולמיה, ויתכן שאף להפחית סיכון לתחלואה בסרטן השד (15,28)

הגדלת הצריכה למינימום: 30-50 מ"ג איזופלבונים ליום הינה אפשרית ע"י צריכת תפריט המכיל מספיק סויה ובארה"ב ניתן להגיע לכך גם ע"י צריכת לחמים מועשרים בקמח סויה. אין מדובר בתרופה ולכן אין המלצה גורפת לגבי מינונים גם עקב מחסור בנתונים וגם כיון שהמטבוליזם והספיגה מאוד אינדבדואלים (26).