

Fontosabb endokrin diszruptor vegyületek és az élő szervezetekre kifejtett hatásaik

Dudutz Gyöngyi¹, Kincses Ajtay Mária², Csépi Katalin³

Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ¹Gyógyszeripar és Biotechnológia Tanszék, ²Toxicológia Tanszék, ³Genetika Tanszék

Disruptori endocrini mai importanți și efectele lor asupra organismelor vii

Numeroase substanțe xenobiotice liposolubile prezintă efecte care pot perturba funcțiile endocrine. După originea lor, pot fi poluanți antropogeni (xenoestrogene), substanțe de natură vegetală (fitoestrogene) și medicamente. Efectul lor este exercitat în primul rând asupra sistemului reproductiv, a funcțiilor tiroidiene și a metabolismului glucidic și lipidic. Expunerea excesivă la aceste substanțe prezintă un risc crescut de îmbolnăvire (tumori maligne hormondependente, malformații ale sistemului reproductiv, tulburări ale fertilității, obezitate, și tulburări neuroendocrine). Fitoestrogenii ajung în organismul uman și animal prin alimente de origine vegetală, în cursul obiceiurilor de nutriție. Datele privind efectul lor asupra organismelor vii sunt controversate, în unele boli având efecte protectoare, dar pot fi implicate și în anumite procese patologice. În evaluarea efectului nociv al disruptorilor endocrini trebuie să se țină cont de mai multe aspecte, cum ar fi prezența în mediu și expunerea simultană a organismelor vii la mai mulți agenți hormonal activi care poate duce la efecte sinergice, precum și de persistența acestor substanțe în mediu și acțiunea lor pe termen lung.

Cuvinte cheie: disruptori endocrini, poluanți antropogeni, fitoestrogeni

Major endocrine disruptors and their effect on the living organisms

Many liposoluble xenobiotics may disturb the endocrine system. According to their origin, these substances may be anthropogenic pollutants (xenoestrogens), plant derived substances (phytoestrogens) and drugs. Their effect is exercised mainly upon the reproductive system, thyroid functions and carbohydrate and lipid metabolism. Excessive exposition to these substances represents an increased risk for certain diseases (hormone dependent tumors, malformations of the reproductive system, fertility problems, obesity, neuroendocrine disturbances). Phytoestrogens are delivered to the human and animal organism by plant derived food, according to the nutritional habits. The data regarding their effect on the living organisms are controversial, as some have protective effects in some diseases while others are involved in certain pathological processes. The evaluation of the harmful effects of the endocrine disruptors should consider several aspects, like the presence and simultaneous action of multiple substances resulting synergistic effects on the living organisms, or their persistence in the environment inducing long-term effects.

Endocrin disruptors, anthropogenic pollutants, phytoestrogens

Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 (3): 156-164

www.orvtudert.ro

A környezetünkben jelenlevő számos, nagy lipid-oldékonyságú xenobiotikum potenciális endokrin háztartást károsító anyagnak tekinthető, amelyek súlyos zavarokat idézhetnek elő az élő szervezet működésében. Az endokrin diszruptorok eredetüket illetően lehetnek antropogén környezetszennyező anyagok, növényi eredetű fitohormonok és gyógyszerek [3, 5].

Endokrin diszruptor hatású antropogén környezetszennyező anyagok

A civilizáció fejlődésével, az életszínvonal emelkedésével kapcsolatos tevékenységek során egyre több endokrin diszruptor hatással rendelkező környezeti szennyező anyag kerül a természetbe és onnan az emberi szervezetbe. Az ide sorolható vegyületek az ösztrogén- illetve az androgénreceptorokon (ER, AR), valamint más sajátos magreceptorokon (pl. Aromatic Hydrocarbon Receptor – AhR, Peroxisome Proliferator-activated Receptor – PPAR) hatnak [5, 14, 16, 22, 23, 26].

A ligand – receptor kapcsolódást követően megjelenő válasz lassan alakul ki, az új fehérje szintézishez szükséges latenciaidő 30 perc – több óra. A hatás elhúzódó, napokig is fennmaradhat, az expozíciót követően lassan szűnik meg [16, 22].

Az endokrin aktív xenobiotikumok (1/A. és 1/B. táblázat) viszonylag alacsony, szubtoxikus koncentrációban, a természetes hormonhatással, valamint egymással interferálva

okozzák a belső elválasztású mirigyek jelentős zavarait. Ennek magyarázata a hosszú időtartamú, tartós expozíció, az anyagok hatásának perzisztens, stabil és kumulatív jellege, valamint a nagyszámú endokrin diszruptor hatású anyag szinergizmusa. Jelenlétüket kimutatták a vérben, a zsírszövetben, a vizeletben és az anyatejben [16, 27, 28].

Endokrin diszruptor környezetszennyező anyagok főbb hatásai

Az ide sorolt anyagok (EACs – Endocrine Active Chemicals) endokrin hatásukat kifejezhetik (2. táblázat):

- a reprodukció rendszer működésére: ösztrogén-, illetve androgén-agonisták vagy antagonisták, szelektív ösztrogén receptor modulátorok (SERM: Selective Estrogen Receptor Modulators),
- a pajzsmirigy működésére (antitiroid hatások – hypothyreosis),
- a zsír- és cukoranyagcserére.

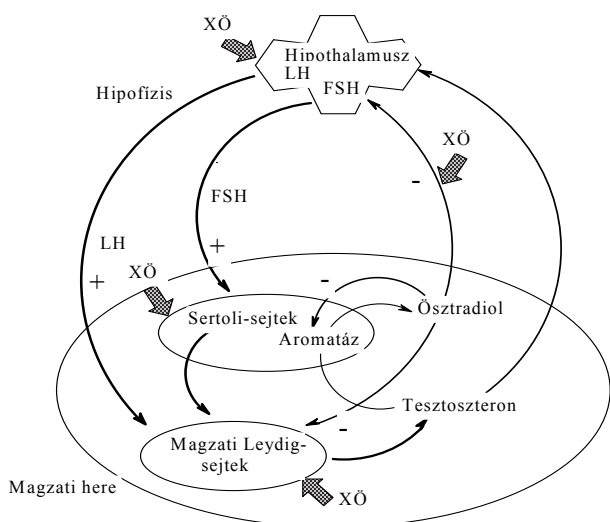
Az ösztrogén-receptorokon ható xenobiotikumokat xenoösztrogéneknek is nevezik.

A reprodukció rendszerre kifejtett hatások kialakulásának vázlatát az 1. és 2. ábra szemlélteti [11].

Újabb kutatások bizonyították a nukleáris receptorok, köztük elsősorban az AhR receptorok, valamint az ARNT (Aryl Receptor Nuclear Transporter) szerepét a zsírszövetben és a cukoranyagcserében, valamint az elhízás kiváltásában. Az obezogen hatású környezetszennyező anyagok közül kiemelkedő jelentőségű a dioxin, amely fokozza a II. típusú cukorbetegség kockázatát, a különböző PCB-k, a fenolszármazékok pl. oktilfenol, amelyek növelik a rezisztin-

Dr. Dudutz Gyöngyi

E-mail: dgyongyi@umftgm.ro

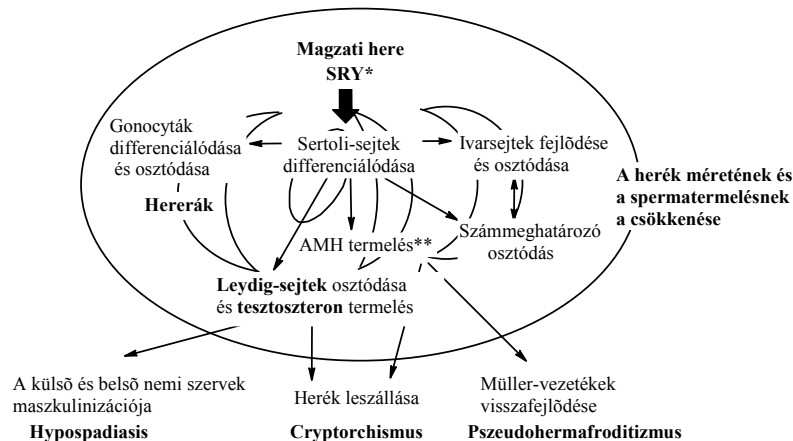


1. ábra. A xenoösztrogének (XÖ) hatásai a magzati/újszülött here növekedésében és működésében szerepet játszó főbb hormonális mechanizmusok egyensúlyára

szintet, a BFR-származékok (brominated flame retardants), amelyek pajzsmirigy, androgén és ösztrogén diszruptorok. A biszfenol A (BPA) ösztrogénhatású, és jelentősen gátolja az adiponektin felszabadulását a zsírszövetből, és hat a GPR30 (G-protein receptor) membránreceptoron is, amelyek az inzulintermelést fokozzák a hasnyálmirigyben. Egyes obezogén hatású EAC-k gátolják az ARNT génjének az expresszióját, amely embernél a hasnyálmirigyben az inzulintermelés csökkenését idézi elő (3. ábra) [2, 8, 9, 17, 18].

Epidemiológiai felmérések eredményei

Felmérések igazolják, hogy a fejlett ipari országokban a kémiai eredetű környezetszennyező endokrin diszruptor hatású anyagokhoz köthető reproduktív szervi és fejlődési rendellenességek, valamint viselkedési zavarok előfordulása számottevően növekedett [11, 16, 22, 23].



2. ábra. Felnőtt férfiak reproduktív funkcióit meghatározó fontosabb magzati/újszülöttkori események (*SRY – Sex determining Region Y, **AMH - Anti-Müllerian hormone)

Cryptorchismus (rejtettheréjűség) incidenciája 1950 és 1970 között megduplázódott, 1,4%-ról 2,9%-ra nőtt; ugyanabban a periódusban a hypospadiasis valamint a nemek differenciálódási zavarainak gyakorisága is jelentősen emelkedett [10, 11, 16, 30].

A nemzőképesség (fertilitás) és a spermiumszám látványos csökkenését észlelték az elmúlt 100 évben Angliában, Svédországban, Norvégiában, Dániában, Finnországban, Új-Zélandon, Ausztráliában, Csehországban [11].

A emlőrák incidenciája 1970-1990 közötti években nyugat-európai és Egyesült Államok-beli felmérések alapján 5-25%-kal nőtt a 30-70 éves korosztályban [11].

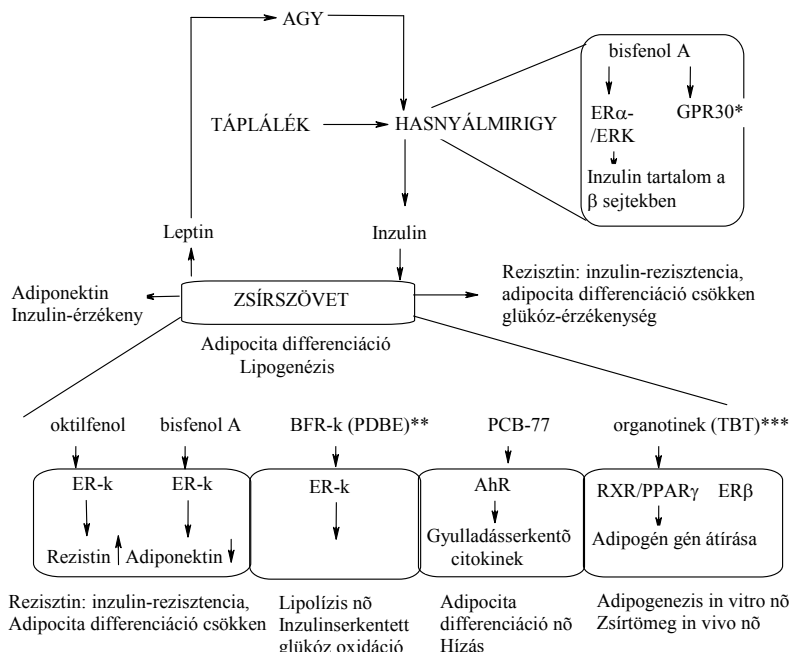
A hererák gyakorisága számottevően megnőtt az utóbbi 30 évben a fiatal férfiak körében (Nagy Britannia, Ausztrália, Új-Zéland, Amerikai Egyesült Államok, Balti államok) [11].

Az utóbbi évtizedekben egyre gyakrabban számolnak be endokrin diszruptor hatású anyagokkal szennyezett élelmiszerek, fertőzött vizek okozta tömeges mérgezésekről, valamint ipari balesetekről [23, 30]. Ilyen esetek voltak például:

- A 90-es években az Amerikai Egyesült Államokban és Hollandiában viselkedési és tanulási zavarokat (a memória és figyelem csökkenését) figyeltek meg azoknál a gyermekeknél, akiknek az anyja a terhesség vagy a szoptatás alatt PCB-vel szennyezett táplálékot (halat, tejet) fogyasztott.
- Japánban (Yusho) és Tajvanban az 1970-es és 80-as években poliklórozott bifenil származékokkal és poliklórozott dibenzfuránokkal szennyezett rizsolajat fogyasztó népesség körében az ún. Yusho-betegséget (idegrendszeri- és bőrbántalmak – fejfájás, memóriazavarok, hiperpigmentáció és akné), és magzati fejlődési rendellenességet (az ektodermális szövet valamint az idegrendszer fejlődésének a visszamaradását) észlelték.
- Michigan államban a PBB-vel (polibrómozott bifenil származékok) szennyezett tej fogyasztása hipotireozist idézett elő (növekedésbeli visszamaradás, idegrendszeri tünetek). A nagyobb perinatális expozíciónak kitett anyák lányutódainál menstruációs zavarokat észleltek.
- 1976-ban Sevesóban (Olaszország) a vegyi kombinát felrobbanásakor a levegőbe jutó nagymennyiségű dioxinszennyeződés által érintett apák fiúleszármazottainál a hypospadiasis incidenciája jelentősen megnőtt.
- A vietnami háború idején, az őserdő kiirtására dioxinnal szennyezett herbicidek használatát követően, nagyszámú teratogén elváltozást észleltek az érintett populációnál.

Az utóbbi két évtizedben dioxinnal szennyezett élelmiszerek megjelenését egyre gyakrabban jelzik a megfelelő hatóságok (pl. szennyezett guar gumi).

A környezetbe jutó endokrin diszruptor anyagok súlyos elváltozásokat idéztek elő az állatvilágban is. Ezeknek az anyagoknak tudható be egyes haledő madárfajták kipusztulása, pl. a fehérfejű halászsas eltű-



3. ábra. Endokrin diszruptorok obezogén hatásának kialakulása; *GPR – G-protein receptorok, **BFRs (PDBE) - brominated flame retardants (polibrominated diphenyl ethers), ***TBT - tributyltin

nése az Amerikai Nagytavak környékén. Fertőzött halakkal táplálkozó madaraknál a csőr deformálódását írták le. Az 1980-as évek végétől kezdve Európában (Anglia) hermafroditizmust és veleszületett fejlődési rendellenességeket figyeltek meg halaknál [11, 13, 30].

Fitoösztrogének

A fitoösztrogének a növényi eredetű tápanyagok természetes összetevői, közel 300 növényből mutatták ki. Kémiai szerkezetük szerint négy nagy csoportba tartoznak. (3.táblázat) [29].

3. táblázat. Fitoösztrogének fő csoportjai és forrásai

Hatóanyagok	Előfordulás
Izoflavonok	Szója-termékek, tofu, borsó, lóhere, bab
Kumesztrólok	Brokkoli, káposzta, spenót, borsó, bab
Lignanok	Lenmag, más olajos magvak, szárított alga, zöldségek, gabonapehelyek, gabonafélék
Mikoösztrogének: Zearalenonok	Fertőzött gabonafélék (termesztés és tárolás során)

Az állati és emberi szervezetbe a táplálékkal jutnak be változó mennyiségben, a táplálkozási szokásoknak megfelelően. Endokrin diszruptor hatásuk [25] kialakulásában nagy szerepet játszik egy sor külső tényező is, mint a faj, egyed, nem, fejlődési periódus és életkor (embrionális fej-

lődési szakasz, pre- és posztpubertás, pre- és posztmenopauza), életkori állapot (pl. szoptatás), táplálkozási szokások (vegyes táplálkozás vagy vegetáriánus), környezetszennyezés.

Kémiai szerkezetükben a szteroid hormonokhoz, a 17-béta ösztradiolhoz hasonlítanak, de nem szteránvázas, hanem polifenolos szerkezetű vegyületek (4. táblázat). Ez a hasonlóság teszi lehetővé kapcsolódásukat az ösztrogén-receptorokhoz. A növényekben inaktív prekursoraik (glikozidok) formájában vannak jelen. A bél mikroflórája a cukor-reziduumot eltávolítja, ezáltal aktiválódnak.

A fitoösztrogének belépnek az enterohepatikus körforgásba. Egyrészt az epén, másrészt a vizeleten keresztül választódik ki. A szervezetből való kiürülésük gyors, egyhárom napon belül távoznak, nem raktározódnak el a zsírszövetben.

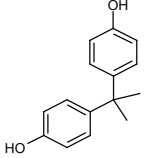
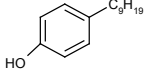
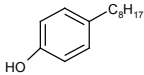
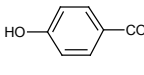
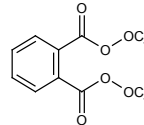
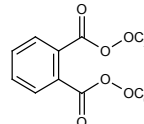
A fitoösztrogének hatásukat elsősorban az ösztrogén-receptorokon (ERβ) fejtik ki, amely hatás lehet agonista, antagonistá, és viselkedhetnek szelektív ösztrogén receptor modulátor-ként is (SERMs: Selectiv Estrogen Receptor Modulators). Emellett módosíthatják az SHBG (sex hormone-binding globulin) szintet, valamint más ösztrogénektől független folyamatokat is [21, 29].

A fitoösztrogének lehetséges hatásaiban jelentős szerepet játszik a szteroid-bioszintézis és -metabolizmus legfontosabb enzimeinek kisebb vagy nagyobb fokú gátlása. Gátolják az ösztradiol-szintézisben szerepet játszó aromatáz, a 3-β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz és a 17-β-hidroxiszteroid-dehidrogenáz aktivitását. Mindezek eredményeképpen csökken az ösztrogén-szint, és ezzel az emlőrák kialakulásának valószínűsége. A genisztein gátolja a tirozin-specifikus kinázokat és az ATP-képzést, ezáltal fontos szerepet játszik a sejtproliferáció és a rák megelőzésében [11, 29]. A fitoösztrogének befolyásolják a kalcium homeosztázisát, a kalcium-ATP-áz működését.

A fitoösztrogének ösztrogén aktivitása gyenge, a 17-béta-öszttradiol, illetve a szintetikus ösztrogének aktivitásának csak töredéke. A szervezetben azonban az endogén ösztrogénekénél magasabb, akár 100-szoros koncentrációban is jelen lehetnek, ennek következtében kimutatható ösztrogén hatásokat fejtenek ki állatokon és emberen. Kísérleti körülmények között az ösztrogénhatás sejtenyészetekben is kimutatható.

Ösztrogénhatásukra legelőször az ausztráliai juhok ún. lóhere-betegsége hívta fel a figyelmet az 1940-es években. Ezeknél az állatoknál az egyoldalú bíborhere fogyasztás a tömeges, járványszerű terméketlenséggel, petefészekciszttával, endometriózissal járó megbetegedést idézett elő. A hatás fajspecifikusságára jellemző, hogy az az adag, amely a juhok-

1/A.táblázat. Antropogén eredetű endokrin aktív környezetszennyező anyagok főbb csoportjai

Csoport	Kémiai vegyület neve	Receptor	Receptoron kifejtett hatás	Képlet
Fenol-származékok	Bis-fenol A	ER α ER β AhR	részleges agonista antagonista	
	p-Nonil-fenol	ER α ER β AR	agonista	
Alkil-hidroxi-benzoátok	Octil-fenol	ER α ER β	agonista	
	Parabének	ER α	agonista	
Ftalátok	Di-(n-butil)-ftalát észter	ER α AR	agonista antagonista	
	DBP	PPAR	agonista	
	Di-(etil-hexil)-ftalát DEHP	ER PPAR	agonista agonista	

ban zavarokat okozott, kancákban nem hozott változást, és nagy mennyiségű fitoösztrogén rendszeres fogyasztása sem váltott ki maradandó terméketlenséget tehénekben [11].

A fitoösztrogének szervezetre kifejtett hatásáról ellentmondó adatok ismertek: különböző megbetegedésekben pozitív védőhatásuk miatt ajánlják, és ugyanakkor kockázati tényezőként is leírták.

Epidemiológiai és migrációs vizsgálatok azt mutatták, hogy jelentős különbségek vannak – nagy valószínűséggel az érendbéli különbségekre visszavezethetően – egyes krónikus betegségek (kardiovaszkuláris betegségek, hormonfüggő daganatok, oszteoporózisos törések és menopauzás tünetek) elterjedésében Ázsia és a nyugati világ között.

Az ázsiai populáció érendje zsírszegény, gabonában, zöldségben, gyümölcsben és főleg szójatermékekben rendkívül gazdag. A sokféle forrásból származó, egyenként viszonylag kis mennyiségű fitoösztrogének végül jelentős mennyiséggé adódhatnak össze. Így például az ázsiai populáció 20-80 mg geniszteint fogyaszt naponta, míg az USA-ban a genisztein napi bevitelét 1-3 mg-ra becsülik.

Fitoösztrogének pozitív hatásai

Kedvezően befolyásolják a fehérje-szintézist, a kalciumtranszportot, a növekedési faktorok hatását, a lipidperoxidációt (antioxidáns hatás) és a sejtdifferenciálódást,

gátolják a malignus sejtproliferációt, az endothelsejtek proliferációját és az angiogenezist. A fitoösztrogének csökkentik a plazma lipidszintjét, a trombocita-aggregációt, kis koncentrációban antiaterogén hatásúak. A genisztein hatékonyan gátolja a melanómás és leukémiás sejtek osztódását. In vitro és in vivo bizonyítottan gátolja az emlő- és a prosztata ráksejtek szaporodását, és in vitro gátolja egy nagy metasztatikus hajlamú emlőrák-sejtvonal invázióját.

A fitoösztrogénekben gazdag élelmiszereket fogyasztó populáció körében mind a kemikáliák kiváltotta, mind a hormon-dependens neopláziák esetében védőhatást figyeltek meg. Ezzel is magyarázható, hogy bizonyos ázsiai országokban pl. Japánban, ahol a tofu és a szója fogyasztása elterjedt, a mell- valamint a prosztata rákos megbetegedéseinek incidenciája szignifikánsan kisebb, mint általában a nyugati államokban.

A lignánok protektív hatást fejtenek ki a vastagbélrákkal szemben. Japánban azokon a vidékeken, ahol sok tofut fogyasztanak a kolonkarcinóma rizikója alacsony.

Az ázsiai nőknél az oszteoporózis gyakorisága és súlyossága kisebb mértékű, mint a nyugati országokban. A fitoösztrogének fokozzák a csontképződést, gátolják a csontreszorpciót, a csontvesztést a pre- és posztmenopauzás nőknél.

Megfigyelések szerint a fitoösztrogének hatására meghosszabbodik a menstruációs ciklus, enyhülnek a klimaxos tünetek, különösen a hőhullámok [14, 29]. A japán nők

1/B. táblázat. Antropogén eredetű, endokrin aktív környezetszennyező anyagok főbb csoportjai

Csoport	Kémiai vegyület neve	Receptor	Receptoron kifejtett hatás	Képlet
Peszticidek	DDT-k: o,p'-DDT p,p'-DDT	ER α ER β	agonista, antiandrogén	
	p,p'-DDE (metabolit)	AR	antagonista	
	Metoxiklór	ER α ER β	agonista antiandrogén	
	Vinklozolin	AR	antagonista	
	Toxafen	ER	agonista	
	Dieldrin	ER	agonista	
Poliklórozott difenil-származékok (PCBs)	2,4,6'-triklór-difenil-4-ol	ER AhR	agonista/ antagonista agonista	
	Poliklór-bifenil (PCB)	ER	agonista	
	2,3,7,8-tetraklór-dibenz-dioxin (TCDD)	AhR	agonista	

körében ilyen tünetek nem is ismeretesek, a japán nyelvben nincs a hóhullámnak megfelelő szó.

Fitoösztrogének káros mellékhatásai

Az említett előnyös tulajdonságok mellett a kutatók a fitoösztrogének lehetséges káros mellékhatásaira (potential adverse effect) is felhívják a figyelmet. Ezeknek a hatásoknak célszervei elsősorban a neuroendokrin rendszer, az ivarszervek, a pajzsmirigy, az agyalapi mirigy és a központi

idegrendszer, valamint az immunrendszer. Ösztrogénszerű hatásuk következménye állatoknál az emlő, a tejhozam, a méh növekedése és a hüvelyepithélium megvastagodása, keratinizációja.

Egyes megfigyelések szerint az étkezési genisztein serkentőleg hat az emlősejtek ciklusos változásaira, és ezért nem ajánlják a szója fogyasztását mellrák megelőzése érdekében. A mellrák elkerülése végett szója-készítményt (SPI – Soy Protein Isolate) fogyasztó nőknél a rosszindulatú daganat előjeleként értelmezhető epithelialis hyperplasia mértéke nagyobb volt [20].

2. táblázat. Környezetszennyező endokrin diszruptorok fontosabb hatásai [2, 3, 8, 10, 13, 15, 24]

Szervek	Kifejtett hatás
Reproduktív rendszer: Androgén és anti-androgén hatás	Nemzőképesség, termékenység csökkenése: a sperma minőségének és mennyiségének zavarai (hipospermia). Nemi szervek károsodása: a gonádok (here, petefészek) fejletlensége. Endometriózis. Nemi differenciálódási zavarok: demaszkulinizáció és feminizáció. Hirsutismus. Fejlődési rendellenességek: cryptorchismus, hypospadiasis. Hermafroditizmus. Számfeletti bordák. Alacsony testsúlyú utódok. Rákos megbetegedések: emlőrák, prosztatatarák, hererák
Reproduktív rendszer: Ösztrogén és anti-ösztrogén hatás	Fertilitás-zavar: állatkísérletekben a női utódokban teljes sterilitás. A petesejt beágyazódása gátolt – preimplantációs vetélés. Embrió-lethalitás. Fejletlen embrió. Méhén kívüli terhesség. A méh és a hüvely fejlődési rendellenességei meddőséghez, spontán vetéléshez, koraszüléshez, halvaszüléshez vezetnek. Defeminizáció. A menstruációs ciklus zavarai. Abnormális szekréciók, gyulladások. A méh megnagyobbodása. Policisztás ovárium szindróma. Nemek közötti arány eltolódása a lányok javára . Pubertas praecox és thelarche praecox. Gynecomastia. Prosztata hipertrófia. Osteoporózis. Rákos megbetegedések: emlőrák – ösztrogénszenzitív sejtek (MCF7 sejtek) proliferációja, májrák, hüvelyrák vagy méhnyakrák (adenocarcinoma).
2.Pajzsmirigy: Pajzsmirigyhormon hatás	Hipotireózis. Embrió differenciálódási és fejlődési zavarai, növekedésbeli visszamaradás. Érzékszervi zavarok: a látás, hallás és szaglás zavarai. Az idegrendszer fejlődési zavara, lethargia, kognitív zavarok, tanulási nehézségek, hiperaktivitás, figyelem-csökkenés, térbeli tájékozódási zavarok, mozgászavarok, tremor. Immunrendszert károsító hatás. Nemek differenciálódásának zavarai.
Metabolikus zavarok	Metabolikus X szindróma (hasi elhízás, inzulinrezisztencia, magas vérnyomás, diszlipidémia)

Kísérletileg megállapították, hogy a geniszteinnel táplált terhes patkányok újszülöttjei kisebb súlyúak, hamarabb lesznek ivarérettek, és szexuális viselkedési zavarokat mutatnak [7]. Ezek a tünetek az embernél is bekövetkezhetnek. Felmérések szerint, szóját fogyasztó terhes anyák újszülött fiúgyermekénél ötször nagyobb eséllyel fordult elő hypospadiasis, míg a lányoknál lehetséges problémák, így a terméketlenség, a hormonális zavarok, esetleg rákos megbetegedés jelentkezése későbbi életkorra várhatóak [19]. A nagymértékű szójafogyasztás kisfiúknál a herék disztrófiáját, valamint a tanulás és vizuális összpontosítás romlását is okozhatja. Mind fiúknál, mind lányoknál jelentkezhetnek pajzsmirigy-működési zavarok, kiszámíthatatlan érzelmi és viselkedési megnyilvánulások, immunrendszeri elváltozások és a nemi hormonszintek deregulációja [12].

Szójakészítmények túlzott fogyasztása kislányoknál korai

pubertást, zavart és fájdalmas menstruációs ciklusokat, sőt terméketlenséget is előidézhethet [10].

Fiatal nőknél már 45 mg izoflavon (pl. 22 g szárított szójamag) jelentős biológiai hatásokat válthat ki, például a menstruációs ciklus zavarait, a pajzsmirigy hormonok csökkenését (hipotiroidizmus), és golyvát [1].

100 gramm szója-protein ösztrogén hatás szempontjából egyenértékű egy antibébi tablettával.

Egy kizárólag szójatejjel táplált csecsemő annyi ösztrogént kap naponta, amennyi egy felnőtt szervezetre átszámítva kb 5 antibébi tablettával lenne egyenértékű [6].

Az utóbbi évek kutatásai felhívják a figyelmet arra, hogy nagy mennyiségű szója-protein kivonat (pl. a javasolt napi 100 g SPI) fogyasztása egyértelműen toxikus hatásokat vált ki.

Madarakat vizsgálva megállapították, hogy a szójafogyasztás összefüggésbe hozható a terméketlenség, megnövekedett

4. táblázat. Gyakrabban előforduló fitoösztrogének

Csoport	Kémiai vegyület neve	Receptor	Receptoron kifejtett hatás	Képlet
Izoflavonok, Flavonoidok	Genisztein	ER β , ER α SERM*	Agonista/ antagonista	
	Daidzein	ER β ER α	Agonista	
	Apigenin	ER	Agonista	
	Kempferol	ER	Agonista	
Kumesztánok	Kumesztrol	ER	Agonista	
	4-metoxi-kumesztrol	ER	Agonista	
Lignánok	Enterolakton	ER	Antagonista	
	Enterodiol	ER	Antagonista	
	Matairesinol	ER	Antagonista	
Mikoösztrogének	Zearalenon	ER β ER α	Agonista/ antagonista Agonista	
	Transz-reszveratrol	ER β ER α	Agonista/ antagonista Agonista	

rákésély, korán fellépő fehérvérűség, legyengült immunrendszer és viselkedési zavarok kialakulásával [6].

A mikoösztrógenek és a lignánok a gabonaszemek rosttartalmú külső rétegeiben lokalizálódnak, a hagyományos őrlési technikák ezeket eltávolították, de a teljes őrlésű gabonából készült pékárak nagy mennyiségben tartalmazhatják.

Mikoösztrógenekkel fertőzött gabonából készült élelmiszerek pubertáskori fejlődési zavarokat okozhatnak. Az egyre növekvő gabonapehely fogyasztás is lehet ilyen természetű veszélyek forrása.

Disznóknál a *Fusarium* gombával fertőzött kukorica fogyasztása a „moldy corn disease” nevű betegséget (penészes kukorica-mérgezés) idézi elő (ösztrógenizáció) [29].

A fitoösztrógenek állatkísérletekben kimutatott káros hatásainak extrapolálása emberre még sok megfigyelést és epidemiológiai vizsgálatot igényel.

A különböző eredetű endokrin diszruptorok hosszútávú, együttes jelenléte a szervezetben szinergista (additív és potenciózó) és kumulatív endokrin aktív hatásokat fejt ki, amelyek következtében a keverékek hatása többszázszorosan is nagyobb lehet, mint az egyes összetevőké külön-külön. Ilyen értelemben fokozott kockázati tényezőt jelent a fitoösztrógenek kemikáliákkal, bizonyos gyógyszerekkel vagy szennyezett élelmiszerekkel való biológiai interakciója. A jövőre nézve fontos feladat ezeknek az anyagoknak az ellenőrzése és monitorizálása a környezetben (víz, levegő, föld), a táplálékban és az élő szervezetekben, valamint a használatban lévő és az ezután bevezetésre kerülő kémiai anyagoknak a szigorú bevizsgálása.

Irodalom

- Cassidy A., Bingham S., Setchell K. - *Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women*, Am J Clin Nutr, 1994, 60:333-340.
- Chen J.Q., Brown T.R., Russo J. - *Regulation of energy metabolism pathways by estrogens and estrogenic chemicals and potential implications in obesity associated with increased exposure to endocrine disruptors*, Biochim Biophys Acta, 2009 Apr 5.
- Colon I., Caro D., Bourdony C. J. et al. - *Identification of Phthalate Esters in the Serum of Young Puerto Rican Girls with Premature Breast Development*, Environmental Health Perspectives, 2000,108(9):895-900.
- Crews D., McLachlan J.A. - *Epigenetics, evolution, endocrine disruption, health, and disease* Endocrinology, 2006, 147 (6 Suppl.):S4-10.
- Dudutz Gy., Kincses Ajtay M., Csépi K. - *Intracelluláris hormonreceptorok szerepe egyes tápanyagok és környezetszennyező anyagok hatásának közvetítésében*, Orvostudományi Értesítő, 2009, 82 megjelenés alatt.
- Fitzpatrick M.G. - *Comments on Isoflavones in Soy-Based Infant Formula*, J. Agric. Food Chem., 1998, 46:3396-3397.
- Flynn K.M., Ferguson S.A., Delclos K.B. et al. - *Effects of genistein exposure on sexually dimorphic behaviors in rats*, Toxicol Sci, 2000, 55(2):311-319.
- Fort P., Lanes R., Dahlem et al. - *Breast feeding and insulin-dependent diabetes mellitus in children*, J Am Coll Nutr, 1986, 5(5):439-441.
- Grün F., Blumberg B. - *Endocrine disruptors as obesogens*, Mol Cell Endocrinol, 2009, 304(1-2):19-29.
- Herman-Giddens M.E., Slora E.J., Wasserman R.C. et al. - *Secondary sexual characteristics and menses in young girls seen in office practice: a study from the Pediatric Research in Office Settings network*, Pediatrics, 1997, 99:505-512.
- Hester R.E., Harrison R.M.: *Endocrine Disrupting Chemicals*, The Royal Society Chemistry, Cambridge, 1999, 1-25, 83-92, 109-133.
- Ikeda T., Nishikawa A., Imazawa T. et al. - *Dramatic synergism between excess soybean intake and iodine deficiency on the development of rat thyroid hyperplasia*, Carcinogenesis, 2000, 21(4):707-713.
- Jeandrel C., Paris F., Terouane B. et al. - *Environmental chemicals and disorders of sex differentiation in male newborn*, Les XXIVe JTA on Nov. 12, 2008, http://www.lesjta.com/article.php?ar_id=419.
- Kurzer M.S. - *Hormonal effects of soy in premenopausal women and men*, J Nutr, 2002, 132(3):570S-573S.
- Li Q.Q., Loganath A., Chong Y. S. et al. - *Levels of Persistent Organic Pollutant Residues in Human Adipose and Muscle Tissues in Singapore*, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A, 2006, 1927-1937.
- Metzler M. - *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3. Part I Endocrine Disruptors, Part I, Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg, 2001, 1-21, 39-60.
- Newbold R.R., Padilla-Banks E., Snyder R.J. et al. - *Perinatal exposure to environmental estrogens and the development of obesity*, Mol Nutr Food Res, 2007, 51(7):912-917.
- Newbold R.R., Padilla-Banks E., Jefferson W.N. et al. - *Effects of endocrine disruptors on obesity*, Int J Androl, 2008, 31(2):201-208.
- North K., Golding J. - *A maternal vegetarian diet in pregnancy is associated with hypospadias*, The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. BJU Int, 2000 Jan, 85(1):107-113.
- Petrakis N.L., Barnes S., King E.B. et al. - *Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women*, Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 1996, 5(10):785-794.
- Pino A.M., Valladares L.E., Palma M.A. et al. - *Dietary isoflavones affect sex hormone-binding globulin levels in postmenopausal women*, J Clin Endocrinol Metab, 2000, 85:2797-2800.
- Plaa L.G. - *Introduction to Toxicology: Occupational & Environmental*, In: Katzung B.G.: Basic & Clinical Pharmacology, McGraw-Hill, Boston, 2004, 967-969.
- Rogers J.M., Kavlock R.J. - *Developmental Toxicology*, In: Klaassen C.D.: Toxicology, The McGraw-Hill, New York, 2001, 368-370.
- Ross G. - *The public health implications of polychlorinated biphenyls (PCBs) in the environment*, Ecotoxicology and Environmental Safety, 2004, 59:275-291.
- Santti R., Makela S., Strauss L. et al. - *Phytoestrogens: potential endocrine disruptors in males*, Toxicol Ind Health, 1998, 14(1-2):223-237.
- Sagunski H., Perger G. - *Biozide*, In: Marquardt H., Schafer S.G.: Lehrbuch der Toxicologie, Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg, Berlin, 1997, 455-459.

27. Schmid P, Kohler M., Gujer E. et al. – *Persistent organic pollutants, brominated flame retardants and synthetic musks in fish from remote alpine lakes in Switzerland*, Chemosphere, 2007, 67:16-21.
28. Tan J., Li Q. Q., Loganath A. et al. - *Multivariate Data Analyses of Persistent Organic Pollutants in Maternal Adipose Tissue in Singapore*, Environ. Sci. Technol., 2008, 42(7):2681–2687.
29. Ward W.E., Thompson L.U. – *Dietary Estrogens of Plant and Fungal Origin*, In: Metzler M.: *The Handbook of Environmental Chemistry*, Vol. 3. Part L Endocrine Disruptors, Part I , Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2001, 100-128.
30. Williams P.L. – *Principles of Toxicology*, John Wiley and Sons Inc., New York, 2000, 231-235.