

ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ: ΕΝΑΛΛΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΛΟΓΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΜΟΝΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΣΤΗΝ ΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΗ

Άρτεμις Καρκανάκη, M.D., M.Sc., Ειδικευόμενη Μαιευτικής-Γυναικολογίας, Υποψήφια Διδάκτωρ Α.Π.Θ.

Περίληψη

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μη στεροειδείς, φυτικές ενώσεις, που έχουν οιστρογονική δράση ή μεταβολίζονται σε ουσίες με οιστρογονική δράση. Προτάθηκαν ως εναλλακτικά της κλασικής οιστρογονικής θεραπείας για την ορμονική υποκατάσταση κατά την εμμηνόπαυση. Κάθε φυτοοιστρογόνο συνδέεται με τους υποδοχείς των οιστρογόνων, μέσω των οποίων διεγείρει, άλλοτε άλλου βαθμού μεταγραφική δραστηριότητα. Γενικά, φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται, εκλεκτικά, περισσότερο με τους β, παρά με τους α, υποδοχείς των οιστρογόνων.

Οι πειραματικές μελέτες για τα φυτοοιστρογόνα εστίασαν στην πρόληψη και στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, καθώς, και στις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων από τη νεογνική έως την ενήλικη ζωή, με αλληλοαντικρουόμενα αποτελέσματα, σε κάθε κατηγορία. Οι κλινικές μελέτες, που είναι λίγες, αφορούν, κυρίως, την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και την οστική πυκνότητα. Η αποτελεσματικότητα έναντι των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης δεν είναι σαφής. Προκειμένου τα φυτοοιστρογόνα να επισημοποιηθούν ως εναλλακτική των οιστρογόνων θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες υψηλού ειδικού βάρους.

Τι είναι τα φυτοοιστρογόνα;

Ο όρος φυτοοιστρογόνα είναι περιγραφικός και χρησιμοποιείται για μη στεροειδείς ενώσεις, οι οποίες είτε παρουσιάζουν οιστρογονική δραστηριότητα, λόγω της ομοιότητας της χημικής τους δομής με τα οιστρογόνα, ή μεταβολίζονται σε

ουσίες με οιστρογονική δράση, ή ακόμη και με αντιοιστρογονική δράση, σε ορισμένες περιπτώσεις. Τα φυτοοιστρογόνα αναφέρονται και ως διαιτητικά οιστρογόνα, αφού δεν παράγονται στον οργανισμό αλλά προσλαμβάνονται με την τροφή.

Τα φυτοοιστρογόνα βρέθηκαν, για πρώτη φορά, το 1926 (1,2), αλλά δεν ήταν, αρχικά, γνωστό ότι θα μπορούσαν να έχουν οποιαδήποτε επίδραση στον ανθρώπινο ή ζωικό οργανισμό. Το 1940, παρατηρήθηκε ότι το εκχύλισμα κόκκινου λάχανου επιδρά στη γονιμότητα των προβάτων (1, 3). Έκτοτε ξεκίνησε η έρευνα για τις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων στη γονιμότητα, τη ρύθμιση της χοληστερόλης και στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας, μετεμμηνοπαυσιακά.

Οι κύριες ομάδες φυτοοιστρογόνων είναι τέσσερις: οι ισοφλαβόνες, τα λινοειδή, οι κουμεστάνες και οι στιλβένες (4, 5). Περιέχονται σε περισσότερα από 300 φυτά, ιδιαίτερα, λαχανικά. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν δομική ομοιότητα με τη 17β-οιστραδιόλη (δακτύλιος φαινόλης) και συνδέονται με τους υποδοχείς ERα και ERβ των οιστρογόνων (6). Οι δομές των πιο γνωστών φυτοοιστρογόνων, εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων, καθώς, και της 17β-οιστραδιόλης φαίνονται στο Σχήμα 1.

Υπάρχουν περισσότεροι από 1000 τύποι ισοφλαβονών. Περισσότερο μελετημένες είναι η γενιστεΐνη (genistein) και η δαϊδζεΐνη (daidzein), οι οποίες διαθέτουν την ισχυρότερη οιστρογονική δράση. Βρίσκονται σε λαχανικά, όπως είναι η σόγια, τα ρεβίθια, το τριφύλλι, οι φακές και τα φασόλια (7). Τα δευτερογενή προϊόντα της σόγιας (γάλα και αλεύρι) περιέχουν μικρότερες ποσότητες φυτοοιστρογόνων από τα πρωτογενή προϊόντα. Οι ισοφλαβόνες υπάρχουν στα φυτά ως συζευγμένες γλυκοσίδες, που ονομάζονται γλυκόνες. Το υδατανθρακικό αυτό παράγωγο πρέπει να διασπασθεί στο έντερο, με τη δράση της εντερικής χλωρίδας, για να παραχθούν ενεργές ουσίες, οι αγλυκόνες.

Η βιοδιαθεσιμότητα των ισοφλαβονών εξαρτάται από τις ατομικές διαφοροποιήσεις στην εντερική χλωρίδα και στην εντερική απορρόφηση. Έχει βρεθεί διαφορά στο μεταβολισμό των φυτοοιστρογόνων ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, με τις δεύτερες να τα μεταβολίζουν αποτελεσματικότερα (8). Οι ισοφλαβόνες βρίσκονται στην ενεργή αποσυζευγμένη μορφή τους σε τροφές με σόγια που έχουν υποστεί ζύμωση. Οι τροφές αυτές συναντώνται συχνότερα στην Ασία, όπου η κατανάλωση προϊόντων σόγιας είναι ευρέως διαδεδομένη.

Τα λινοειδή, κυρίως η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη, είναι τα πιο κοινά φυτοοιστρογόνα στη δυτική δίαιτα και βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στο λιναρόσπορο, στις φακές και σε διάφορα φρούτα και λαχανικά (9). Οι κουμεστάνες είναι ισχυροί ενεργοποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, αλλά δεν περιέχονται στο καθημερινό διαιτολόγιο. Περιέχονται κυρίως σε βλαστούς φυτών (10). Από τις στιλβένες, η πιο γνωστή είναι η ρεσβερατρόλη. Η προστατευτική της δράση εναντίον του καρκίνου του μαστού αποτελεί αντικείμενο έρευνας (11).

Πρέπει, πάντως, να σημειωθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα δεν θεωρούνται θρεπτικές ουσίες, δεδομένου ότι η έλλειψή τους δεν προκαλεί κανένα χαρακτηριστικό στερητικό σύνδρομο και τα ίδια δε συμμετέχουν σε καμία ουσιώδη βιολογική λειτουργία (12).

Πώς δρουν τα φυτοοιστρογόνα;

Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να συνδεθούν με τους οιστρογονικούς υποδοχείς α και β (ERα και ERβ, αντίστοιχα), με τον ίδιο τρόπο που συνδέονται και οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs) (13,14). Η χημική τους συγγένεια με τους υποδοχείς ERα και ERβ μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη, αλλά είναι μικρότερη από εκείνη των οιστρογόνων (15). Βέβαια, ορισμένα φυτοοιστρογόνα δείχνουν μεγαλύτερη συγγένεια για τους ERβ υποδοχείς από ό,τι τα οιστρογόνα, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι ασκούν τη δράση τους μέσω διαφορετικών οδών (6).

Κάθε φυτοοιστρογόνο παρουσιάζει διαφορετική οιστρογονική ισχύ. Για παράδειγμα, στην ομάδα των φλαβονοειδών, η γενιστεΐνη είναι ισχυρότερη από τη βιοχανίνη Α, η οποία είναι ισχυρότερη από τη δαΐδιν (16). Ο Kuiper και οι συνεργάτες του (17) έδειξαν ότι η ένταση της διέγερσης της μεταγραφικής δραστηριότητας από τον υποδοχέα ποικίλει και εξαρτάται από την οιστρογονική ισχύ του φυτοοιστρογόνου, που είναι συνδεδεμένο. Επίσης, τα φυτοοιστρογόνα, καθώς και τα συνθετικά οιστρογόνα, παρουσιάζουν διαφορετικό βαθμό συγγένειας για καθεμιά από τις δυο ισομορφές του οιστρογονικού υποδοχέα (18). Γενικά, φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται, κατά προτίμηση, με τους ERβ παρά με τους ERα.

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν περιορισμένη τροποποιητική ικανότητα των υποδοχέων των οιστρογόνων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ισοφλαβόνες έχουν αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση, αλλά είναι ισχυροί ERβ και ήπιοι ERα αγωνιστές (19). Η δομική δομή των ισοφλαβονών, με το φαινολικό δακτύλιο, είναι παρόμοια με της 17β-οιστραδιόλης. Η ομοιότητα επιτρέπει στις ισοφλαβόνες να συνδέονται στον οιστρογονικό υποδοχέα υποκαθιστώντας, ουσιαστικά, τη 17β-οιστραδιόλη. Η δράση τους αυτή μπορεί να ερμηνεύσει τον τρόπο με τον οποίο τα φυτοοιστρογόνα δρουν προστατευτικά έναντι του καρκίνου του μαστού, αφού οι ERβ εμποδίζουν την ανάπτυξη του κυττάρων του μαστού ενώ οι ERα την προωθούν (20). Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν οι ισοφλαβόνες συνδέονται στον οιστρογονικό υποδοχέα συναγωνιστικά, στην κύρια θέση σύνδεσης των οιστρογόνων, ή εάν έχουν διαφορετική θέση σύνδεσης (21).

Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι η γενιστεΐνη συνδέεται στην ενεργή θέση σύνδεσης των οιστρογόνων στο ERβ (22). Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν, ακόμη, να προάγουν τη διαφοροποίηση και να αναστείλουν την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη δράση της κινάσης της τυροσίνης και της τοπασομεράσης. Με τον τρόπο αυτό, εμποδίζουν την αύξηση των όγκων.

την *Pueraria mirifica* (26), και το συγγενικό της kudzu (27), την *Angelica* (28), το μάραθο και το γλυκάνισο (29). Σε μια καλά σχεδιασμένη μελέτη, η χρήση του κόκκινου λάχανου, γνωστής πηγής φυτοοιστρογόνων, αποδείχθηκε ασφαλής αλλά αναποτελεσματική στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (30).

Η επίδραση των φυτοοιστρογόνων στη βιοσύνθεση και στην απέκκριση των οιστρογόνων

Οι μελέτες σε ανθρώπους για την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στη σύνθεση και στην απέκκριση των οιστρογόνων αξιολογούν, συνήθως, τα επίπεδα των οιστρογόνων ή των στεροειδών παραπροϊόντων τους, καθώς, και των μεταβολιτών τους στα ούρα. Επιπλέον, σε πολλές από τις μελέτες αυτές εκτιμούνται και τα επίπεδα των φυτοοιστρογόνων και διερευνώνται οι παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές. Οι κλινικές μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα όσον αφορά στη συνολική επίδραση των φυτοοιστρογόνων.

Ο Lu και οι συνεργάτες του (31) χορήγησαν σε δέκα προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε σόγια, ξεκινώντας από τη δεύτερη ημέρα του κύκλου έως τη δεύτερη ημέρα του επόμενου κύκλου. Δείγματα αίματος και ούρων λήφθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της διατροφής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της 17β-οιστραδιόλης μειώθηκαν κατά 25%, ωστόσο, η διάρκεια του κύκλου δεν άλλαξε.

Η μελέτη διαιτητικής παρέμβασης του Kumar και των συνεργατών του κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα (32). Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη 40mg ισοφλαβονών ή εικονικού φαρμάκου την ημέρα, για χρονικό διάστημα δώδεκα εβδομάδων. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι τιμές της ελεύθερης οιστραδιόλης και οιστρόνης ελαττώθηκαν. Η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και η μέση διάρκεια κύκλου αυξήθηκαν.

Αντίθετα, στη μακροχρόνια μελέτη διαιτητικής παρέμβασης του Maskarinec και των συνεργατών του (33), σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν εντοπίστηκε καμία διαφορά στη διάρκεια του κύκλου ή των συγκεντρώσεων των ορμονών. Όλες οι παραπάνω μελέτες οδηγούν στην υπόθεση ότι η διαιτητική πρόσληψη φυτοοιστρογόνων, παρόλο που είναι σημαντική, μπορεί να μην αποτελεί από μόνη της καθοριστικό παράγοντα πρόληψης του καρκίνου του μαστού.

Η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων, σε συνδυασμό με αρκετούς άλλους παράγοντες, επιδρούν στα επίπεδα των παραγώγων των οιστρογόνων στο σώμα και στην απέκκρισή τους στα ούρα. Τα φυτοοιστρογόνα μεταβολίζονται από την εντερική χλωρίδα σε πιο ενεργείς ενώσεις, με αποτέλεσμα οι ουσίες που επηρεάζουν τη χλωρίδα, να επιδρούν, δυνητικά, και στη δραστηριότητα των φυτοοιστρογόνων. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση αντιβιοτικών προκαλεί παρατεταμένη μείωση των επιπέδων της εντερολακτόνης στο έντερο (34). Φαίνεται ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που λαμβάνουν μακρά αντιβιοτική θεραπεία, εξαιτίας ουρολοιμώξεων, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, πιθανόν, επειδή διαταράσσεται ο εντερικός μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων (35).

Στις κλινικές μελέτες είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των επιπέδων των φυτοοιστρογόνων στον ορό, εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής. Καθώς τα περισσότερα φυτοοιστρογόνα απεκκρίνονται στα ούρα, η μέτρηση των μεταβολιτών τους στα ούρα μπορεί να είναι ενδεικτική των φυτοοιστρογόνων που κυριαρχούν στη δίαιτα και των κύριων πηγών πρόσληψης (36). Ορισμένοι μεταβολίτες των φυτοοιστρογόνων, όπως είναι η εντερολακτόνη και εκουόλη, εντοπίζονται στα ούρα. Η απέκκριση της εκουόλης στα ούρα προτάθηκε για δείκτης της προστατευτικής δράσης των φυτοοιστρογόνων (37, 38).

Ο Duncan και οι συνεργάτες του (39) μελέτησαν το ορμονικό προφίλ γυναικών που απέκριναν ή όχι εκουόλη στα ούρα και

βρήκαν ότι η πρώτη ομάδα γυναικών παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα οιστρώνης, θειικής οιστρώνης, τεστοστερόνης, διυδροτεστοστερόνης, καθώς, και υψηλότερες τιμές SHBG, ανεξάρτητα από την ποσότητα των προσλαμβανόμενων με τη δίαιτα φυτοοιστρογόνων. Αυτό το στεροειδικό προφίλ βρέθηκε ότι έχει προστατευτικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η απέκκριση των φυτοοιστρογόνων μέσω των ούρων δεν είναι σταθερή, αλλά παρουσιάζει γεωγραφική κατανομή. Οι γυναίκες, που ζουν σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του μαστού, έχουν υψηλότερη τιμή ισοφλαβονοειδών στα ούρα. Οι γυναίκες που δεν καταναλώνουν κρέας έχουν, επίσης, μεγαλύτερη συγκέντρωση ισοφλαβονοειδών στα ούρα (40).

Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν η εντερολακτόνη των ούρων έχει προστατευτικό ρόλο κατά του καρκίνου του μαστού ή αν είναι, απλά, ενδεικτική του υγιούς ορμονικού προφίλ. Σίγουρα, η προσλαμβανόμενη με την τροφή ποσότητα των φυτοοιστρογόνων δεν αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που καθορίζει την προστατευτική δράση τους. Τα επίπεδα των φυλετικών ορμονών αποτελούν, ενδεχομένως, τέτοιο παράγοντα. Έχει παρατηρηθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα διεγείρουν την παραγωγή φυλετικών στεροειδών ορμονών από τα ηπατικά κύτταρα (40). Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τη λειτουργία ενζύμων που εμπλέκονται στη σύνθεση των οιστρογόνων. Αυτό, με τη σειρά του, οδηγεί σε χαμηλές τιμές ελεύθερων οιστρογόνων και μειωμένη περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, τα οποία είναι σημαντικά στην ανάπτυξη του οιστρογονοεξαρτώμενου καρκίνου. Είναι γνωστό ότι ορισμένα φυτοοιστρογόνα μειώνουν τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα αναστέλλοντας το ενζυμικό σύστημα της αρωματάσης.

Φυτοοιστρογόνα και κλινικοί στόχοι

Η δεύτερη κατηγορία μελετών εστιάζει στην επίδραση των φυτοοιστρογόνων σε συγκεκριμένους κλινικούς στόχους. Οι στόχοι αυτοί περιλαμβάνουν την ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και την αναστολή ανάπτυξης καρκίνου του μαστού, σε αναδρομικές μελέτες. Με αφορμή τον προβληματισμό που προκάλεσαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αναζητήθηκαν εναλλακτικές θεραπείες για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, με σημαντικότερη αυτή των φυτοοιστρογόνων.

Σε πρόσφατη Cochrane ανασκόπηση, αναφέρθηκε ότι η αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων στην ανακούφιση των εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων δεν μπορούσε να αποδειχθεί σαφώς (41). Σε μια πρόσφατη διπλή, τυφλή, προοπτική μελέτη, 60 γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη είτε 60mg ισοφλαβονών, ημερησίως για διάστημα τριών μηνών, ή εικονικού φαρμάκου και καταγράφηκαν τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα, πριν και μετά την αγωγή (42). Οι γυναίκες της ομάδας που έλαβε τα φυτοοιστρογόνα σημείωσαν ύφεση στον αριθμό των εξάψεων και της νυχτερινής εφίδρωσης, κατά 57% και 43%, αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία ακόμη μελέτη, με μικρό αριθμό γυναικών και διάρκεια χορήγησης των φυτοοιστρογόνων για έξι εβδομάδες (43).

Στην Ευρώπη, τα φυτοοιστρογόνα χρησιμοποιούνται κλινικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης (42). Πρόσφατα, δημιουργήθηκαν πρενυλιωμένα φλαβονοειδή, που προέρχονται από ακρίδα, για τις εμμηνοπαυσιακές εκδηλώσεις. Ένα τέτοιο παράγωγο είναι η 8-πρενυλναρινγενίνη, η οποία παρουσιάζει ισχυρή οιστρογονική δράση (44), και χορηγείται, ήδη, στο Βέλγιο (45).

Όσον αφορά στην επίδραση των φυτοοιστρογόνων στον οστίτη ιστό, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα (46). Φαίνεται ότι ο εμπλουτισμός της διατροφής με ισοφλαβόνες

συντελεί στη διατήρηση της πυκνότητας των οστών της σπονδυλικής στήλης (47, 48). Σε μια τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με της γενιστεΐνης, ως προς τον οστικό μεταβολισμό και την πυκνότητα σε ανόργανα άλατα (49), ύστερα από ένα χρόνο. Όταν ολοκληρώθηκε η μελέτη βρέθηκε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και εκείνες που λάμβαναν γενιστεΐνη παρουσίαζαν σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα του ισχίου, σε σύγκριση με τις γυναίκες που έπαιρναν εικονικό φάρμακο.

Παρόμοια στοιχεία αναφέρθηκαν και από άλλη τυχαίοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, που αφορούσε τη σύγκριση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες που λάμβαναν εκχύλισμα ισοφλαβονών και σε γυναίκες που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Στην τελευταία αυτή μελέτη ο Akinson και οι συνεργάτες του (50) βρήκαν ότι οι γυναίκες της ομάδας των ισοφλαβονών σημείωναν μειωμένη απώλεια ανόργανων αλάτων από τα οστά και οστικής πυκνότητας.

Παρόλο που οι μελέτες για την άμεση επίδραση των οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού διεξάγονται δύσκολα, δεδομένης της μακράς χρονικής περιόδου, που είναι απαραίτητη για τη εξαγωγή συμπερασμάτων, υπάρχουν μελέτες για τον πολλαπλασιασμό των μαστικών κυττάρων και τη μαστογραφική πυκνότητα. Η βραχυχρόνια πρόσληψη συμπληρώματος φυτοοιστρογόνων διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών μαστικών κυττάρων (51). Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν για αρκετό χρόνο φυτοοιστρογόνα (52). Τα ιστολογικά αυτά δεδομένα υποστηρίζονται και από την παρατήρηση ότι οι γυναίκες που ανέφεραν έστω και χαμηλή κατανάλωση σόγιας είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν υψηλού κινδύνου υπερηχογραφικά παρεγχυματικά ευρήματα (53). Άλλες μελέτες ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα, που αφορούσαν τη μαστογραφική πυκνότητα σε

γυναίκες με μακροχρόνια πρόσληψη συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων (54).

Όπως φάνηκε από μελέτες σε ζώα, η ηλικία στην οποία εκτίθεται η γυναίκα στα φυτοοιστρογόνα, καθώς, και η διάρκεια έκθεσης είναι, ενδεχομένως, σημαντική για τον καθορισμό της πιθανής προστατευτικής επίδρασής τους. Ο Key και οι συνεργάτες του (55) πραγματοποίησαν προοπτική μελέτη με τη συμμετοχή περισσότερων από 30.000 γυναικών. Οι γυναίκες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο δύο φορές σε χρονικό διάστημα 12 χρόνων και, στη συνέχεια, υποβλήθηκαν σε εξέταση για καρκίνο του μαστού. Δε βρέθηκε καμία σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας και την ανάπτυξη καρκίνου. Ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες δεν ήταν έφηβες.

Ο Shu και οι συνεργάτες του (56) διεξήγαγαν αναδρομική μελέτη σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε τις διατροφικές τους συνήθειες, κατά την εφηβεία. Η μεγάλη κατανάλωση σόγιας κατά την εφηβεία συσχετιζόταν με χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του μαστού κατά την ενήλικη ζωή. Το στοιχείο αυτό μπορεί να εξηγεί το φαινόμενο που παρατηρείται σε γυναίκες που μεταναστεύουν, ύστερα από την εφηβεία, σε χώρες με υψηλότερη επίπτωση του καρκίνου του μαστού από τη χώρα προέλευσης (57).

Συμπεράσματα

Όσο αυξάνονται οι γνώσεις για τα φυτοοιστρογόνα και τον τρόπο αλληλεπίδρασής τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς, τόσο περισσότερο αυξάνει η χρήση και η κατανάλωσή τους. Όσον αφορά στην ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών, υψηλού ειδικού βάρους, για την κατάληξη σε ασφαλή συμπεράσματα. Η ασφάλεια των φυτοοιστρογόνων στο μαστό δεν έχει αποδειχθεί ακόμη, ενώ η ηλικία έκθεσης στα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να παίζει ρόλο στη αρνητική ή θετική τους επίδραση.

Τέλος, όσον αφορά στο καρδιαγγειακό σύστημα, δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανή θετική ή αρνητική επίδραση. Πάντως, τονίζεται ότι προκειμένου τα φυτοοιστρογόνα να επισημοποιηθούν ως εναλλακτική των οιστρογόνων θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, τόσο βασικής όσο και κλινικής έρευνας.

Βιβλιογραφία

1. Yildiz F. Phytoestrogens in Functional Foods. Taylor & Francis Ltd. 2005. pp. 3-5, 210-211.
2. Varner JE, Bonner J. Plant Biochemistry. Academic Press. 1966. ISBN 978-0121148560.
3. Johnston I. Phytochem Functional Foods. CRC Press Inc. 2003. pp. 66-68.
4. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. Toxicol In Vitro 2006; 20: 187-210.
5. Sirtori CR, Arnoldi A, Johnson SK. Phytoestrogens: end of a tale? Ann Med 2005; 37: 423-438.
6. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. Clin Pharmacol Ther 2006; 80: 61-74.
7. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. J Clin Oncol 2005; 23: 9312-9318.
8. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. Proc Natl Acad Sci U S A 1996; 93: 5925-5930.
9. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for the traditional estrogen replacement therapy. Arch Intern Med 2001; 161: 1161-1171.
10. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. Breast Cancer Res 2004; 6: 119-127.
11. Oseni T, Patel R, Pyle J, Graig Jordan V. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. Planta Med 2008; 74: 1656-1665.
12. Wikipedia. Wikimedia Foundation, Inc., 2010.
13. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and

- phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-4263.
14. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med* 2008; 74: 1656-1665.
 15. McCarty MF. Isoflavones made simple - genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediates their health benefits. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1093-1114.
 16. Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 35-49.
 17. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
 18. van der Woude H, Ter Veld MG, Jacobs N, van der Saag PT, Murk AJ, Rietjens IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 763-771.
 19. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens: mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 233-252.
 20. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276: 17808-17814.
 21. Martin PM, Horwitz KB, Ryan DS, McGuire WL. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 1978; 103: 1860-1867.
 22. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999; 18: 4608-4618.

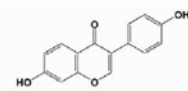
23. Brownson DM, Azios NG, Fuqua BK, Dharmawardhane SF, Mabry TJ. Flavonoid effects relevant to cancer. *J Nutr* 2002; 132: 3482S-3489S.
24. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2833-2840.
25. Muller-Schwarze D. *Chemical Ecology of Vertebrates*. Cambridge University Press. 2006. p. 287.
26. Lee YS, Park JS, Cho SD, Son JK, Cherdshewasart W, Kang KS. Requirement of metabolic activation for estrogenic activity of *Pueraria mirifica*. *J Vet Sci* 2002; 3: 273-7.
27. Delmonte P, Rader JI. Analysis of isoflavones in foods and dietary supplements. *J AOAC Int* 2006; 89: 1138-46.
28. Brown DE, Walton NJ. *Chemicals from Plants: Perspectives on Plant Secondary Products*. World Scientific Publishing. 1999. pp. 21, 141.
29. Albert-Puleo M. Fennel and anise as estrogenic agents. *J Ethnopharmacol* 1980; 2: 337-44.
30. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009; 16: 1156-66.
31. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Cox CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002; 94: 1166-1174.
32. Maskarinec G, Williams AE, Inouye JS, Stanczyk FZ, Franke AA. A Randomized Isoflavone Intervention among Premenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 195-201.
33. Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, Virtamo J, Korhonen P, Adlercreutz H. Use of Oral Antimicrobials Decreases Serum Enterolactone Concentration. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 472-477.

34. Knekt P, Adlercreutz H, Rissanen H, Aromaa A, Teppo L, Heliövaara M. Does antibacterial treatment for urinary tract infection contribute to the risk of breast cancer? *Br J Cancer* 2000; 82: 1107-1110.
35. Valentin-Blasini L, Blount BC, Caudill SP, Needham LL. Urinary and serum concentrations of seven phytoestrogens in a human reference population subset. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003; 13: 276-282.
36. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, Shu XO, Wen WQ, Jin F, et al. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 35-40.
37. den Tonkelaar I, Keinan-Boker L, Veer PV, Arts CJ, Adlercreutz H, Thijssen JH, et al. Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 223-228.
38. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77: 171-183.
39. Adlercreutz, H. Human health and phytoestrogens. In: Korach, K., editor. *Reproductive and Developmental Toxicology*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 299-371.
40. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD001395.
41. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468-473.
42. Pruthi S, Thompson SL, Novotny PJ, Barton DL, Kottschade LA, Tan AD, et al. Pilot evaluation of flaxseed for the management of hot flashes. *J Soc Integr Oncol* 2007; 5: 106-112.
43. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1941-1954.

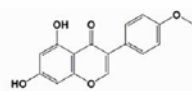
44. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006; 54: 164-175.
45. Weaver CM, Cheong JM. Soy isoflavones and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr* 2005; 135: 1243-1247.
46. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1375S-139S.
47. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
48. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.
49. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 326-333.
50. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1431S-1435S.
51. Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785-794.
52. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH, Seow A, et al. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy

- intake in Singapore Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 608-613.
53. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 165-169.
 54. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81: 1248-1256.
 55. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood Intake during Adolescence and Subsequent Risk of Breast Cancer among Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 483-488.
 56. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819-1827.
 57. Jordan VC, O'Malley BW. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5815-5824.

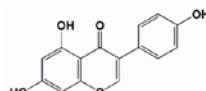
Isoflavones:



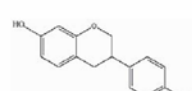
Daidzein



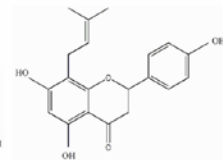
Biochanin A



Genistein

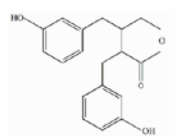


Equol

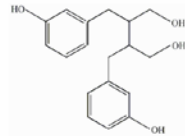


8-Prenylnaringenin

Lignans:

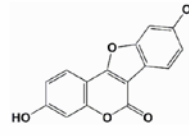


Enterolactone



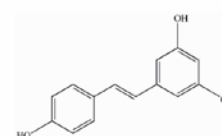
Enterodiol

Coumestans:



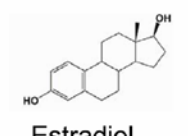
Coumestrol

Stilbenes:



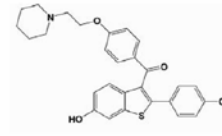
Resveratrol

Estrogens:

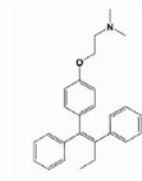


Estradiol

SERMs:



Raloxifene



Tamoxifen

Σχήμα 1.

Δομική σύγκριση των πιο γνωστών φυτοοιστρογόνων, εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων με την 17β-οιστραδιόλη (8)