

Hormonske motnje in jetrne okvare, povezane z užitnimi in zdravilnimi rastlinami

Luka Kristanc

Rastlinske izdelke - kulinarične ali zdravilne - moramo uporabljati preudarno, v ravno pravnih količinah in ne predolgo. Pri tem pa moramo biti pozorni na morebitne stranske učinke, sicer si z njimi lahko bolj škodimo kot koristimo. Podobno kot pri razvoju rakavih obolenj tudi do nastanka hormonskih motenj in jetrnih okvar ne pride od danes na jutri, marveč šele ob dolgotrajnejšem in največkrat tudi pretiranem jemanju rastlinskih pripravkov.

V zadnjem času se veliko piše in govori o tako imenovanih hormonskih motilcih, torej o snoveh, ki lahko na različne načine privedejo do neravnovesij v delovanju hormonskih sistemov v našem telesu. Snovi, ki oponašajo spolne hormone, zlasti estrogene, je cela množica. Večina ima industrijski izvor, na primer plastifikator bisfenol A, polihalogenirani bifenili (najbolj znan med njimi je PCB), nekateri pesticidi (kot je diklorodifeniltrikloroetan, DDT), fungicidi (vinklozolin) in herbicidi (atrazin), druge pa nastajajo v naravi, na primer fito- in mikoestrogeni. Vse omenjene snovi lahko že v zelo majhnih količinah ob dolgotrajnem vnosu povzročijo zmanjšano razmnoževalno sposobnost tako pri moških kot pri ženskah, motnje v embrionalnem in fetalnem razvoju (teratogenost) in celo razvoj nekaterih vrst hormonsko odvisnih rakov (na primer raka prostate, dojke, jajčnikov in maternice) (Balabanič s sod., 2011). Znano je tudi, da lahko nekatere rastlinske snovi ob prevelikem vnosu sprožijo motnje delovanja nadledvičnih žlez in ščitnice.

Jetra so glavno mesto biotransformacije te-

lesu tujih snovi (tako imenovanih ksenobiotikov), med njimi tudi večine konvencionalnih zdravil in rastlinskih učinkovin, in so tako izpostavljena najvišjim koncentracijam potencialno nevarnih reaktivnih presnovkov. Čeprav imajo jetra tudi precejšno razstrupljevalno in obnovitveno sposobnost, ob dolgotrajnejšem jemanju rastlinskih pripravkov lahko pride do blažjih, pri zelo dovzetnih posameznikih pa včasih tudi do resnejših, nepovratnih jetrnih okvar.

Fitoestrogeni – zares zdravju prijazni?

Fitoestrogeni so rastlinske snovi, ki so strukturno podobne živalskim estrogenom ali njihovim presnovkom, zaradi česar imajo v celicah lahko estrogenom podobne učinke. Kemijsko jih razdelimo v več skupin, najpomembnejši med njimi so lignani, flavonoidi (izoflavoni, kumestani in prenilflavonoidi) ter stilbeni. V hrani se jim skoraj ne moremo izogniti – razen če bi se v celoti odpovedali rastlinskemu izdelkom. So namreč splošno prisotni v rastlinah, v velikih količinah pa jih najdemo predvsem v nekaterih žitaricah (pšenici, ovsu in rži), metuljnicah (črni detelji – slika 1, lucerni, soji, arašidih in čičeriki) in mnogih priljubljenih plodovih (jagodah, malinah, grozdju in murvah). Precej jih je tudi v nekaterih vrstah zelenjave, na primer v zelju in sorodnih rastlinah (v gojenih različnih vrstah *Brassica oleracea* – cvetači, ohrovtu, kolerabi in drugih), ne moremo pa se jim izogniti niti v pivu, ki praviloma nastopa skupaj s hmeljem.

Sicer pa – zakaj bi se jim sploh izogibali?! Če pregledamo študije o fitoestrogenih, kaj hitro ugotovimo, da poudarjajo pred-

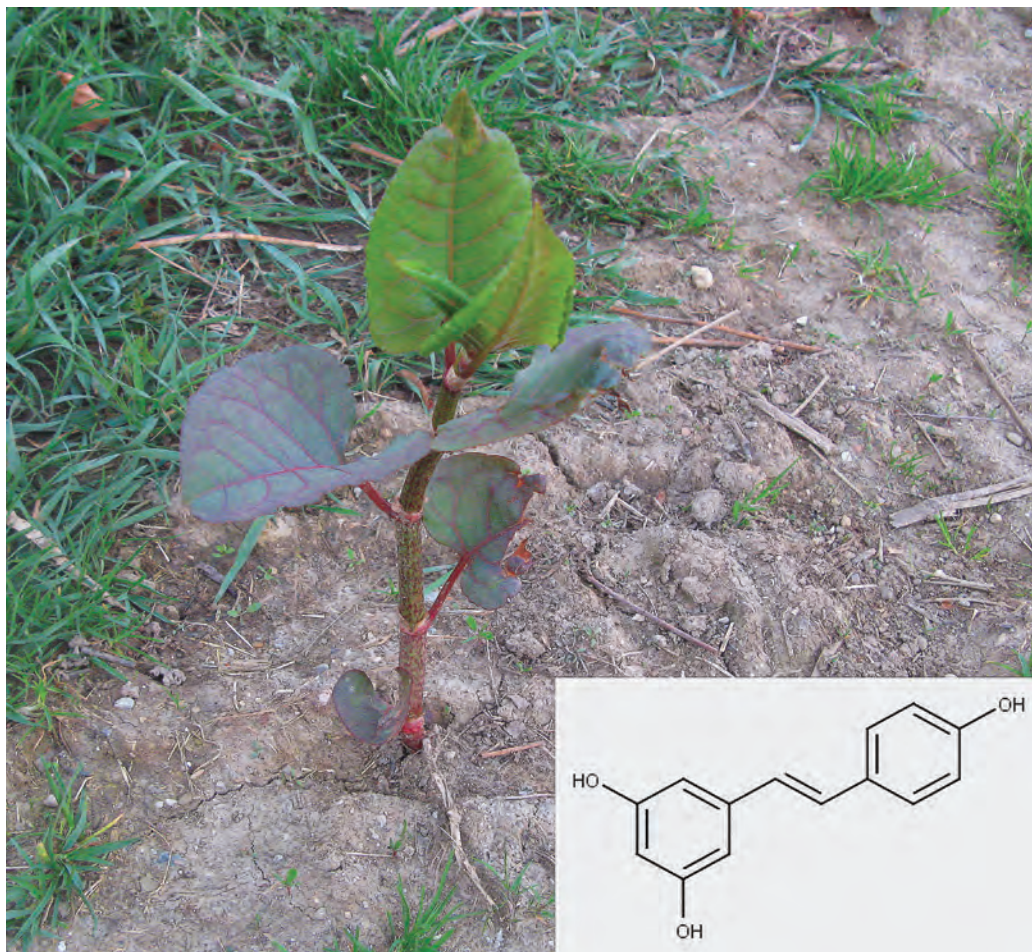


*Slika 1: Mnoge metuljnice vsebujejo fitoestrogene z dokaj močnim delovanjem na estrogenske receptorje, zato nekatere izmed njih uporabljajo tudi za lajšanje obmenopavznih težav. Mednje sodita denimo soja (*Glycine max*) in črna detelja (*Trifolium pratense*, na sliki), ki vsebujeta kumestane in izoflavone.*

Foto: Andreja Papež Kristanc.

vsem njihove ugodne učinke. Med drugim upočasnjujejo proces ateroskleroze in s tem zmanjšujejo tveganje za srčni infarkt in možgansko kap, lajšajo obmenopavzne nevšečnosti, kot so vročinski oblivi, preprečujejo razvoj osteoporoze (znani so na primer ugodni učinki resveratrola, slika 2), najverjetneje pa tudi varujejo pred rakom dojk (Chen s sod., 2015; Patisaul in Jefferson, 2010). Nekatere študije celo kažejo, da povečani vnos izoflavonov bolnicam z rakom dojk, četudi se že zdravijo s standardno hormonsko in biološko terapijo, dodatno podaljša preživetje.

Kljub temu da torej prehrana z rastlinsko hrano, bogato s fitoestrogeni, najverjetneje vsestransko koristi našemu zdravju, pa moramo biti mnogo previdnejši z bolj koncentriranimi fitoestrogenskimi prehranskimi dopolnili in zdravilnimi pripravki. Zlasti izoflavoni, ki imajo med fitoestrogeni najmočnejše estrogensko delovanje v naših tkivih (največ jih je v soji in črni detelji), lahko zmotijo hormonska ravnotežja pri ženskah v kritičnih obdobjih, kot so puberteta in adolescenca ter nosečnost in obdobje dojenja (Chandrareddy s sod., 2008; Strom s sod., 2001). Pretirano vnašanje fitoestrogenov lahko denimo povzroči motnje



Slika 2: Resveratrol (desno spodaj) ima mnogo ugodnih učinkov na zdravje, med drugim zavira razvoj ateroskleroze in osteoporoze. Precej ga najdemo v temnejših sortah grozdja in tudi v poganjkih sicer tujerodne invazivne vrste japonskega dresnika (*Fallopia japonica*, na sliki). Poganjki zadnjega so užitni tako surovi kot blanširani, iz njih pa si lahko pripravimo tudi okusen kompot. Foto: Luka Kristanc.

menstrualnega ciklusa, podaljšanje menstrualnih krvavitev ter motnje tvorbe mleka pri doječih ženskah. Poleg tega lahko oteži potek endometriozе, pri ženskah v pomenopavznem obdobju pa lahko vodi v zadebelitev endometrija, pojav polipov in celo karcinoma maternice (Chandrareddy s sod., 2008).

Sladki koren in pseudohiperaldosteronizem

Rastline iz rodu sladkega korena (*Glycyrr-*

hiza spp.) rastejo malodane po celem svetu. V naravi uspevajo v obeh Amerikah, v Evropi, Aziji in tudi Avstraliji. Iz korenin in poganjkov sladkih korenov, zlasti vrst *G. glabra* (slika 3) in *G. uralensis*, Kitajci, Japonci in Indijci že stoletja izdelujejo slaščice in zdravila. Še danes pripravke sladkih korenov na Daljnem vzhodu uporabljajo za olajševanje izkašljevanja, predvsem pa pri obolenjih jeter ter peptičnih razjedah želodca in dvanajstnika. Kljub temu da so



Slika 3: Izvlečki pogankov in korenin golostebelnega sladkega korena (Glycyrrhiza glabra, osrednja slika predstavlja mlade poganjke, levo spodaj pa je plodeča rastlina) se zaradi vsebnosti glicirizina in fitoestrogenov glabrena ter glabridina uporabljajo za lajšanje vnetij želodčne sluznice in obmenopavznih težav. Glicirizin je vsaj tridesetkrat slajši kot sabaroza, zato iz izvlečkov izdelujejo tudi slaščice. Foto: Luka Kristanc.

raziskave pokazale, da izvlečki sladkih korenov delujejo protitluskusno, protimikrobno in protivnetno, pa uporaba v zdravilne namene zaradi obstoja učinkovitejših in tudi varnejših sintetičnih zdravil upada. Po drugi strani izvlečke sladkih korenov vsepovsod po svetu dodajajo tobačnim izdelkom, sladkim pijačam in najrazličnejšim sladkarijam.

Pripravkom iz sladkih korenov daje značilni podaljšani sladkasti okus glicirizin, ki je pravzaprav zmes kalcijevih, kalijevih in magnezijevih soli glicirizinske kisline. Glicirizin in njegovi presnovki, ki nastanejo v jetrih in prebavilih, po vsaj treh različnih mehanizmih pripeljejo do stanja, ki je enakovredno presežku hormona nadledvičnih žlez aldosterona v telesu (do tako imenovanega psevdohiperaldosteronizma) (Yoshino s sod., 2014). Po eni strani delujejo neposredno na ledvične receptorje za aldosteron, zmanjšajo razgradnjo slednjega v jetrih ter

povečajo nastajanje kortizola (ki deluje podobno kot aldosteron v ledvicah) v nadledvičnih žlezah. Posledica je zadrževanje vode, natrija in klora ter povečano izločanje kalija v ledvicah, kar se kaže v zvišanem krvnem tlaku, mišični oslabeledosti, občutkih otepelosti in mravljinčenja, v hujših primerih pa z otekanjem ali celo z mišičnim razpadom (rabdomiolizo) in akutno ledvično odpovedjo (Yoshino s sod., 2014).

Poudariti je treba, da se pri zmernem uživanju izdelkov iz sladkih korenov nimamo česa bati, težave se pojavijo zgolj ob pretiranem in predolgotrajnem vnašanju. V Evropski uniji od leta 1991 velja priporočilo, naj dnevni vnos glicirizina ne presega 100 miligramov (Omar s sod., 2012), vendar pa je bila ta meja postavljena nekako arbitrarno, saj natančne toksikološke študije na tem področju še niso bile narejene. Problematično je tudi to, da vsebnost glicirinske kisline v

prehranskih in zdravilnih pripravkih zelo niha.

Kronične jetrne okvare kot posledica fitoterapije

Do kroničnih jetrnih okvar prihaja predvsem ob dolgotrajni uporabi različnih zdravilnih zeliščnih pripravkov, medtem ko so le redko posledica uživanja divje rastočih užitnih rastlin. V zadnjem primeru pogostejše pride do akutnih jetrnih okvar, na primer ob zamenjavi čemaža (*Allium ursinum*, slika 4) z jesenskim podleskom (*Colchicum autumnale*), ali pa do okužbe z metljaji, največkrat z velikim metljajem (*Fasciola hepatica*). Ta potrebuje za razmnoževanje vodno okolje z vmesnim gostiteljem iz skupine polžev

mlakarjev (*Lymnaeidae*). Glavni gostitelj, večinoma govedo ali drobnica, redkeje človek, pa se okuži z uživanjem vodnih rastlin (na primer vodne kreše ali nekaterih jetičnikov in penuš), ki imajo na površini drobne, manj kot milimeter velike metacerkarije. Te se v dvanajstniku sprostijo iz cist, nakar prodrejo v trebušno votlino in nazadnje vse do žolčnih vodov v jetrih, kjer se preobrazijo v odrasle metljaje. Kronična okužba z velikim metljajem (metljavost ali fasciozoza) lahko pripelje do poškodbe žolčnih vodov in zastoja žolča, največkrat pa se kaže z blagimi bolečinami pod desnim rebrnim lokom in zlatenico.

Medtem ko je metljavost pri ljudeh danes v razvitem svetu izjemno redka, so jetrne

Slika 4: Nabiranje čemaža (Allium ursinum) je pri nas zelo razširjeno. Žal pride vsako leto do nekaj hujših zastrupitev, tudi takšnih s smrtnim izidom. Najpogostejše ljudje pomotoma naberejo šmarnice, jesenski podlessek ali pa celo mlade liste čmerik. Za liste čemaža je značilno, da rastejo posamezno, imajo pecelj in izrazito osrednjo žilo. Foto: Andreja Papež Kristanc.



okvare zaradi uporabe zeliščnih pripravkov čedalje pomembnejši zdravstveni problem. Ocenjujejo, da so zdravilni zeliščni pripravki vzrok za dva do šestnajst odstotkov vseh jetrnih okvar, povzročenih z zdravili (Andrade s sod., 2005; Chalasani s sod., 2008; Sgro s sod., 2002). Če privzamemo, da je pojavnost zadnjih glede na prospektivne študije, izvedene v Franciji, Združenih državah Amerike, Španiji in na Islandiji, nekje med 14 in 34 na 100.000 prebivalcev na leto, lahko ocenimo, da v Evropi letno zaradi nepravilne uporabe zelišč pridobi jetrno okvaro okrog 10.000 ljudi. Ker v Aziji, Afriki in Južni Ameriki ljudje uporabljajo zeliščne pripravke še mnogo pogosteje kot pri nas, so

tam epidemiološke razsežnosti omenjenega problema zagotovo še znatno večje.

Večina jetrnih okvar, povzročenih z zelišči, je k sreči blagih in povratnih, le redko vodijo v akutno jetrno odpoved ali kronične zaplete, kot so jetrna fibroza in ciroza, jetrna venookluzivna bolezen ali jetrni tumorji. To, ali bo pri nekom prišlo do jetrne okvare, je odvisno od prepleta kopice dejavnikov, zlasti od vrstne sestave zeliščnega pripravka (možnost zamenjav rastlinskih vrst zaradi nepoučenosti!), režima jemanja, morebitne kontaminacije rastlinskega materiala, nena zadnje pa tudi od dovzetnosti posameznika. Velik delež resnejših z zelišči povzročenih jetrnih okvar lahko označimo kot povsem

Slika 5: Grozdnato svetilko ali cimicifugo (Actaea racemosa, na fotografiji v ospredju) so za lajšanje bolečih menstruacij in urejanje menstrualnega ciklusa uporabljali že severnoameriški domorodci. Ta uporaba se je ohranila do danes, učinke pa pripisujejo predvsem izoflavonoidom. Priljubljena je tudi pri ženskah v menopavzi, saj ublaži moteče vročinske oblike. Čeprav izvolečki grozdnate svetilke na splošno veljajo za varne, je bilo opisanih nekaj primerov jetrnih okvar ob njihovem jemanju. Foto: Luka Kristanc.



nenapovedljive (idiosinkratične) dogodke, do katerih pride pri genetsko dovzetnih posameznikih, izpostavljenih dodatnim obremenilnim okoliščinam (bolezenskim stanjem, hkratnemu jemanju večjega števila zdravil in drugemu).

Tipični primer rastline, ki povzroča kronične jetrne okvare le pri zelo majhnem deležu dovzetnih kroničnih uživalcev, je kava-kava ali tudi samo kava (*Piper methysticum*). Gre za grmičasto rastlino, avtohtono rastočo na nekaterih otočjih Mikronezije, Melanezije in Polinezije. Pravzaprav jo danes le še gojijo, saj zaradi priljubljenosti med tamkajšnjimi prebivalci nima več naravnih rastišč. Domačini si iz masivnih korenin v obredne namene pripravljajo napitke, ki zaradi vsebnosti kavalaktonov delujejo pomirjevalno in lokalno anestetično (omrtvičijo ustno sluznico in jezik). Nekje do leta 2002 so bili pripravki, vsebujoči izvlečke kave, priljubljeno pomirjevalno sredstvo tudi v zahodni Evropi, nato pa so jih po hitrem postopku prepovedali, saj se je pokazalo, da poškodujejo jetrne celice (Teschke s sod., 2008). Kljub temu da je pogostnost jetrnih okvar ob zdravljenju s kavalaktoni približno enaka kot v primeru pri nas zelo predpisova-

nih benzodiazepinov in da do jetrnih okvar prihaja le pri peščici prebivalcev Oceanije, ki kavo redno in množično uporabljajo, se v Evropo pripravki iz nje najbrž v bližnji prihodnosti ne bodo vrnili.

Podobno kot kava-kava idiosinkratične kronične jetrne okvare pri zelo majhnem deležu dovzetnih uživalcev povzročajo še nekatere bolj ali manj znane zdravilne rastline, med drugim na primer žagastolistni palmeto (*Serenoa repens* – za zdravljenje benigne hiperplazije prostate), sena (*Senna alexandrina* – proti zaprtju), grozdnata svetilka (*Actaea racemosa* – za lajšanje obmenopavznih težav, sliki 5 in 6), kitajska metlinka (*Ephedra sinica* – v homeopatskih pripravkih za zdravljenje astme), azijski popnjak ali gotu kola (*Centella asiatica* – za kronično vensko popuščanje in povečanje odpornosti proti stresu) ter celo baldrijan (*Valeriana officinalis*) in jasmin (*Gardenia jasminoides*).

Po drugi strani pa obstaja tudi vrsta rastlin z učinkovinami, ki jetrne okvare povzročajo pri večini izpostavljenih posameznikov, obseg okvare pa je jasno povezan s količino in trajanjem njihovega vnosa. Med njimi velja posebej omeniti pirolizidinske alkaloidne, ki jih najdemo v mnogih nebinovkah (na pri-



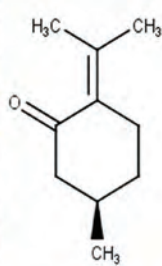
Slika 6: Navadna črnoga (*Actaea spicata*) je evrazijska sorodnica grozdnate svetilke. Čeprav ji je zelo sorodna, nima zdravilnega učinkovanja. Prav nasprotno, je zelo strupena, povzroča slabost, bruhanje in drisko, lahko pa celo srčni zastoj. Medtem ko so plodovi zelo strupeni za človeka, prav nič ne škodujejo pticam, ki tako uspešno raznašajo semena.

Foto: Luka Kristanc.



Slika 7: Značilno oblikovanih listov navadnega vrednika (Teucrium chamaedrys) ni težko prepoznati. Včasih so iz njih pripravljali čaje za zdravljenje putike in želodčnih težav, danes pa njihovo uporabo zaradi vsebnosti jetrom škodljivih snovi odsvetujejo. Foto: Andreja Papež Kristanc.

Slika 8: Polaj (Mentha pulegium) je vrsta mete z značilnimi prekinjenimi socvetji in drobnimi stebelnimi listi z značilnim vonjem po »pepermintu«. Glavna sestavina polajevega eteričnega olja, ki so ga včasih uporabljali kot abortifaciens (za sprožitev splava), danes pa zgolj še kot insekticid oziroma repelent, je pulegon (zgoraj desno). Ta se v jetih pretvarja v strupene reaktivne presnovke, zato notranjo uporabo polaja odsvetujejo. Foto: Luka Kristanc.



mer v grintih, lapuhu in repuhih) in srhko-listnicah (v gabezih), s stališča zastupitev pa so najbolj nevarne zlasti orientalske čajne mešanice. Ob dolgotrajni, večmesečni izpostavljenosti povzročajo poleg jetrnih tumorjev tudi tako imenovano venookluzivno bolezen jeter in redkeje pljuč (Edgar s sod., 2011). Gre za postopno kopičenje poškodb in brazgotinjenje majhnega žilja jeter in pljuč, ki sčasoma privede do jetrne ciroze in pljučne hipertenzije s kroničnim popuščanjem desnega dela srca. Različne kronične okvare jeter povzročajo tudi neoklerodanski diterpenoidi. Značilni so za nekatere vrednike, zlasti za navadni vrednik (*Teucrium chamaedrys*, slika 7), ki so ga pri nas tradicionalno uporabljali za zdravljenje prebavnih motenj, putike in glistavosti, ter za polaj (*Mentha pulegium*, slika 8), edino našo strupeno vrsto mete, ki se včasih znajde v košarah ne dovolj poučenih nabiralcev.

Sklepi

Rastline so lahko bogat vir zdravju koristnih snovi ali celo zdravilo, če jih uporabljamo pravilno, po drugi strani pa nam lahko tudi precej škodujejo. Bodimo previdni pri pitju čajnih mešanic, pa naj gre za domače ali orientalske, ne pretiravajmo s količinami in ne podaljšujemo po nepotrebem trajanja uporabe zdravilnih pripravkov. Različnim prehranskim dopolnilom pa se velja povsem izogniti, z raznovrstno prehrano bomo namreč zadostili vsem našim potrebam.

Literatura:

- Andrade, R. J., Lucena, M. I., Fernandez, M. C., Pelaez, G., Pachkoria, K., s sod., 2005: *Drug-induced liver injury: an analysis of 461 incidences submitted to the Spanish registry over a 10-year period. Gastroenterology*, 129: 512–521.
- Balabanič, D., Rupnik, M., Klemenčič, A. K., 2011: *Negative impact of endocrine disrupting compounds on human reproductive health. Reproduction, Fertility and Development*, 23: 403–416.
- Chalasani, N., Fontana, R. J., Bonkovsky, H. L., Watkins, P. B., Davern, T., s sod., 2008: *Causes, clinical features, and outcomes from a prospective study of drug-induced liver injury in the United States. Gastroenterology*, 135: 1924–1934.
- Chandrasekhar, A., Muneyyirci-Delale, O., McFarlane, S. I., Murad, O. M., 2008: *Adverse effects of phytoestrogens on reproductive health: a report of three cases. Complementary Therapies in Clinical Practice*, 14: 132–135.
- Chen, M.-N., Lin, C.-C., Liu, C.-F., 2015: *Efficacy of phytoestrogens for menopausal symptoms: a meta-analysis and systematic review. Climacteric*, 18 (2): 260–269.
- Edgar, J. A., Colegate, S. M., Boppre, M., Molyneux, R. J., 2011: *Pyrrolizidine alkaloids in food: a spectrum of potential health consequences. Food Additives and Contaminants*, 28: 308–324.
- Omar, H. R., Komarova, I., El-Ghonemi, M., Fathy, A., Rashad, R., s sod., 2012: *Licorice abuse: time to send a warning message. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism*, 3 (4): 125–138.
- Patisaul, H. B., Jefferson, W., 2010: *The pros and cons of phytoestrogens. Frontiers in Neuroendocrinology*, 31: 400–419.
- Sgro, C., Clinard, F., Ouazir, K., Chanay, H., Allard, C., s sod., 2002: *Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. Hepatology*, 36: 451–455.
- Strom, B. L., Schinnar, R., Ziegler, E. E., Barnhart, K. T., Sammel, M. D., s sod., 2001: *Exposure to soybased formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA*, 286: 807–814.
- Teschke, R., Schwarzenböck, A., Hennermann, K. H., 2008: *Kava hepatotoxicity: a clinical survey and critical analysis of 26 suspected cases. European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 20: 1182–1193.
- Yoshino, T., Yanagawa, T., Watanabe, K., 2014: *Risk factors for pseudoaldosteronism with rhabdomyolysis caused by consumption of drugs containing licorice and differences between incidence of these conditions in Japan and other countries: case report and literature review. Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 20 (6): 516–520.