

מדיניות צריכת פיטואסטרוגנים וסויה — היסוס או ביסוס

דורית ניצן קלוסקי^{1,2}, פליציה שטון³, יוספה כחל¹, אלכס לבנטל⁴,

¹המח' לתזונה, משרד הבריאות, ²הפקולטה לרפואה סאקלר, אוניברסיטת תל-אביב, ³המכון לביכומיה, מדעי המזון והתזונה, הפקולטה לחקלאות, מדעי המזון ואיכות הסביבה, אוניברסיטה העברית, רחובות, ⁴שירותי בריאות הציבור, משרד הבריאות

ת ק צ י ר

סויה ופיטואסטרוגנים (פ"א)¹ שנויים במחלוקת לגבי השפעתם החיובית על הבריאות ומניעת תחלואה. עקרונות התזונה הנבונה לאוכלוסייה בישראל, אינם כוללים עד כה המלצות בדבר תזונה עתירת סויה ופ"א. עלימנת לבסס עמדה בנושא זה, נערכה סקירה מקיפה ועדכנית של הספרות המדעית. כיום לא ניתן לקבוע אם סויה או פ"א מונעים אובדן עצם. השפעתם על הפוריות בבעלי-חיים ובבני-אדם, אינה ברורה עדיין. אין כיום מידע מבוסס על הסיכון או התועלת ארוכי-הטווח שבצריכת תירכויות מזון לתינוקות (תמ"ל)² על בסיס סויה בינקות. אי-לכך, לתינוקות שאינם יונקים מומלץ לצרוך תמ"ל על בסיס חלב פרה. המידע לגבי הקשר שבין צריכת פ"א ומחלות ממאירות, אינו מבוסס דיו. המידע העדכני המבוסס ביותר לגבי ההשפעות המטיבות של הסויה על הבריאות מצוי במחקרים על מניעת מחלות לב וכלי-דם.

ה ק ד מ ה

ב עת האחרונה מתבררת והולכות שמועות, המייחסות סגולות ריפוי והשפעות מיטיבות על הבריאות לתזונה המתבססת על מאכלים המקובלים במדינות המזרח הרחוק — בין היתר מאכלים המבוססים על סויה, כגון טופו, העשירים בפ"א. פ"א הם רכיבי תזונה ממקור צימחי. סוגיהם העיקריים הם, איזופלבונואידים (daidzein, genistein) המצויים בעיקר בפולי סויה ומוצריהם; ליגננים (lignans), המצויים בזרעי פשתן, שומשום, גרעיני חמניות, סיבים תזונתיים מדגנים וירקות (כגון גזר וברוקולי); וקומסטנים (coumestans), המצויים בקיטניות מונבטות (כגון אלפלפה ותלתן) [1].

במאמר זה, נסקרות הראיות המדעיות להשפעות האפשריות של צריכת סויה או פ"א על פעילויות פיסולוגיות (הורמוניות ושאינן הורמוניות), על מנע ראשוני ושניוני של מחלות ממאירות (שד, ערמונית, הכרכשת), אוסטאופורוזיס, ומחלות לב וכלי-דם. במאמר זה נדון גם בהשלכות על מדיניות התזונה כתוצאה ממידע זה.

השפעת הצריכה של סויה או פ"א על בריאות וחולי

יש המייחסים לפ"א השפעות על המערכת האנדוקרינית, מנגנוני חימצון-חיזור, עיכוב שיגשוג והתמיינות תאי סרטן, ועיכוב היווצרות כלי-דם חדשים [2]. פ"א נקשרים בתנאים מסוימים

לקולטני אסטרוגן ומשרים פעילות דמוית-אסטרוגן. היקשרותם החלשה לקולטנים בהשוואה לאסטרוגן העלתה את ההשערה שהם עשויים להקטין את הסיכון לחלות במחלות הקשורות לירידה ברמות האסטרוגן, להקל על תסמינים המופיעים לפני הווסת ולהפחית תופעות של גלי חום בגיל שסביב חדילת אורח (menopause) [3]. בתנאים אחרים יכולים הפ"א להתקשר לקולטנים ולהסוס את הפעילות האסטרוגנית. אופי הפעילות תלוי במקורות מזון שונים, בסוג של פ"א, במינון הנצרך, בריכוזם בתנאי מעבדה ובאדם, ביחסי-הגומלין עם הורמונים נוספים ובהבדלים ברמות הקולטנים לאסטרוגן בבעלי-חיים שונים. ייתכן שגם לשונות הבין-אישית ברמות הקולטנים לאסטרוגן יש חלק בהבדלים בתגובות לצריכתם [4]. רבים נוטים לחשוב, כי הפעילויות ההורמוניות והבלתי-הורמוניות של פ"א ממלאות תפקיד במנע הראשוני והשניוני של מחלות כרוניות רבות, הקשורות בחלקן למינהגי התזונה של בני-אדם [1]. חיזוקים לכך נמצאו במחקרים בבני-אדם, בחיות מעבדה ובמערכות של תרבויות תאים.

א' מחלות לב וכלי-דם

(1) שומני הדם — במחקרים רבים נמצא, שהמרת צריכת חלבון מן החי בחלבון סויה קשורה בירידת סך הכולסטרול וה-LDL-כולסטרול בפלסמה (plasma) של האדם. כמו-כן, חלק מהחוקרים סבורים שלפ"א השפעות מיטיבות במניעת היווצרות טרשת עורקים ופקקת [5]. בבדיקות תקופתיות בגברים ונשים יפנים, נמצא קשר הפוך בין רמות הכולסטרול בפלסמה לבין צריכת מוצרי סויה [6]. הזנת קופים בחלבון סויה נמצאה קשורה לרמות נמוכות יותר של תלת-גליצרידים, LDL כולסטרול ו-VLDL-כולסטרול, רמות גבוהות יותר של HDL-כולסטרול ואי-היווצרות רבדים טרשתיים [7]. בנשים עם יתר-כולסטרולמיה לאחר חדילת אורח (post-menopausal), הייתה תוספת של חלבון סויה מבודד לתזונה קשורה בירידה של כ-6% ברמות סך הכולסטרול [8]. ירידה דומה ברמות הכולסטרול חלה בנשים בתקופה שלפני חדילת אורח (perimenopausal) לאחר שכללו במזונם תוספת יומית של חלבון סויה. רמות ה-LDL-כולסטרול באותן נשים ירדו ב-7.5% [3]. ירידה גבוהה יותר ניצפתה בגברים עם יתר-כולסטרולמיה מתונה [8]. נמצא, שהירידה ברמות הכולסטרול בדם גדולה יותר בבני-אדם עם יתר-כולסטרולמיה מאשר בבני-אדם עם רמת כולסטרול תקינה [9]. בקרב נשים בריאות בגיל הפוריות עם רמות תקינות של כולסטרול, חלה ירידה ממוצעת של 9.6% ברמות סך הכולסטרול בפלסמה בעקבות צריכה יומית של 60 ג' חלבון

¹ פ"א — פיטואסטרוגנים.

² תמ"ל — תירכויות מזון לתינוקות.

* ר' מאמר מערכת בעמ' 44-45.

הבלבב [16]. להלן מתוארות הראיות המדעיות לקשר שבין צריכת סויה לסיכון ללקות במחלות ממאירות מסוימות.

1) סרטן השד – הדעות באשר לכושרם של פ"א לתרום למנע ראשוני ושניוני של סרטן השד, חלוקות. בנשים סינגפוריות בגיל הפוריות נמצא, שתזונה עתירת מוצרי סויה קשורה בירידה בסיכון לסרטן השד [17]. אלה הגורסים שלאורך המחזור קשר הפוך עם הסיכון לסרטן השד, מסתמכים על מימצאי מחקר חתך לפיו המחזור בנשים סיניות ויפניות ארוך באופן משמעותי מזה של נשים מערביות, ורמות האסטרוגן בדמן נמוכות כ-20%-30% מאלה של נשים מערביות. המצדדים בהוספת חלבון סויה לתזונה, מתבססים על מימצאים אלה; הם משערים, שצריכת חלבון סויה עשויה לגרום לירידה בסך האסטרוגן במהלך חיי האישה, ובאופן זה למנוע התהוות סרטן השד [1, 9].

יתכן שגם לפ"א ממקורות אחרים יש השפעה על אורך המחזור החודשי. Phipps וחב' [18] דיווחו, כי תוספת של 10 ג' פישתן טחון לתזונה הרגילה של נשים האריכה את השלב הלוטאלי. החוקרים גורסים, שתופעה זו עשויה להפחית את הסיכון ללקות בסרטן השד, בשל חשיפה קצרה יותר לאסטרוגן [16]. כמורכב, תוספת יומית של פישתן טחון בנשים לאחר חדילת אורח, הגדילה את היחס בין 2-hydroxyesterone (הנחשב אולי למגן מפני סרטן, בגלל פעילות אסטרוגנית חלשה) לבין 16α -hydroxyesterone (הקשור אולי בסיכון גדול יותר לסרטן השד, בגלל פעילותו האסטרוגנית הגבוהה) המופרשים בשתן [19]. השפעה דומה הייתה בנשים בגיל הפוריות בעקבות מתן 158 מ"ג בממוצע של איזופלבונים במשך מחזור אחד [20]. מכאן הועלתה ההשערה, שהוספת זרעי פישתן לתזונתן של נשים בריאות יכולה להגן עליהן מפני התהוות של סרטן השד [19].

חיווקים להשקפה שלפ"א יש קשר לסרטן השד ניתן למצוא גם במספר מחקרי in-vitro ובחיות מעבדה. בתרבית תאי סרטן שד מנשים בגיל הפוריות, עיכבו פ"א מסויה שיגשוג תאים, ובמחקרי in-vivo בחיות מעבדה, עיכבה תזונה עשירה בפ"א את התהוות סרטן השד [21]. במחקר אחר, תוספת של 20 מיקרומו"ל/ג' גניסטיין עיכבה כ-50% בניסוי in vitro שיגשוג תאי סרטן של בני-אדם. אולם בעכברים עם סרטן שד מושרה (סוג עכברים שאפשר לעורר אצלם התהוות שאתות ממאירות באמצעות חשיפתם לחומרים כימיים מסרטנים), כמות של 750 מיקרוג' גניסטיין לכל ג' מזון לא הייתה מספקת לעיכוב היווצרות שאתות או התפשטותן. למרות שגניסטיין מעכב התהוות תאים ממאירים in vitro, לא ניתן באמצעים תזונתיים להשיג in-vivo את הריכוזים המתאימים בפלסמה לעיכוב תאים ממאירים [22]. חלק מהחוקרים משערים, שהפעילות הלא הורמונית של פ"א, כמו השפעות נוגדות-חיצון, מדכאת התמיינות ושיגשוג תאי שאת ומעכבת שיגשוג תאי אנדותל בנימי הדם, וכך עשויה לתרום לדיכוי התהוות סרטן השד [2, 15].

התומכים בהשקפה שלפ"א משרים התהוות סרטן, נסמכים על מחקרים אחרים. במחקר in vivo בחולדות עם סרטן שד שהושרה באופן כימי, נמצא שמתן גניסטיין לא עיכב התהוות סרטן [23]. כמו כן, תוספת של פ"א (קומסטרוול, גניסטיין ודאידזיין) במינון נמוך, בהיעדר אסטרוגנים אנדוגניים, עוררה בתרבית תאים

צמחי מעובד במשך חודש [10]. השפעות אלה עשויות לתרום לירידה בסיכון למחלות לב באנשים בריאים הצורכים סויה לאורך שנים רבות.

2) טרשת עורקים – לאיזופלבונים תכונות נוספות, העשויות לתרום לירידת הסיכון למחלות לב וכלי-דם. הם עשויים להאט את קצב התפתחותו של הרובד הטרשתי על-ידי עיכוב היצמדות התאים ושינוי פעילותם של גורמי גדילה סגוליים, כגון גורמי גדילה שמקורם בציטוקינים ובטסיות הדם [7]. נמצא, שגניסטיין מגביר פעילויות של אנזימים נוגדי-חיצון, כגון סופראוקסיד-דיסמותאזה וגלוטתיון-דרוקטאזה [2], וכך ייתכן שהוא מקטין את הסיכון ללקות במחלות לב וכלי-דם [1]. שיעור החימצון של LDL-כולסטרוול, כפי שנבדק על-פי סמנים בפלסמה, ירד (בהשוואה לצריכת חלבון סויה דל באיזופלבונים) לאחר צריכת חלבון סויה מעובד שהכיל 21.2 מ"ג דאידזיין ו-34.8 מ"ג גניסטיין [11]. יש המשערים כי בשל פעילות דמויית דיגיטליס משפיעים הפ"א על הורדת לחץ-הדם הדיאסטולי [12].

מסקנה: צריכת סויה עשויה לתרום למניעת מחלות לב וכלי-

דם.

ב' מחלות ממאירות

פ"א במינון גבוה עלולים להתחרות באסטרוגנים על קולטני האסטרוגן. יש המשערים שהפעילות נוגדת-האסטרוגן שלהם עשויה אולי להקטין את הסיכון לתחלואה מסרטן השד, סרטן הערמונית [13] והבלבב [14]. אולם חוקרים אחרים סבורים, שדווקא הפעילות שאינה דומה לפעילות הורמונית היא זו שמפחיתה את הסיכון לתחלואה מסרטן. המימצאים המעבדתיים אינם עקביים, ולכן קיימת מחלוקת לגבי השפעת הפ"א על מחלות ממאירות שונות.

התומכים בהשערה שלפ"א יכולים להקטין את הסיכון לתחלואה מסרטן, מתבססים על מחקרים שבהם ריכוזים גבוהים של גניסטיין ואנטרולקטין עיכבו שיגשוג תאים ממאירים בתרביות ריקמה. ההשערה היא, שאיזופלבונים, ובמיוחד גניסטיין, מעכבים את פעילות האנזים פרוטאין-טירוזין-קינאזה (Protein Tyrosine Kinase), המשפעל זירחון טירוזין. כתוצאה מכך, טירוזין מזורחן, החיוני לשיגשוג תאי שאת, אינו זמין. כמו-כן נמצא, שגניסטיין מעכב פעילות דנ"א-טופואיזומרזה II (הנדרש לתהליך שיכפול הדנ"א) בתאים ליקמיים – אך לא בלימפוציטים תקינים. במספר מחקרי in vitro עיכבו פ"א שיגשוג תאים ממאירים על-ידי דיכוי היווצרותם של כלי-דם חדשים [15]. במחקרים אחרים in vivo ו-in vitro בבעלי-חיים הודגם, שלאיזופלבונים פעילות נוגדת-חיצון. בחלקם השפעתם של איזופלבונים הייתה ישירה (כמו עיכוב של ייצור מי-חמצן על-ידי גניסטיין ובמידה פחותה יותר דאידזיין), ובחלקם השפעתם הייתה עקיפה, על-ידי הגברת פעילותם של אנזימים מעכבי-חיצון (כגון קטלאזה, גלוטתיון פרוקסידאזה, סופראוקסיד דיסמוטאזה).

החולקים על ההשערה שלפ"א יכולת להקטין את הסיכון לתחלואה מסרטן, גורסים בין היתר, שצריכת קמח סויה גולמי במינונים גבוהים העלתה בחולדות את הסיכון להתהוות סרטן

(האנזים המשפעל את השלב המגביל ייצור אסטרוגן בבני-אדם) בתאי שאת, ובעקבות זאת הגביר ייצור אסטרוגן [25].

המסקנה: תוצאות המחקרים הקיימים אינן מצביעות באופן ברור על הקשר בין פ"א לבין הפחתת הסיכון להתהוות סרטן הכרכשת. בשל היעדר נתונים ממחקרים קליניים כפולי סמיות, לא ניתן לבסס או לשלול את השערת הקשר הסיבתי בין צריכת פ"א לסרטן הכרכשת.

ג' בריאות העצם

הנטייה הקיימת היא לייחס את השיעור הנמוך של שיברי הירך בנשים יפניות לעומת נשים אמריקאיות להשפעת תזונה עתירה באיזופלבונים. אולם נמצא, שצפיפות העצם בנשים יפניות דומה לזו של נשים אמריקאיות או מעט נמוכה ממנה [27]. בנוסף, שיעור שיברי החוליות גבוה יותר בנשים יפניות מאשר באמריקאיות [28]. ייתכן שהמיבנה האנטומי וגורמים אחרים, כגון הנטייה הקטנה יותר לנפילות, הם הגורמים לשיעור נמוך יותר של היארעות שבר בעצם הירך בנשים יפניות. עם זאת, יש הממשיכים לתמוך בהשערה, שלתזונה עתירת הפ"א קשר סיבתי למניעת אוסטאופורוזיס. תימוכין לטענה זו ניתן למצוא במספר מימצאים מחקריים מעברתיים וקליניים. איזופלבון סינתטי, ipriflavone (המטבוליט העיקרי שלו הוא דאידזיין), קשור ככל הנראה לירידה באובדן צפיפות העצם בחיות מעבדה ובחולי אוסטאופורוזיס, והוא מקובל כטיפול קליני חלופי לאסטרוגן. במחקרי in vitro נמצא, שדאידזיין מעכב את פעילות האוסטאוקלסטים [2], וש-genistein ו-coumestrol הגבירו את אצירת הסיידן בעצמותיהן של חולדות. כמו-כן, שני החומרים מעכבים פירוק ומזרזים מינרליזציה של העצם. השפעות מגינות אלה ניצפו גם בחולי אוסטאופורוזיס: בנשים לאחר חדילת אורח, מתן 40 ג' חלבון סויה מבודד במשך 6 חודשים, צימצם אובדן עצם והגדיל את תכולת המינרלים בעצמות [8]. במחקרים בנשים לאחר חדילת אורח, שנמדדו בהם סמנים לרמת חילוף החומרים של העצם, חלה ירידה בסמנים, כגון הפרשה בשתן של D-pyridinoline, בעקבות צריכה של 60-70 מ"ג איזופלבונים במשך 3 חודשים [29]. בנשים אחרות, זמן קצר לאחר חדילת אורח (menopause), חלה עלייה של 5% בתכולת המינרלים בעצם בעקבות צריכת אבקת סויה שנמשכה 3 חודשים. עם זאת, צריכת חלבון חיטה בקבוצת הבקרה גרמה לעלייה דומה [30]. בנשים בגיל סביב הפסקת הווסת, תוספת של 80.4 מ"ג/יום איזופלבונים מחלבון מבודד מסויה, מיתנה את אובדן העצם של חוליות עמוד השדרה המותני בהשוואה לאובדן עצם משמעותי בנשים מקבוצת הבקרה [31]. נוכח ההנחה, שלגניסטיין סגוליות הגבוהה פי 20 לקולטני אסטרוגן מסוג β לעומת קולטני α , יש הגורסים שמנגנון הפעולה המשוער שלו ושל חלק מהפ"א דומה לזה של קבוצת התרופות המכונה SERMS (estrogen receptor modulators), ובקבוצה זו נכללת גם התרופה raloxifene. תרופות אלה נקשרות גם הן באופן בריירני לקולטני האסטרוגן שהוזכרו לעיל, ולכן מחקות את פעילותן ברקמות מסוימות (כגון ריקמת העצם), אך אינן משפיעות על רקמות אחרות (כגון ריקמת שד או ריקמת רחם) [5].

האפשרות שפ"א עשויים להוות חלופה לטיפול הורמוני

שיגשוג תאים ממאירים התלויים באסטרוגן. במחקרי in vitro בתרבויות תאים שהותקנו משדיהן של נשים בריאות, של נשים עם שאתות טבות ושל נשים עם שאתות ממאירות, נמצא שתוספת חלבון סויה גרמה לשיגשוג תאי השד [21].

המסקנה: שלעת עתה אין מספיק ראיות מדעיות מוצקות המצביעות על תרומת הסויה או הפ"א למנע הראשוני או השניוני של סרטן השד.

(2) **סרטן הערמונית** — מקור ההשערה שלסויה ונגזרותיה יש קשר להתהוות סרטן הערמונית הוא במחקרים אונקולוגיים בהם נמצא, שסרטן בריקמה זו שכיח פחות באוכלוסיות המזרח הרחוק הצורכות יותר סויה בהשוואה לאוכלוסיית ארה"ב [1]. במחקר חתך על גברים יפנים נמצא, שצריכת טופו חמש פעמים בשבוע לעומת פחות מפעם בשבוע קשורה בסיכון נמוך יותר לסרטן הערמונית [2]. מחקר מקרה-בקרה (case-control) שנכללו בו גברים אמריקאיים חולי סרטן הערמונית, שנערכה בו השוואה בין קבוצת חולים שצרכו מזונות שהכילו גניסטיין, דאידזיין וקומסטרוול לבין קבוצת בריאים שצרכו את אותם מרכיבים, נמצא קשר הפוך בין צריכה גבוהה של פ"א אלה לבין סיכון יחסי לסרטן הערמונית [24]. כמו-כן נמצא, שמספר איזופלבונים וליגננים מעכבים את פעילותו של האנזים 5 α -reductase בריקמת הערמונית. מכאן מסיקים חלק מהחוקרים, שבהשפעת פ"א אלה מתרחש עיכוב במעבר הטסטוסטרון להידרוטסטוסטרון — הצורה הפעילה יותר המזרזת צמיחה של ריקמת הערמונית [1]. בחלק מהמחקרים שבוצעו בחיות מעבדה נמצא, שהזנה עשירה בסויה קשורה בירידה בהיווצרות שאתות, ובחלקם בעקבות מתן גניסטיין, לא נמצאה השפעה כזו [2].

מסקנה: עד היום אין בנמצא נתונים ממחקרים קליניים כפולי-סמיות התומכים בהשפעה החיובית של פ"א על מניעת סרטן הערמונית, ולכן לא נתן לבסס או לשלול את השערת הקשר הסיבתי בין צריכת פ"א לסרטן הערמונית.

(3) **סרטן הכרכשת** — מתוך 14 מחקרים אפידמיולוגיים שנערכו ביפן, בסין, בקוריאה ובהוואי (במהגרים יפנים), רק בשיעור נמצא קשר בין הפחתת הסיכון להתהוות מחלה ממאירה לבין צריכה גבוהה של סויה. במחקר אחד הסיכון לסרטן היה גדול יותר, ואילו בשישה מחקרים לא הצליחו החוקרים להוכיח ירידה בסיכון [16]. יש המשערים שאיזופלבונים וליגננים עשויים להקטין in vitro את הסיכון לסרטן הכרכשת באמצעות מנגנונים הורמוניים [25]. ייתכן שפ"א אחרים משפיעים באמצעות מנגנונים שאינם הורמוניים, כמו דיכוי פעילות האנזים NO-סינתאזה. פעילות זו מעכבת את ה-N²-ניטרוזציה האנדוגנית לאחר אכילת בשר, העלולה להגדיל את הסיכון להתהוות סרטן [16]. במחקר מעבדתי, הצליחו גניסטיין ודאידזיין לעכב in vitro שיגשוג תאים ממאירים בכרכשת של בני-אדם, ככל הנראה על-ידי עיכוב טירוזין קינאזות [26].

מימצאי מחקרים אחרים תומכים במעורבותו האפשרית של אסטרוגן בהתהוות סרטן הכרכשת. נמצא, שגניסטיין (בניגוד לרלוקסיפין וטמוקסיפין) הגביר את הפעילות של ארומטאזה

בבלוטת התריס, בעקבות עיכוב פרוקסידאזה של בלוטת התריס על-ידי איזופלבוניס מסויימים [36]. בניסוי in-vitro נמצא, שגניסטיין ודאידזיין עיכבו יודינציה של טירוקסין, המזורזת על-ידי פרוקסידאזה של בלוטת התריס [37]. תינוקות הניזונים במשך ארבעת החודשים הראשונים לחייהם מתמ"ל על בסיס סויה, צורכים איזופלבוניס בכמות של כ-6-12 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום. לפיכך, חשופים תינוקות אלה לריכוזים הגבוהים פי 5-10 מאלה הנמדדים בצריכת מבוגרים (0.7 מ"ג/ק"ג משקל גוף/יום). רמות האיזופלבוניס, הגניסטיין והדאידזיין בפלסמה של תינוקות שניזונו ממוצרים על בסיס סויה, גבוהות באופן משמעותי מאלה של תינוקות הניזונים מחלב אם או מתמ"ל על בסיס חלב פרה, וגבוהות פי 2-5 מאלה של מבוגרים שצרכו 50 ג' תירכוכות נקיות של פ"א [38]. לעיבודים התעשייתיים השונים של סויה, הנצרכים על-ידי ילדים או מבוגרים, השפעה שונה על הזמינות הביולוגית של האיזופלבוניס (לדוגמה, טמפה מותסס מגביר את ספיגתם). יש לציין, שלמרות הכמות הקטנה יחסית של הפ"א הנספגים, יכולה רמתם בדם להיות גבוהה פי 100 עד 500 מרמת ה- β אסטרדיל הטבעי. כאשר התזונה עשירה במוצרי סויה, יכולה רמת הפ"א להגיע לרמה הגבוהה פי 1,000 מזו של ה- β אסטרדיל. עם זאת, לאחר ספיגתם, עוברים האיזופלבוניס והליגננים הליפופיליים שינויים המגבירים את הפרשתם על-ידי הפיכתם לתירכוכות מסיסות יותר במים [1].

מסקנה: אין כיום מידע מבוסס לגבי הסיכון או התועלת לטווח ארוך שבצריכת תירכוכות על בסיס סויה בינקות.

הזמינות של פ"א במוצרי סויה שונים

ריכוזי האיזופלבוניס גבוהים יחסית (0.5-3.0 מ"ג/ג') במרבית קמחי הסויה ונמוכים יחסית בסוגים שונים של חלב סויה ותמ"ל. עם זאת, הכמות הנצרכת מהמוצרים האחרונים גבוהה, ומספקת לפיכך כמות משמעותית של איזופלבוניס [1]. מוצרים שמקורם בהיפוקוטיילדון של זרע הסויה מכילים את הכמות המרוכזת ביותר של איזופלבוניס (מעל 20 מ"ג/ג') [9]. בטבלה 1 מובאים נתוני תכולת פ"א במיגוון מזונות.

שילוב הסויה ונגזרותיה במדיניות התזונה הנבונה

מימצאי המחקרים שהובאו לעיל מצביעים על קשר אפשרי בין צריכת סויה למניעת מחלות לב וכלי דם. ואכן, החל מאוקטובר 1999 מאשר ה-FDA האמריקאי לסמן בתווית המזון את ההיגד הבריאותי ש"המוצר מונע מחלות לב וכלי-דם", בתנאי שהמנה (כמוגדר בתווית המזון) עומדת בתיקני "דל שומן" ו"דל כולסטרול" ומכילה לפחות 6.25 ג' חלבון סויה. על פי ה-FDA, מומלץ לצרוך כ-25 ג' חלבון סויה ביום [39]. בימים אלה מוצע לכלול היגד זה ברשימת המסרים הבריאותיים המאושרים על-ידי משרד הבריאות (המחלקה לתזונה, משרד הבריאות).

במחקרים קליניים ספורים בלבד נבדק כהלכה הקשר הנסיבתי בין צריכת פ"א לבין מחלות לב, כלי-דם וסרטן. אין מידע לגבי המינון הנדרש, הסוגים השונים של פ"א, השפעתם על מצבי בריאות וחולי, או על יחסי הגומלין ביניהם לתרופות ולתוספי תזונה אחרים. יתרה מכך, לא ברור אם צריכת טבליות

למניעת אובדן עצם, הביאה לעריכת מספר מחקרים בעל-יחיים [9]. נמצא לדוגמה, שבניגוד למתן אסטרוגן, הרי שתוספת איזופלבוניס לתזונת קופים לא שיפרה מצב של אובדן עצם [32]. מחקרים קליניים על השפעת חלבון סויה או גניסטיין על שימור העצם ממשכיכים להתבצע. עם זאת, עד לקבלת תוצאות מהימנות, לא ברור לאיזה מהאיזופלבוניס יש השפעה אסטרוגנית ולאיזה נוגדת-אסטרוגן, ובאיזה שלב [2, 8].

מסקנה: עד לקבלת תוצאות מהימנות לא ניתן לקבוע האם סויה או פ"א משפיעים על מניעת אובדן העצם ואם כן באיזה מינון חלה השפעה זו.

ד' פוריות

השפעת פ"א על הפוריות שונה בין המינים השונים של בעלי-יחיים. בחלקם (בכבשים לדוגמה) גורמת צריכה גבוהה של פ"א לעקרות תמידית, ובאחרים (בבקר לדוגמה) היא הפיכה. בזני מכרסמים מסוימים האיזופלבוניס מזרזים צמיחת רחם. ייתכן שהגורם לשונות התגובה הוא רמות שונות של קולטנים לאסטרוגן.

לפ"א השפעות מגוונות על ההתפתחות המינית של המוח. לאחרונה מצטברות ראיות לכך, שלפ"א השפעות ביולוגיות בנשים בגיל הפוריות ולאחר חדילת אורח. בשני מחקרים [15] נמצא, שמתן 45 מ"ג איזופלבוניס במשך מחזור ווסת אחד, האריך באופן משמעותי את השלב הזיקי (follicular) ועיכב את תחילת הדימום [10]. צריכה נמוכה יותר של איזופלבוניס (38 מ"ג ליום) הן בנשים שנטלו גלולות למניעת הריון והן בנשים שלא נטלו גלולות אלה, לא גרמה לשינויים כלשהם באורך מחזור הווסת [33].

מסקנה: עדיין לא ברורה השפעת הפ"א על פוריות בעל-יחיים ובני-אדם.

השפעת הצריכה של סויה ופ"א מתקופת הינקות על בריאות וחולי

יש הסבורים, שחשיפה מתמשכת לפ"א החל מהתקופה העוברית ועד תום תקופת ההתבגרות, עשויה למנוע התהוות סרטן (בעיקר סרטן השד) [2]. לעומתם גורסים המתנגדים, כי יש להימנע מצריכתם היומיומית לאורך מעגל החיים. ייתכן שהם מעכבים תהליכים המעודדים התהוות סוגים מסוימים של מחלות ממאירות, אך עשויים לעומת זאת לגרום לשיגשוג תאים ממאירים של מחלות ממאירות אחרות. כמו-כך, השפעתם המגוונת של הפ"א על הפעילות הפיסולוגית, כמו פעילות הטוחות, פוריות והתפתחות מינית בחיות מעבדה, מעלה את שאלת ההשפעה של חשיפת התינוקות לתמ"ל על בסיס סויה [34]. חשיפה לתירכוכות אסטרוגניות עלולה להוות סיכון התפתחותי בתינוקות, כיוון שתינוקות רגישים יותר ממבוגרים להפרעות בהורמוני מין [35]. כפי שהוזכר לעיל, במכרסמים זירזו איזופלבוניס צמיחת רחם ובכבשים גרמו לעקרות. מימצאים אלה מעלים חשש לגבי ההתפתחות המינית התקינה של המתבגר העתידי הניזון בתמ"ל על בסיס סויה. בנוסף לכך נמצא, שתינוקות שהוזנו בתמ"ל על בסיס סויה בלבד מצויים בסיכון גבוה יותר ללקות בהפרעות

מהווים התמ"לים הבסיס להזנתו. יש להימנע מהזנה בתירכות על בסיס חלבון סויה, ולתיתה רק לתינוקות שאינם יכולים לצרוך תירכות על בסיס חלב פרה, עקב מצבי חולי (גלקטוזמיה או מחסור בלקטאזה) או מסיבות תרבותיות. כמו-כן, לא מומלץ להזין תינוקות במשקאות על בסיס סויה (פרט לתמ"ל על בסיס חלבון סויה), אפילו אם הם מועשרים ברכיבי תזונה חיוניים, כתחליף להנקה או לתמ"ל בשנה הראשונה לחיים. משקאות אלה אינם מהווים תחליף לחלב אם או לחלב פרה מלא, גם בשנת החיים השנייה.

לסיכום, הערכת התועלת שבצריכת פ"א מול הסיכונים שבצריכתם היא משימה קשה, בשל מורכבות הסוגים השונים של הפ"א, מקורות מזון שונים, שונות בין-אישית בזמינותם הביולוגית, מינון הרכיבים הפעילים, והיחסים ההדדיים שבין פעילות הפ"א לבין הורמונים, קולטנים ופעילויות אחרות בבני-אדם. הראיות המבוססות לעת עתה, קשורות להשפעה החיובית של צריכת סויה על רמת שומני הדם, תפקוד כלי הדם, ומכאן על מנע ראשוני של מחלות לב וכלי-דם. המחקר על הקשר למנע ראשוני ושניוני של סרטן, עדיין בראשיתו. דרושים מחקרים קליניים מבוקרים נוספים, על-מנת להעריך את השפעת צריכת הסויה או הפ"א על הבריאות, לקבוע את הכמויות לצריכה שתביא להשפעות הבריאותיות המיטביות, לאפיין את גבולות הצריכה הבטוחה, וכדי להעריך את יחסי-הגומלין בין סויה לפ"א ובינם לבין רכיבי תזונה אחרים. המסקנה התיפעולית לאוכלוסיית מדינת ישראל היא, שלמטרת מנע ראשוני וקידום הבריאות, יש להתבסס על עקרונות התזונה הנכונה, המבוססים על פימירת המזון הישראלית (המחלקה לתזונה, משרד הבריאות) והכוללים תזונה מגוונת, כולל סויה ומוצריה, תוך ערנות ושימת לב למסרים בריאותיים מטעים. תזונת התינוק הבריאה צריכה להתבסס על חלב-אם בלבד בששת החודשים הראשונים לחייו, ומגיל שישה חודשים על חלב אם ותוספי מזון. לתינוקות שאינם ניזונים מחלב אם מומלץ לתת תמ"ל על בסיס חלב פרה. לגבי רמות המנע האחרות, מומלץ לפנות לרופא המטפל ולדיאטנית קלינית מוסמכת לצורך התאמת הטיפול התזונתי למצב החולה ולטיפול התרופתי הכוללני.

ב י ב ל י ו ג ר פ י א

1. *Setchell KD*, Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr*, 1998; 68: 1333S-1346S.
2. *Messina MJ*, Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr*, 1999; 70(suppl): 439S-450S.
3. *Washburn S, Burke GL, Morgan T & al*, Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure and menopausal symptoms in premenopausal women. *Menopause*, 1999; 6: 7-13.
4. *Rowland IR, Wiseman H, Sanders TAB & al*, Interindividual variation in metabolism of soy isoflavones and lignans: influence of habitual diet on equol production by the gut flora. *Nutr Cancer*, 2000; 36: 27-32.

ט ב ל ה 1: תכולת סך איזופלבונים, Genistein ו Daidzein (במ"ג) במזונות נבחרים¹

מזון (100 גרם)	Genistein	Daidzein	סך איזופלבונים
סויה (קמח מעובד)	79.0	60.0	149.0
סויה (פולים קלויים)	66.0	52.0	128.0
סויה (פתיתים, ללא שומן)	86.0	37.0	126.0
סויה (חלבון)	60.0	34.0	97.4
סויה (פולים מבושלים, ללא מלח)	28.0	27.0	55.0
טמפה	25.0	17.6	44.0
מיסו	25.0	16.3	43.0
סויה (נבטים)	22.0	19.0	41.0
טופו (מוקשה)	12.5	8.2	23.0
טופו (יוגורט)	9.4	6.0	16.3
סויה (חלב)	6.1	4.5	10.6
אפונה (גרגרים)	0.0	2.4	2.4
תלתן (נבטים)	0.4	0.0	0.4
בוטנים	0.2	0.0	0.2
חומס (גרגרים)	0.0	0.1	0.1
סויה (רוטב)	0.0	0.1	0.1
עדשים (גרגרים)	0.0	0.0	0.0
גרעיני חמניות	0.0	0.0	0.0
סויה (שמן)	0.0	0.0	0.0

¹מקור: USDA-Iowa State University Database on the isoflavone content of foods 1999.

איזופלבונים יעילה כמו צריכתם במזון. ייתכן גם שרכיבי תזונה אחרים בסויה, לבד או במישלב עם איזופלבונים, הם האחראיים לפעילות המגינה מפני מחלות לב [2] או הנוגדת התהוות סרטן [2].

חשיפה לא מתאימה לפ"א או לכמות עודפת שלהם, עלולה להזיק [36]. אין מידע מספק לגבי הבטיחות וההשפעה של צריכת מינוני פ"א גבוהים לאורך זמן כתוספי תזונה [4]. בהיעדר מידע מספק לגבי הבטיחות וההשפעה של צריכת מינונים גבוהים של פ"א (בעיקר באמצעות טבליות) לאורך זמן בנשים הנמצאות בסיכון לסרטן שד ובנשים הלוקות בסרטן שד, לא ניתן לקבוע המלצות כוללניות. לנשים עם סרטן השד ולנשים המטופלות בטמוקסיפן לא מומלץ לצרוך פ"א [40]. ייתכן שההשפעה המיטיבה, אם בכלל, של פ"א בנשים יפניות וסיניות, נובעת מחשיפתן המוקדמת (לפני גיל ההתבררות) לפיטוכימיקלים אלה [9, 12]. נשים לאחר הפסקת הווסת, המגבירות בבת אחת את צריכת הפ"א, צריכות להיות מודעות למורכבות שבקבלת החלטה זו.

קיים חשש שתוספים שונים של פ"א יכילו מינונים העולים בהרבה על המינון הממוצע הנצרך במזרח הרחוק — זה עומד על 50-20 מ"ג פ"א ליום [6] (כמות המצויה בכוס חלב סויה, בחצי כוס פולי סויה או ב-100 ג' טופו). ייתכנו גם קשרי גומלין בין התוספים הללו לתרופות, ולכן מומלץ בכל מקרה להיוועץ ברופא או בדיאטנית לפני נטילתם.

בהתבסס על העובדה שאין תחליף לחלב אם, מעודד משרד הבריאות הנקה כהזנה הבלעדית לתינוק במהלך ששת החודשים הראשונים לחייו (ללא תוספת מים או מזון), ולאחר מכן המשך הנקה עם תוספות מזון. כאשר תינוק אינו יונק או יונק חלקית,

5. *Cassidy A & Faughnan M*, Phyto-oestrogens through the life cycle. *Proc Nutr Soc*, 2000; 59: 489-496.
6. *Nagata C, Takatsuka N, Kurisu Y & al*, Decreased serum total cholesterol concentration is associated with high intake of soy products in Japanese men and women. *J Nutr*, 1998; 128: 209-213.
7. *Anthony MS, Clarkson TB & Williams JK*, Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*, 1998; 8(suppl): 1390S-1393S.
8. *Potter SM, Baum JA, Teng H & al*, Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1998; 8 (suppl): 1375S-1799S.
9. *Setchell KDR & Cassidy A*, Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr*, 1999; 129: 758S-767S.
10. *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.
11. *Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H & al*, Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F₂-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 395-400.
12. *Murkies AL, Wilcox G & Davis SR*, Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998; 83: 297-303.
13. *Geller J, Sionit L, Partido C & al*, Genistein inhibits the growth of human patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate*, 1998; 34: 75-79.
14. *Cook L*, The effects of phytoestrogens on human pancreatic tumor cells in vitro. *Cancer Lett*, 1999; 142: 111-119.
15. *Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H & al*, Genistein, a dietary derived inhibitor of angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993; 90: 2690-2694.
16. *Bingham SA, Atkinson C, Liggins J & al*, Phyto-estrogens: where are we now? *Brit J Nutr*, 1998; 79: 393-406.
17. *Lee HP, Gourly L & Duffy SW*, Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet*, 1991; 337: 1197-200.
18. *Phipps WR, Martini MC, Lampe JW & al*, Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 1993; 77: 1215-1219.
19. *Haggans CJ, Hutchins AM, Olson BA & al*, Effect of flaxseed on urinary estrogen metabolites in postmenopausal women. *Nutr Cancer*, 1999; 33: 188-195.
20. *Lu LJ, Cree M, Josyula S & al*, Increased urinary excretion of 2-hydroxyestrone but not 16 alpha-hydroxyestrone in premenopausal women during a soy diet containing isoflavones. *Cancer Res*, 2000; 60: 1299-1305.
21. *McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M & al*, Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr*, 1998; 68(suppl): 1431S-1435S.
22. *Santell RC, Kleu N & Helferich WG*, Genistein inhibits growth of estrogen-independent human breast cancer cells in culture but not in athymic mice. *J Nutr*, 2000; 130: 1665-1669.
23. *Cohen La, Zhao Z, Pittman B & al*, Effect of intact and isoflavone-depleted soy protein on NMU-induced rat mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis*, 2000; 21: 929-935.
24. *Strom SS, Yamamura Y, Duphorn CM & al*, Phytoestrogen intake and prostate cancer: a case-control study using a new database. *Nutr Cancer*, 1999; 33: 20-25.
25. *Fiorelli G, Picariello L, Martineti V & al*, Estrogen synthesis in human colon cancer epithelial cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1999; 71: 223-230.
26. *Yu J, Cheng Y, Xie L & al*, Effects of genistein and daidzein on membrane characteristics of HCT cells. *Nutr Cancer*, 1999; 33: 100-104.
27. *Ross PD, Norimatsu H, Davis JW & al*, A comparison of hip fracture incidence among native Japanese, Japanese Americans, and American Caucasians. *Am J Epidemiol*, 1991; 133: 801-809.
28. *Ross PD, Fujiwara S, Huang C & al*, Vertebral fracture prevalence in women in Hiroshima compared to Caucasian or Japanese in US. *Int J Epidemiol*, 1995; 24: 1171-1177.
29. *Scheiber MD & Rebar RW*, Isoflavones and post menopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy. *Meno-pause*, 1999; 6: 233-241.
30. *Dalais FS, Rice GE, Bell RJ & al*, Dietary soy supplementation increases vaginal cytology maturation index and bone mineral content in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 1998; 68(suppl): 1518S (abstr).
31. *Alekel D L, St Germain A, Peterson Ch T & al*, Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr*, 2000; 72: 844-852.
32. *Jayo MJ, Anthony MS, Register TC & al*, Dietary soy isoflavones and bone loss in ovariectomized monkeys. *FASEB J*, 1997; 11: S228 (abstr).
33. *Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ & al*, Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr Cancer*, 1999; 34: 133-139.
34. *Mesiano S, Katz SL, Lee JY & al*, Phytoestrogens alter adrenocortical function; genistein and daidzein suppress glucocorticoid and stimulate androgen production by cultured adrenal cortical cells. *Clin Endocrinol Metab*, 1999; 84: 2443-2448.
35. *Irvine CH, Ritzpatrick MG & Alexander SL*, Phytoestrogens in soy based infant foods: concentration, daily intake and possible biological effects. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998; 217: 247-253.
36. *Sheehan DM*, Herbal medicines, phytoestrogens and toxicity: risk: benefit considerations. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1998; 217: 379-385.
37. *Divi RL, Chang HC & Doerge DR*, Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol*, 1997; 54: 1087-1096.
38. *Setchell K, Zimmer-Nachmias L, Cai J & al*, Isoflavone content of infant formulas and the early life. *Am J Clin Nutr*, 1998; 8: 1453S-1461S.
39. Federal Registrar (FDA), Health Claims; Soy protein and coronary heart disease. Final rule Oct 26, 1999; 64(206).
40. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada, Women's health and nutrition. *J Am Diet Assoc*, 1999; 99: 738-751.