

### ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΥΓΕΙΑ

Πρόσφατα και διαρκώς αυξανόμενα δεδομένα δείχνουν ότι ουσίες που περιέχονται στις φυτικές τροφές μπορεί να έχουν επωφελή επίδραση στην υγεία.<sup>1</sup> Μια σημαντική κατηγορία τέτοιων ουσιών είναι τα φυτοοιστρογόνα, οικογένεια φυτικών συστατικών που έχουν οιστρογονικές και αντιοιστρογονικές ιδιότητες.<sup>2,3</sup> Ανήκουν σε τρεις κύριες κατηγορίες: τα ισοφλαβόνια, τα κουμεστανία και τα λιγνάνια. Τα ισοφλαβόνια ανευρίσκονται σε ποικιλία φυτών, συμπεριλαμβανομένων φρούτων και λαχανικών, αλλά κυρίως ανευρίσκονται στα όσπρια και είναι ιδιαίτερα άφθονα στη σόγια. Τα λιγνάνια ανευρίσκονται στο λινόσπορο και σε λαχανικά όπως το καρότο, το σπανάκι και αυτά της οικογένειας των σταυρανθών, όπως είναι το μπρόκολο και η ανθοκράμβη.

Από πειράματα μοριακής και κυτταρικής βιολογίας, από μελέτες σε ζώα και, σε περιορισμένο βαθμό, από κλινικές μελέτες σε ανθρώπους φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να έχουν ευνοϊκή επίδραση στην υγεία. Τα οφέλη αυτά για την υγεία σχετίζονται με το κυκλοφορικό σύστημα, τον καρκίνο, την οστεοπόρωση, καθώς και τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.<sup>2,3</sup> Τα δυνητικά αυτά οφέλη είναι συμβατά με επιδημιολογικά δεδομένα, που δείχνουν ότι η συχνότητα καρδιακής νόσου, ποικίλων μορφών καρκίνου, οστεοπορωτικών καταγμάτων και εμμηνοπαυσιακών συμπτωμάτων είναι μικρότερη ειδικά μεταξύ πληθυσμών που καταναλώνουν δίαιτα πλούσια σε φυτικά συστατικά. Τα δεδομένα αυτά είναι ιδιαίτερα ισχυρά όσον αφορά σε πληθυσμούς που η παραδοσιακή τους δίαιτα περιέχει σόγια και τα προϊόντα της.

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν φαινολική δομή παρόμοια με αυτή των οιστρογόνων και δεσμεύονται με τον υποδοχέα των οιστρογόνων.<sup>4</sup> Εξασκούν οιστρογονική και αντιοιστρογονική επίδραση στο μεταβολισμό, ανάλογα με παράγοντες, όπως είναι η συγκέντρωση των ενδογενών οιστρογόνων και ατομικά χαρακτηριστικά, όπως είναι το φύλο και η εμμηνοπαυσιακή κατάσταση.<sup>5,6</sup> Η οιστρο-

γονική τους δράση είναι ασθενής. Η αντιοιστρογονική δράση των φυτοοιστρογόνων μπορεί να εξηγηθεί μερικώς από τον ανταγωνισμό με την ενδογενή 17β-οιστραδιόλη για τους υποδοχείς των οιστρογόνων. Η μερική αυτή οιστρογονική/αντιοιστρογονική συμπεριφορά αποτελεί κοινό χαρακτηριστικό πολλών ασθενών οιστρογόνων. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν και μεταβολικές ιδιότητες, που είναι ανεξάρτητες από τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Επηρεάζουν ένζυμα, την πρωτεϊνική σύνθεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την αγγειογένεση, τη μεταφορά του ασβεστίου, τη  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  τριφωσφατάση της αδενοσίνης, τη δράση των αυξητικών παραγόντων, τα λεία μυϊκά κύτταρα των αγγείων και τη διαφοροποίηση των κυττάρων και έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δράση.

Τα ισοφλαβόνια αποτελούν την πιο κοινή μορφή των φυτοοιστρογόνων. Στα φυτά, τα ισοφλαβόνια είναι αδρανή όταν βρίσκονται στη συνδεδεμένη μορφή ως γλυκοσίδια, αλλά όταν το σάκχαρο αφαιρείται οι ουσίες αυτές ενεργοποιούνται. Τα φυτικά αυτά συστατικά ζυμώνονται στη χλωρίδα του εντέρου. Στο σώμα τα μητρικά συστατικά επανασυνδέονται σε γλυκουρονίδια, αλλά δεν υφίστανται περαιτέρω μεταβολισμό και απεκκρίνονται με τα ούρα.

Τα λιγνάνια είναι συστατικά που έχουν δομή 2,3-διβενζυλβουτανίου και υπάρχουν ως ελάσσονα συστατικά πολλών φυτών, όπως είναι οι σπόροι, τα όσπρια και τα λαχανικά, αλλά ανευρίσκονται σε ιδιαίτερα μεγάλη συγκέντρωση στο λινόσπορο. Τα λιγνάνια, όταν ανευρεθούν στο παχύ έντερο, απορροφώνται και συνδέονται με γλυκουρονικό ήθεικό οξύ στο ήπαρ, επανεκκρίνονται στο χοληδόχο πόρο, αποσυνδέονται από τη δράση των βακτηριδίων και επαναπορροφώνται. Τα λιγνάνια απεκκρίνονται στη χολή και τα ούρα ως συνδεδεμένα γλυκουρονίδια και στα κόπρανα στη μη συνδεδεμένη μορφή τους.

Υπάρχουν πολλά επιδημιολογικά και κλινικά δεδομένα, καθώς και δεδομένα βασικής έρευνας, που υποδηλώνουν την ύπαρξη μιας αιτιολογικής αντίστροφης σχέσης μεταξύ φυτοοιστρογόνων και νόσων του κυκλοφορικού συστήματος.<sup>7</sup> Υπάρχει καλά τεκμηριωμένος χα-

μπλός επιπολασμός νόσων του κυκλοφορικού συστήματος σε ασιατικούς πληθυσμούς. Ο χαμηλός αυτός επιπολασμός είναι συμβατός με δυναμική προστατευτική δράση των φυτοοιστρογόνων. Τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται ότι έχουν υποχοληστερολαιμική δράση μέσω διέγερσης της κάθαρσης της χοληστερόλης, πιθανόν με αύξηση της έκφρασης και της δραστηριότητας των υποδοχέων της LDL.<sup>8</sup> Ακόμα, μπορεί να ελαττώσουν τα επίπεδα της λιποπρωτεΐνης-α στους ανθρώπους. Τα λιγνάνια είναι δυνατό να επηρεάζουν την ομοιοστάση της χοληστερόλης, αναστέλλοντας τη δραστηριότητα της 7α-υδροξυλάσης της χοληστερόλης, του ενζύμου που ρυθμίζει τη δημιουργία χολικών αλάτων από τη χοληστερόλη. Τα ισοφλαβόνια μπορεί να μεταβάλλουν τις κυτταρικές διεργασίες που σχετίζονται με τη δημιουργία βλαβών σε αγγειακά κύτταρα σε καλλιέργειες, ενώ είναι πιθανό να σχετίζονται με ελαττωμένη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων, με αποτέλεσμα τη μείωση της εναπόθεσης και συσσώρευσης των αιμοπεταλίων και ελάττωση της πρόοδου της αθηροσκλήρυνσης.

Τα φυτοοιστρογόνα καθυστερούν την εμφάνιση του καρκίνου και μπορεί να έχουν προστατευτική δράση σε σχέση με οιστρογονοεξαρτώμενους καρκίνους.<sup>9-11</sup> Έχει τεκμηριωθεί ότι ο επιπολασμός των διαφόρων μορφών καρκίνου διαφέρει εντυπωσιακά μεταξύ πληθυσμών. Οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι του μαστού, της ωοθήκης, του ενδομητρίου και του προστάτη διαφέρουν από 5 έως και 20 φορές σε επιπολασμό μεταξύ των πληθυσμών και μελέτες σε μετανάστες υποδεικνύουν ότι αυτό μπορεί να αποδοθεί σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, μάλλον, παρά σε γενετικούς. Ο υψηλότερος επιπολασμός αυτών των μορφών καρκίνου παρατηρείται σε πληθυσμούς με δυτικό τρόπο ζωής, που συμπεριλαμβάνει διατροφή πλούσια σε λιπαρά, βασισμένη στο κρέας, και χαμηλή σε φυτικές ίνες, ενώ ο χαμηλότερος παρατηρείται σε ασιατικούς πληθυσμούς με ανατολικό τρόπο ζωής, που συμπεριλαμβάνει φυτική δίαιτα, υψηλή σε φυτοοιστρογόνα. Σε ελεγχόμενη μελέτη παρατηρήθηκε σημαντική ελάττωση του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε προεμμηνόπαυσιες και μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες που καταναλώνουν φυτοοιστρογόνα. Σε μελέτη Αμερικανών ασιατικής καταγωγής από την Κίνα, την Ιαπωνία και τις Φιλιππίνες έχει αναφερθεί ότι η κατανάλωση προϊόντων σόγιας συσχετίζεται σημαντικά και αντίστροφα με τον καρκίνο του μαστού. Επιδημιολογικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι για τους άνδρες τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να προσφέρουν προστασία από τον καρκίνο του προστάτη. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν αντικαρκινική δράση *in vitro*, αντιοξειδωτική δράση, αναστέλλουν τη μετατροπή της τεστοστερόνης στη βιολογικά δραστική

διυδροτεστοστερόνη και αυξάνουν τη συγκέντρωση της δεσμευτικής σφαιρίνης των ορμονών του φύλου (SHBG), ελαττώνοντας με τον τρόπο αυτόν τα επίπεδα της δραστικής ελεύθερης τεστοστερόνης.

Τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να επηρεάζουν τον οστικό μεταβολισμό ελαττώνοντας την οστική απορρόφηση και αυξάνοντας τον οστικό σχηματισμό.<sup>12,13</sup> Τα κατάγματα ευθραυστότητας που σχετίζονται με την οστεοπόρωση είναι λιγότερα στην Ασία από ό,τι στις περισσότερες δυτικές κοινωνίες, πιθανόν λόγω κατανάλωσης σόγιας και λαχανικών –που περιέχουν φυτοοιστρογόνα σε μεγάλες ποσότητες– στην ασιατική δίαιτα. Σε μελέτη διερευνήθηκε η συχνότητα καταγμάτων του ισχίου στο Hong Kong και τις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής και βρέθηκε ότι σε άνδρες και γυναίκες  $\geq 85$  ετών η συχνότητα στο Hong Kong ήταν περίπου το 1/3 της συχνότητας στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Μια μελέτη εξέτασε την επίδραση της πρωτεΐνης σόγιας και των φυτοοιστρογόνων στην οστική πυκνότητα σε υπερχοληστερολαιμικές μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες και βρήκε ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να προστατεύουν από την οστική απώλεια που παρατηρείται μετά την εμμηνόπαυση. Η ιπριφλαβόνη, ένα παράγωγο ισοφλαβονίου, συμβάλλει στην αύξηση της οστικής μάζας και στην πρόληψη της οστικής απώλειας.<sup>14</sup>

Έχει υποδειχθεί ότι η κατανάλωση τροφών που περιέχουν φυτοοιστρογόνα συμβάλλει στη χαμηλότερη συχνότητα εμμηνόπαυσιων συμπτωμάτων στις γυναίκες στην Ιαπωνία συγκριτικά με τις γυναίκες στις ευρωπαϊκές χώρες. Οι εξάψεις, ένα δυσάρεστο σύμπτωμα της εμμηνόπαυσης, είναι λιγότερες σε γυναίκες στην Ιαπωνία από ό,τι στον Καναδά, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε υψηλή πρόσληψη φυτοοιστρογόνων από τροφές που είναι παράγωγα της σόγιας στην Ιαπωνία. Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά δεδομένα στο θέμα αυτό και τα αποτελέσματα είναι αμφίβολα. Φαίνεται, ωστόσο, ότι τα φυτοοιστρογόνα ελαττώνουν τις εξάψεις που σχετίζονται με την εμμηνόπαυση, αλλά σε σαφώς μικρότερο βαθμό από την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης.<sup>15</sup>

Συμπερασματικά, αυξανόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να έχουν σημαντικά οφέλη για την υγεία. Δομικά, έχουν πολλές ομοιότητες με τα ενδογενή οιστρογόνα και δεσμεύονται στους υποδοχείς των οιστρογόνων. Μελέτες σε ζώα και μικρότερος αριθμός κλινικών μελετών στον άνθρωπο υποδεικνύουν ότι τα οφέλη των φυτοοιστρογόνων για την υγεία μπορεί να σχετίζονται με διάφορους τομείς. Έτσι, τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να ελαττώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης στο αίμα, να βελτιώνουν τη

λειτουργία του ενδοθηλίου αναστέλλοντας με τον τρόπο αυτόν την πρόοδο της αθηροσκλήρυνσης, να αναστέλλουν διάφορα στάδια στην καρκινογένεση, τόσο στην έναρξη όσο και στην πρόοδο του καρκίνου, να προάγουν τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και να βελτιώνουν τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα.

**Ι. Κώστογħου-Αθανασίου**

*Ενδοκρινολογικό Τμήμα,*

*Γ.Ν. Αθηνών «Κοργιαλένιο-Μπενάκειο» Ε.Ε.Σ.,  
Αθήνα*

1. HERBER D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. *J Postgrad Med* 2004, 50:145–149
2. MURKIES AL, WILCOX G, DAVIS SR. Phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:297–303
3. THAM DM, GARDNER CD, HASKELL WL. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998, 83:2223–2235
4. ZAWA DT, DUWE G. Estrogenic and antiproliferative properties and other flavonoids in human breast cancer cells *in vitro*. *Nutr Cancer* 1997, 27:31–40
5. ADLERCREUTZ H, MAZUR W. Phytoestrogens and western diseases. *Ann Med* 1997, 29:95–120
6. KNIGHT DC, EDEN JA. A review of the clinical effects of phytoestrogens. *Obstet Gynecol* 1996, 87:897–904
7. NANDUR R, KUMAR K, VILLABLANCA AC. Cardiovascular actions of selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Prev Cardiol* 2004, 7:73–79
8. CASSIDY A, BINGHAN S, SETCHELL K. Biological effects of isoflavones in young women: importance of the chemical composition of soyabean products. *Br J Nutr* 1995, 74:587–601
9. LIMER JL, SPEIRS V. Phytoestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res* 2004, 6:119–127
10. MAGEE PJ, ROWLAND IR. Phytoestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr* 2004, 91:513–531
11. CROSS HS, KALLAY E, LECHNER D, GERDENITSCH W, ADLERCREUTZ H, ARMBRECHT HJ. Phytoestrogens and vitamin D metabolism: a new concept for the prevention and therapy of colorectal, prostate, and mammary carcinomas. *J Nutr* 2004, 134:1207S–1212S
12. SETCHELL KD, LYDEKING-OLSEN E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from *in vitro* and *in vivo*, human observational, and dietary intervention studies. *Am J Clin Nutr* 2003, 78(Suppl 3):593S–609S
13. HARKNESS L. Soy and bone. Where do we stand? *Orthop Nurs* 2004, 23:12–17
14. USHIROYAMA T, OKAMURA S, IKEDA A, UEKI M. Efficacy of ipriflavone and 1 alpha vitamin D therapy for the cessation of vertebral bone loss. *Int J Gynecol Oncol* 1995, 48:283–288
15. PHILP HA. Hot flashes: a review of the literature on alternative and complementary treatment approaches. *Altern Med Rev* 2003, 8:284–302