

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ

ΘΕΜΑ:

**Βιολειτουργικά τρόφιμα και ο ρόλος των
φυτοιστρογόνων στην υγεία και πρόληψη
νοσημάτων**

Φοιτήτρια: Ελένη Πιτσιλαδή

Επιβλέπουσα καθηγήτρια: Ματάλα Α.

Τριμελής εξεταστική επιτροπή: Ματάλα Α.

Μανιός Γ.

Πολυχρονόπουλος Ε.

ΑΘΗΝΑ 2005

Περίληψη

Έχει παρατηρηθεί ότι, τα φυτοοιστρογόνα και κυρίως οι ισοφλαβόνες που βρίσκονται στη σόγια παρέχουν μια προστατευτική ασπίδα ενάντια σε πολλές ασθένειες. Αναφέρεται ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φυτοοιστρογόνα επιδρά ευνοϊκά στο μεταβολισμό των λιπιδίων και της γλυκόζης και μπορεί να προστατεύει από την παχυσαρκία και τον σακχαρώδη διαβήτη. Ακόμα, είναι γνωστό ότι η αντικατάσταση ζωικής πρωτεΐνης στη διατροφή με πρωτεΐνη σόγιας μειώνει την υπερλιποπρωτεϊναιμία και την αθηροσκλήρωση και προστατεύει από καρδιαγγειακή νόσο. Θεωρείται ότι υπεύθυνες για τη συγκεκριμένη δράση είναι οι ισοφλαβόνες παρά η σύνθεση των αμινοξέων της πρωτεΐνης σόγιας. Επίσης έχει βρεθεί ότι, η γενιστεΐνη και διατζεΐνη των ισοφλαβονών μπορούν να μειώσουν τη σωληναριακή καταστροφή κατά το νεφρωτικό σύνδρομο. Ακόμα, είναι πολύ σημαντικός ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων στη πρόληψη και αντιμετώπιση διαφόρων μορφών καρκίνου, όπως του στήθους και της μήτρας. Τέλος, ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει ο προστατευτικός ρόλος των φυτοοιστρογόνων στην οστεοπόρωση, με την καταστολή της οστεοκλαστικής δράσης και την παρεμπόδιση της αποδόμησης του οστού. Στη συγκεκριμένη μελέτη θα αναφερθούν η δράση των βιολειτουργικών τροφίμων γενικότερα και ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων στην πρόληψη και αντιμετώπιση νοσημάτων. Σκοπός της εργασίας είναι η ανασκόπηση των ερευνών που έχουν γίνει για τα συγκεκριμένα τρόφιμα, η επαλήθευση των ισχυρισμών που υπάρχουν για οφέλη στην υγεία και η κατανόηση του μηχανισμού δράσης τους.

Περιεχόμενα

1.0 Εισαγωγή	6
1.1 Ορισμός λειτουργικών τροφίμων	8
1.2 Ταξινόμηση λειτουργικών τροφίμων	17
1.3 Πηγές	21
1.3.1 Εμπορικά προϊόντα	22
1.3.2 Βιοτεχνολογία	25
1.4 Φαινολικά συστατικά	25
1.5 Φαινολικές ενώσεις του ελαιόλαδου	30
1.6 Ρεσβερατρόλη	31
1.7 Λυκοπένιο	32
1.8 Οργανοθειικά συστατικά	34
1.9 Φυτικές στερόλες και βιοενεργά συστατικά	36
1.10 Β-γλυκάνη, ψύλλιο και πηκτίνη	38
1.11 Τσάι	39
1.12 Ισοθειοκυανικά	41
1.13 Μονοτερπένια	42
1.14 Φυτοοιστρογόνα	42
1.15 Άλλα λειτουργικά τρόφιμα	43
2.0 Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιοτικά	44
2.1 Θεραπευτικές ιδιότητες των προβιοτικών	50
2.1.1 Γαστρεντερική χρήση	53
2.1.2 Παιδιατρική γαστροπροστασία	56
2.1.3 Ελάττωση τροφικών αλλεργιών	57
2.1.4 Ανοσορυθμιστική δράση	58
2.1.5 Αντιμεταλλαξιγόνο/ αντικαρκινική δράση	60

2.1.6 Επίδραση των προβιοτικών στη μείωση της χοληστερίνης	61
2.2 Λειτουργικές δράσεις των φρουκτανών	62
3.0 Φυτοοιστρογόνα	66
3.1 Βιοχημεία των φυτοοιστρογόνων	66
3.2 Πηγές των φυτοοιστρογόνων	68
3.3 Απορρόφηση και μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων	72
3.4 Βιοδιαθεσιμότητα	75
3.5 Επίπεδα πρόσληψης φυτοοιστρογόνων	78
3.6 Μηχανισμός δράσης των φυτοοιστρογόνων	78
4.0 Θεραπευτικές ιδιότητες των φυτοοιστρογόνων	80
4.1 Επίδραση της διαιτητικής σόγιας στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων	80
4.1.1 Παχυσαρκία και σακχαρώδη διαβήτη	81
4.1.2 Επίδραση της σόγιας στην παχυσαρκία	83
4.1.3 Ρόλος της σόγιας στον σακχαρώδη διαβήτη	85
4.1.4 Ρόλος του λιναρόσπορου στην παχυσαρκία και το διαβήτη	87
4.1.5 Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των φυτοοιστρογόνων	88
4.2 Φυτοοιστρογόνα και καρδιαγγειακή νόσος	92
4.3 Φυτοοιστρογόνα και νεφρική νόσος	97
4.4 Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος	101
4.5 Φυτοοιστρογόνα και ενδοκρινολογική επίδραση	103
4.6 Φυτοοιστρογόνα και εμμηνόπαυση	105
4.6.1 Οξειδωτικό στρές	106
4.6.2 Εμμηνόπαυση	107
4.7 Οστεοπόρωση	109

4.7.1	Οστική ανακατασκευή	109
4.7.2	Επιδημιολογία	110
4.7.3	Φυτοοιστρογόνα και οστεοπόρωση	111
4.7.4	Ισοφλαβόνες και οστά	112
4.7.5	Λιναρόσπορος και οστά	113
4.7.6	Άλλες φυτικές πηγές	113
4.7.7	Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης	114
5.0	Συμπεράσματα	117
	Βιβλιογραφία	119

1.0 Εισαγωγή

Βιοενεργά συστατικά ονομάζονται ορισμένα στοιχεία τα οποία βρίσκονται σε μικρές ποσότητες σε φυτικά προϊόντα και σε λιπαρά τρόφιμα. Ο σκοπός αυτής της εργασίας είναι να εξετάσει ποια είναι τα τρόφιμα που θεωρούνται βιολειτουργικά, σε ποιες διαδικασίες που προάγουν την υγεία εμπλέκονται και με ποιο τρόπο εξάγουν τα αποτελέσματά τους. Έχουν ανιχνευτεί πάρα πολλά βιοενεργά συστατικά από φυτικές πηγές με διαφορετική δομή και λειτουργία που κατατάσσονται σε ομάδες, για παράδειγμα οι φαινολικές ενώσεις.

Έχουν διεξαχθεί πολυάριθμες επιδημιολογικές, κλινικές και πειραματικές μελέτες για να εκτιμηθεί η επίδραση των συστατικών αυτών στην υγεία και πολλά από αυτά φαίνεται ότι έχουν ωφέλιμα αποτελέσματα. Όμως, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να καθοριστούν διαιτητικές συστάσεις βασισμένες σε επιστημονικά στοιχεία, ώστε να κριθεί ασφαλής η κατανάλωση τους και να εκτιμηθούν τα επιτρεπόμενα όρια τους.

Στο γενικό πληθυσμό, η χρήση συμπληρωματικών και εναλλακτικών θεραπειών αυξήθηκε σημαντικά (κατά 380%) τα τελευταία χρόνια. Αναφέρεται ότι μεταξύ του 1990 και 1997 σε ενήλικες που λάμβαναν φαρμακευτική συνταγή, το 18,4% χρησιμοποιεί τουλάχιστον ένα προϊόν βοτάνου ή υψηλή δόση βιταμίνης επιπρόσθετα. Επιπλέον, το 61,5% των χρηστών συμπληρωματικών και εναλλακτικών φαρμακευτικών θεραπειών δεν το αποκαλύπτουν στο γιατρό τους (Roemheld-Hamm B, 2002). Το ενδιαφέρον για τα λειτουργικά τρόφιμα αυξάνεται συνεχώς και για πολλούς ερευνητές ίσως να αποτελεί ένα πραγματικό βοήθημα σε άτομα που υποφέρουν από χρόνιες ασθένειες. Η χρήση αυτών των τροφίμων ενδέχεται να προλαμβάνει από ασθένειες όπως ο καρκίνος και η στεφανιαία καρδιακή νόσος ή ακόμα να συνεισφέρει στη θεραπεία τους. Τα

βιολειτουργικά τρόφιμα, ως φυσικά συστατικά μπορεί να πλεονεκτούν από τις συμβατικές φαρμακευτικές θεραπείες και μπορεί να έχουν λιγότερες παρενέργειες στον ανθρώπινο οργανισμό. Εφόσον επαληθευτούν οι ενδείξεις για οφέλη στην υγεία και αποδειχθούν οι φαρμακευτικές τους ιδιότητες, ίσως να χρησιμοποιηθούν και επίσημα μαζί με άλλες θεραπείες στην αντιμετώπιση πολλών προβλημάτων υγείας ή ακόμα και να αντικαταστήσουν ορισμένες από αυτές τις θεραπείες σε κάποιες ασθένειες. Η αναγνώριση του ρόλου των λειτουργικών τροφίμων στην υγεία είναι ένα σημαντικό βήμα στην πρόληψη και θεραπεία πολλών νοσημάτων.

Λειτουργικά τρόφιμα

1.1 Ορισμός λειτουργικών τροφίμων

Λειτουργικά τρόφιμα είναι αυτά που παράγουν οφέλη στην υγεία πέρα από τη βασική διατροφή και περιλαμβάνουν πλήρη, ενισχυμένα ή εμπλουτισμένα τρόφιμα τα οποία δυνητικά ασκούν ευεργετική επίδραση στην υγεία όταν καταναλώνονται σαν μέρος μιας ποικίλης διαίτας σε τακτική βάση σε αποτελεσματικά επίπεδα (Hasler CM, 2000).

Ο όρος λειτουργικά τρόφιμα έχει προέλθει από την Ιαπωνία στα τέλη της δεκαετίας του 1980. Το ενδιαφέρον για τα λειτουργικά τρόφιμα αυξήθηκε σημαντικά κατά τη δεκαετία του 1990 λόγω της μεγάλης ευαισθητοποίησης του πληθυσμού για θέματα υγείας και τα συντριπτικά επιστημονικά στοιχεία που επικεντρώνουν το ενδιαφέρον στη κρίσιμη σχέση ανάμεσα στη διαίτα και την υγεία. Οι καταναλωτές άρχισαν να βλέπουν τη διατροφή τους σαν ένα μέσο όχι μόνο για να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού για θρεπτικά στοιχεία, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία αλλά και ένα μέσο πρόληψης από διάφορες χρόνιες ασθένειες που σχετίζονται με την ηλικία όπως καρκίνος, καρδιαγγειακή νόσος, οστεοπόρωση, αρθρίτιδα και παθήσεις των ματιών (age-related macular degeneration) [Hasler CH,2000]. Επιπλέον, ο αριθμός των ηλικιωμένων ανθρώπων συνεχώς αυξάνεται με τα χρόνια, κάτι που δημιουργεί περισσότερες ανάγκες υγείας και αυξάνει το κόστος υπηρεσιών υγείας. Στον αμερικάνικο πληθυσμό περισσότερο από το $\frac{3}{4}$ των ατόμων πάνω από 65 χρονών υποφέρουν από μια ή περισσότερες χρόνιες ασθένειες, ενώ οι μισοί έχουν 2 ή περισσότερες. Το 1998, πάνω από \$1.146 τρις ξοδεύτηκαν στις υπηρεσίες υγείας των Ηνωμένων Πολιτειών και μόλις \$1 δις για έρευνες πάνω στους ηλικιωμένους. Η φιλοσοφία των λειτουργικών τροφίμων δίνει προτεραιότητα στην

πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων των ηλικιωμένων πριν υπάρξει ανάγκη για θεραπεία ή οποία κοστίζει και επιπλέον δεν βελτιώνει πάντα την ποιότητα της ζωής (Hasler C.M,2000). Επίσης σύμφωνα με μια έρευνα του Food Marketing Institute/Prevention (FMI), 72% των καταναλωτών επιλέγουν τρόφιμα για να μειώσουν τη CHOL (πίνακας 1), ένας βασικός παράγοντας για καρδιαγγειακή νόσο.

Διάφορα συστατικά λειτουργικών τροφίμων, από φυτά (φυτοχημικά) και από ζώα (ζωοχημικά) βρίσκονται σε ερευνητικό στάδιο για το ρόλο τους στην πρόληψη ασθενειών και την προαγωγή της υγείας. Ορισμένα από τα συστατικά αυτά φαίνονται στον πίνακα 2. Επίσης στον πίνακα 3 φαίνονται ορισμένα από τα πιο συνήθως χρησιμοποιούμενα συμπληρώματα βοτάνων μαζί με τις πιθανές ιδιότητες τους.

Η στρατηγική για έρευνα και ανάπτυξη ενός ‘λειτουργικού τροφίμου’ απαιτεί:

- (α) Η απόδειξη αλληλεπίδρασης με (μια) λειτουργία (ες) στο σώμα
- (β) η κατανόηση του μηχανισμού του
- (γ) η απόδειξη αποτελέσματος σε συγγενή βιολογικά συστήματα
- (δ) ο σχηματισμός μιας ορθής υπόθεσης
- (ε) δοκιμή των υποθέσεων σε ανθρώπινες διατροφικές μελέτες (Roberfroid M.B, 1998).

Πίνακας 1: Παράγοντες που επηρεάζουν την αγορά λειτουργικών τροφίμων

Health Benefit	Total Shoppers (1000)	Female (711)	Male (289)
Ensure overall good health	88%	91%	82%
Reduce fat intake	81	84	72
Follow doctor's advice	73	75	69
Reduce/control weight	73	76	67

Reduce cholesterol levels	72	74	66
Reduce the risk of a specific condition or illness	66	69	59
Improve stamina or energy level	64	65	60
Desire to manage or treat specific health condition on their own	63	65	56
Cope with food intolerance	48	50	43
Manage stress	46	46	44
Manage allergies	41	45	33
Slow down the aging process	39	41	35

Στην Ιαπωνία κυκλοφορούν τα εγκεκριμένα λειτουργικά τρόφιμα που ονομάζονται FOSHU (foods for specific health use). Ένα FOSHU είναι τρόφιμο με ορισμένα οφέλη στην υγεία και συνήθως φέρει ετικέτα γι' αυτό. Τα οφέλη αυτά θα πρέπει να έχουν απαραίτητα επιστημονική τεκμηρίωση αλλά οι ισχυρισμοί τους αφορούν τη διατήρηση της υγείας και όχι τη θεραπεία από κάποια νόσο. Η κατηγορία των τροφών FOSHU περιλαμβάνει πεπτίδια και πρωτεΐνες, n-3 και n-6 λίπη και έλαια, αλκοόλες (sugar alcohols), ολιγοσακχαρίτες και βακτήρια γαλακτικού οξέος. Υπάρχουν όμως και μη εγκεκριμένα λειτουργικά τρόφιμα στην Ιαπωνία, τα οποία δεν έχουν κάποιους ισχυρισμούς για την υγεία, αλλά βασίζονται στην ευαισθητοποίηση του καταναλωτή για τα πιθανά οφέλη των συστατικών (Stanton C, et al, 2001).

Η ρυθμιστική κατάσταση και οι ισχυρισμοί για τις ιδιότητες των λειτουργικών τροφίμων για την προαγωγή της υγείας έγιναν στην Ευρώπη και τις Ηνωμένες Πολιτείες στα τέλη της δεκαετίας του 1990. Τα λειτουργικά τρόφιμα όπως είναι γνωστά στην Ιαπωνία δεν υπάρχουν ούτε στην Ευρώπη ούτε στις Ηνωμένες Πολιτείες, επειδή δεν υπάρχει κάποιος κανονισμός ή πολιτική γι' αυτά. Ωστόσο, ένα τρόφιμο μπορεί να χαρακτηριστεί λειτουργικό όταν υπόκειται σε κάποιους

κανονισμούς που έχουν θεσπιστεί για άλλες ομάδες τροφίμων. Ο US Food and Drug Administration (FDA) έχει ορίσει 4 κατηγορίες τροφίμων: τα συμβατικά τρόφιμα, τα οποία αποτελούν τη μεγαλύτερη κατηγορία και περιλαμβάνει είδη τροφίμων και ποτών που δεν υπάρχουν στις άλλες 3 κατηγορίες, τα τρόφιμα για ειδική διατροφική χρήση, οι φαρμακευτικές τροφές και τα διατροφικά συμπληρώματα (Stanton C, et al, 2001). Η κατηγορία στην οποία κατατάσσεται ένα λειτουργικό τρόφιμο εξαρτάται από το σκοπό που χρησιμοποιείται το τρόφιμο, το οποίο μπορεί να ανήκει σε οποιαδήποτε κατηγορία. Από αυτά οι φαρμακευτικές τροφές είναι τρόφιμα που έχουν τυποποιηθεί για να χορηγηθούν αποκλειστικά κάτω από την εποπτεία του γιατρού. Νομοθετικά τα τρόφιμα που περιέχουν προβιοτικά θα μπορούσαν να ανήκουν σε καθεμιά από τις 4 κατηγορίες τροφίμων που ορίστηκαν από τον FDA. Παρόλα αυτά, στις Ηνωμένες Πολιτείες δεν υπάρχει σαφής αναγνώριση για οποιοδήποτε όφελος στην υγεία των προβιοτικών, πρεβιοτικών και των καλλιεργείων που προστίθενται σε γαλακτοκομικά προϊόντα. Συμβατικά τρόφιμα που περιέχουν προβιοτικά βακτήρια πωλούνται αλλά η ετικέτα τους και η προώθηση τους ρυθμίζεται αυστηρά από τον FDA.

Τα λειτουργικά τρόφιμα στην Ε.Ε είναι αυτά που ισχυρίζονται ότι προάγουν την υγεία και έχουν ρυθμιστεί από τον Food Labeling Regulations (Stanton C, et al, 2001).

Πίνακας 2: Παραδείγματα λειτουργικών συστατικών

Class/Component	Source	Potential Benefit
Carotenoids		
Alpha-carotene	Carrots	Neutralizes free radicals

		which may cause damage to cells
Beta-carotene	Various fruits, vegetables	Neutralizes free radicals
Lutein	Green vegetables	Contributes to maintenance of healthy vision
Lycopene	Tomatoes & tomato products (ketchup, sauces, etc.)	May reduce the risk of prostate cancer
Zeaxanthin	Eggs, citrus, corn	Contributes to the maintenance of healthy vision
Collagen Hydrolysate		
Collagen Hydrolysate	Gelatine	May help improve some symptoms associated with osteoarthritis
Dietary Fiber		
Insoluble fiber	Wheat bran	May reduce risk of breast and/or colon cancer
Beta glucan	Oats	Reduces risk of cardiovascular disease (CVD)
Soluble fiber	Psyllium	Reduces risk of CVD
Whole Grains	Cereal grains	Reduces risk of CVD
Fatty Acids		
Omega-3 fatty acids-DHA/EPA	Tuna; fish and marine oils	May reduce the risk of CVD & improve mental, visual functions
Conjugated linoleic acid (CLA)	Cheese; meat products	May improve body composition, may decrease risk of certain cancers
Flavonoids		
Anthocyanidins	Fruits	Neutralizes free radicals, may reduce the risk of cancer
Catechins	Tea	Neutralizes free radicals, may reduce the risk of cancer

Flavanones	Citrus	Neutralizes free radicals, may reduce the risk of cancer
Flavones	Fruits/Vegetables	Neutralizes free radicals, may reduce the risk of cancer
Glucosinolates, Indoles, Isothiocyanates		
Sulforaphane	Cruciferous vegetables (broccoli, kale), horseradish	Induces detoxification enzymes, may reduce the risk of cancer
Phenols		
Caffeic acid Ferulic acid	Fruits, vegetables, citrus	Antioxidant-like activities, may reduce risk of degenerative diseases; heart disease, eye disease
Plant Sterols		
Stanol ester	Corn, soy, wheat, wood oils	Lowers blood cholesterol levels by inhibiting cholesterol absorption
Prebiotics/Probiotics		
Fructo-oligosaccharides (FOS)	Jerusalem artichokes, shallots, onion powder	May improve gastrointestinal health
Lactobacillus	Yogurt, other dairy	May improve gastrointestinal health
Saponins		
Saponins	Soybeans, soy foods, soy protein-containing foods	May lower LDL cholesterol; anti-cancer activity
Soy Protein		
Soy protein	Soybeans & soy-based foods	25 grams per day may reduce risk of heart disease
Phytoestrogens		
Isoflavones- Daidzein, Genistein	Soybeans & soy-based foods	May reduce menopause symptoms, such as hot flashes
Lignans	Flax, rye, vegetables	May protect against some

cancers and heart disease		
Sulfides/Thiols		
Diallyl sulfide	Onions, garlic, leeks, scallions	Lowers LDL cholesterol, maintains healthy immune system
Allyl methyl trisulfide, Dithiolthiones	Cruciferous vegetables	Lowers LDL cholesterol, maintains healthy immune system
Tannins		
Proanthocyanidins	Cranberries, cranberry products, cocoa, chocolate	May improve urinary tract health May reduce risk of CVD

Adapted with permission from ‘Background on Functional Foods’ published by the International Food Information Council (IFIC) Foundation, December 1999.

Πίνακας 3: Συμπληρώματα βοτάνων

Common name	Formal name	Claim, current use	Possible mechanisms	Efficacy, clinical evidence	Adverse effects
Black cohosh (black snakeroot, rattleweed, rattleroot, bugbane, bugwort, squaw root) (19, 44)	<i>Cimicifuga racemosa</i>	Improves menopausal symptoms, premenstrual syndrome, and dysmenorrhea	Suppresses lutenizing hormone secretion in menopausal women; weak binding to estrogen receptors	Many clinical studies showed favorable results	Gastric discomfort
Comfrey (19, 44)	<i>Symphytum officinale</i>	Heals skin wounds	Allantoin promotes cell growth; Tannins	Uncertain	Liver failure, death. Pyrrolizidine

			are vaso-constrictive		alkaloids are hepatotoxic when taken by mouth; may be absorbed through skin
Echinacea (cone flower) (19, 44)	<i>Echinacea angustifolia</i>	Stimulates immune response; promotes wound healing; treats common cold and yeast infections	Stimulates leukocyte mobility, phagocytosis, and T-cell functions	Positive clinical trials showing shortened duration of common cold but not prevention	Immune suppression during surgery (30)
Ephedra (ma huang) (19, 34, 44)	<i>Ephedra sinica</i>	Relieves nasal congestion and asthma, promotes weight loss, and enhances athletic performance	Active constituent is ephedrine, a sympathomimetic	Traditional use for 2000 years in Chinese medicine to treat bronchospasm	Increases blood pressure and heart rate and can cause headache, insomnia, dizziness, seizures, arrhythmias, addiction, and death (34)
Garlic (19, 44)	<i>Allium sativum</i>	Reduces cardiovascular risk and serves as anti-inflammatory	Inhibits platelet aggregation, reduces cholesterol (35), and has antioxidant properties	Lowers LDL cholesterol and triacylglycerols in clinical trials; antibacterial in vitro (19)	Can potentiate other platelet inhibitors or cause bleeding
Ginkgo (43, 44)	<i>Ginkgo biloba</i>	Improves memory, cognition, intermittent claudication, vertigo, tinnitus, and sexual performance	Promotes vasodilation, modulates neurotransmitter activity, and inhibits platelet aggregation	Clinical trials show that it may improve cognitive performance and memory in the morning; mixed results in Alzheimer's disease	Diarrhea, nausea, vomiting; intracranial bleeding reported (30, 37)
Ginseng (43, 44)	<i>Panax ginseng</i>	Improves physical performance,	Unknown; possible pharmacologic	Mixed data on regulation of blood glucose	Insomnia, diarrhea and hyperactivity

		energy level; cancer prevention; blood sugar reduction	effects attributed to steroidal saponins	and cancer prevention	
Kava-kava (19, 41, 44)	<i>Piper methysticum</i>	Elevates mood and relieves anxiety and menopausal symptoms	May interact with brain γ - aminobutyric acid receptors (19)	Positive clinical studies	Weakness, allergies, interaction with benzodiazepines (40, 41)
Saw palmetto (22, 44)	<i>Serenoa repens (sabal fructus)</i>	Reduces prostatic hyper-trophy, builds sexual vigor, and increases sperm production	Has antiandrogenic action	Similar to finasteride in reducing symptoms of prostatitis, but with fewer side effects	Feminization
St John's wort (19, 43, 44)	<i>Hypericum performatum</i>	Serves as mild to moderate antidepressive, and as antiviral (22)	Inhibits serotonin, norepinephrine, and dopamine reuptake; inhibits monoamine (MAO)	Positive clinical trials for mild to moderate depression	Causes photosensitivity; may interact with benzodiazepines and warfarin (30)
Yohimbe (19, 44)	<i>Pausinystalia yohimbe</i>	Works as aphrodisiac and improves athletic performance	Dilates blood vessels of skin and mucous membranes	Several studies show positive value for erectile dysfunction	Active MAO inhibitor; may activate psychosis; increases anxiety, blood pressure, sleeplessness, tachycardia, tremor, and vomiting; ruled unsafe by US Food and Drug Administration (8)

1.2 Ταξινόμηση λειτουργικών τροφίμων (Halsted C.H, 2003)

❖ Πολυφαινόλες και φλαβονοειδή.

Οι πολυφαινόλες συμπεριλαμβάνουν τις απλές φαινόλες και τα φλαβονοειδή, που βρίσκονται στα φρούτα, τα λαχανικά, τους ξηρούς καρπούς και τα προϊόντα τους και έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Τα φλαβονοειδή περιλαμβάνουν τις προανθοκυανιδίνες, την κερκετίνη και την επικατεχίνη, που βρίσκονται κυρίως στη σοκολάτα, το τσάι και κρασί. Το κρασί περιέχει επίσης την ρεσβερατρόλη, μια αντιοξειδωτική ουσία του φλοιού των σταφυλιών. Το 'Γαλλικό παράδοξο' αναφέρεται στην επιδημιολογική έρευνα ότι σε μερικές περιοχές της Γαλλίας που καταναλώνουν κρασί έχουν χαμηλότερη επίπτωση στεφανιαίας καρδιακής νόσου από τις περιοχές που η κατανάλωση κρασιού δεν είναι τόσο συνηθισμένη. Φαίνεται ότι οι φαινόλες του κρασιού αναστέλλουν την οξείδωση της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης (LDL) και μ' αυτό τον τρόπο προστατεύουν από την ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης (Klatsky A.L. et al, 1997, & Sacco R.L. et al, 1999). Βέβαια, οι πότες κρασιού πιθανώς να οφείλουν τον μειωμένο κίνδυνο για στεφανιαία νόσο στο τρόπο ζωής τους που περιλαμβάνει πολλά φρούτα και λαχανικά που περιέχουν πολυφαινόλες (Tjonneland A, et al, 1999). Έχει δειχθεί επίσης ότι η πρόσληψη φλαβονοειδών από το τσάι, τα κρεμμύδια και τα μήλα μειώνει τη θνησιμότητα από στεφανιαία καρδιακή νόσο. Εκτός από τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες πάνω στην LDL, οι πολυφαινόλες επίσης αναστέλλουν την συνάθροιση των αιμοπεταλίων και τη χαλάρωση των αγγείων μέσω της παραγωγής οξειδίου του αζώτου, σ' ότι αφορά την καρδιοπροστατευτική επίδραση. Η αποτελεσματικότητα των

πολυφαινολών επηρεάζεται από την προετοιμασία του κρασιού και του τσαγιού, τη πτητικότητα και την απορροφησιμότητα. Το πράσινο τσάι περιέχει μεγαλύτερες συγκεντρώσεις πολυφαινολών από το μαύρο τσάι. Το κρασί θα πρέπει να καταναλώνεται με μέτρο για να αποφευχθούν οι χρόνιες επιδράσεις του αλκοόλ. Οι διαιτητικές οδηγίες για τους αμερικάνους συστήνουν 1 ποτό/ μέρα για τις γυναίκες και 2 ποτά/ μέρα για τους άνδρες (ένα ποτό περιέχει 5oz κρασιού).

❖ **Ισοφλαβόνες της σόγιας.**

Οι ισοφλαβόνες της σόγιας είναι φυτοοιστρογόνα που εξάγονται από τη πρωτεΐνη της σόγιας και των προϊόντων της (γάλα σόγιας, αλεύρι σόγιας, τόφου και miso), περιλαμβάνουν τη γενιστεΐνη και διατζεΐνη και έχουν οιστρογονικές ιδιότητες λόγω της ομοιότητας της χημικής δομής τους με τα οιστρογόνα. Οι ισοφλαβόνες της σόγιας θεωρείται ότι προλαμβάνουν τη στεφανιαία καρδιακή νόσο, την οστεοπόρωση και τον καρκίνο του μαστού και προστάτη. Έχει βρεθεί ότι 45γρ/ μέρα πρωτεΐνης σόγιας μπορεί να μειώσει τα επίπεδα χοληστερόλης ορού κατά 10% (Anderson JW, et al, 1995)

❖ **Καροτενοειδή.**

Τα καροτενοειδή που υπάρχουν στην ανθρώπινη διατροφή και έχουν σημασία για την υγεία περιλαμβάνουν τα β-καροτένια, τα α-καροτένια, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη και λυκοπένιο. Τα καροτένια, λόγω ότι είναι λιποδιαλυτά απορροφώνται μαζί με το λίπος και μπαίνουν στη κυκλοφορία δεσμευμένα με διάφορες λιποπρωτεΐνες. Το β-καροτένιο είναι πρόδρομη ουσία της

βιταμίνης Α και σε υπερβολική ποσότητα β-καροτενίου προκαλείται αντιστρέψιμη καροτεναιμία αλλά δεν υπάρχει κίνδυνος τοξικότητας από τη βιταμίνη Α. Η κύρια βιολογική δράση των καροτενοειδών είναι οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες, με αποτέλεσμα να προστατεύουν από την υπεροξείδωση των λιπιδίων, την αθηρογένεση, την οξείδωση του DNA και τον καρκίνο (Liu S. et al, 2001). Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι το β-καροτένιο και το λυκοπένιο ασκούν καρδιοπροστατευτική δράση (Gale CR, et al, 2001, Arab L, et al, 2000). Επίσης έχει βρεθεί ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση μεταξύ του λυκοπενίου που υπάρχει στις ντομάτες και του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη, του πνεύμονα και του στομάχου (Giovannucci E, 1999) και έχει παρατηρηθεί επίσης μια μείωση 21% στο καρκίνο του προστάτη από την κατανάλωση δίαιτας υψηλής σε λυκοπένιο από τη ντομάτα.

❖ **Ιχθυέλαια.**

Στα ιχθυέλαια βρίσκουμε τα n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Πλούσια σε τέτοια λιπαρά οξέα είναι τα ψάρια του κρύου νερού όπως ο κολιός, ο σολομός, halibut, και η πέστροφα και φαίνεται ότι βοηθούν στη περίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Μελέτες έχουν δείξει ότι σε άνδρες που κατανάλωναν ψάρι 1-2 φορές την εβδομάδα, μειώθηκε στο μισό ο ξαφνικός θάνατος από στεφανιαία νόσο (Albert CM, et al, 1998, Connor WE, 2001). Ο βιολογικός ρόλος των ιχθυελαίων περιλαμβάνει την αναστολή της ηπατικής σύνθεσης και έκκρισης τριακυλογλυκερολών και πολύ χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών με μείωση της μεταγευματικής λιπαιμίας, την αύξηση της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης, την αναστολή της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, και πρόληψη των καρδιακών αρρυθμιών (Connor

WE, 2001). Τα κυρίαρχα λιπαρά οξέα των ψαριών είναι το εικοσανοπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το προϊόν του δοκοσαεξανοϊκό οξύ, ενώ το α-λινολενικό οξύ απ' το οποίο μπορεί να προκύψει το EPA, βρίσκεται στο έλαιο του canola, του λιναρόσπορου και του καρυδιού.

❖ Ξηροί καρποί.

Οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε λίπος, όμως το μεγαλύτερο μέρος βρίσκεται σε μονο- ή πολυακόρεστη μορφή. Ξηροί καρποί που είναι ωφέλιμοι είναι τα αμύγδαλα, ξηροί καρποί βραζιλίας, φιστίκια, καρύδια.

❖ Προβιοτικά και πρεβιοτικά.

Τα προβιοτικά είναι 'ζωντανά μικροβιακά διατροφικά συμπληρώματα που ωφελούν το υποδόχο βελτιώνοντας το εντερικό μικροβιακό περιεχόμενο' (Dunne C, et al, 2001). Τα προβιοτικά μπορούν να καταναλωθούν είτε ως λειτουργικό τρόφιμο για παράδειγμα μέσα σ' ένα προϊόν γάλατος, είτε ως συμπλήρωμα αν χορηγηθεί ξεχωριστά σε μορφή κάψουλας ή χαπιού. Τα προβιοτικά θεωρείται ότι μπορούν να βελτιώσουν την εντερική ανοσολογική αντοχή απέναντι σε εξωγενή αντιγόνα (Isolauri E, 2001). Οι εντερικοί οργανισμοί συνιστούν το μεγαλύτερο κυτταρικό πληθυσμό στο σώμα, με 500 διαφορετικά είδη. Η παρουσία φυσιολογικών ανθρώπινων οργανισμών που αντέχουν στα οξέα και προσκολλώνται στο εντερικό επιθήλιο προκαλούν μια υγιή ανοσολογική απόκριση. Οι πιο ευνοϊκοί οργανισμοί περιλαμβάνουν τα γένη των *Lactobacillus* και *Bifidobacterium*. Θεωρείται ότι οι οργανισμοί αυτοί μπορεί να εμπλέκονται στη θεραπεία των τροφικών αλλεργιών, την οξεία βρεφική διάρροια, τη διάρροια του ταξιδιώτη, την κολίτιδα από χρήση αντιβιοτικών, και πιθανώς τη φλεγμονώδη νόσο του

εντέρου (Saavedra JM, 2001). Τα πρεβιοτικά είναι ‘μη πέψιμα διατροφικά συστατικά που ενεργοποιούν επιλεκτικά την ανάπτυξη ενός περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο κόλον’ (Schrezenmeir J, de vrese M, 2001). Ειδικότερα, τα πρεβιοτικά είναι μικροί υδατάνθρακες όπως φρουκτοολιγισακχαρίτες που δεν πέπτονται ή ζυμώνονται στο κόλον για την παραγωγή μικρής αλύσου λιπαρών οξέων, όπως οξικό, βουτυρικό και προπιονικό, που έχουν ευνοϊκή δράση στη κολονική κυτταρική ανάπτυξη και σταθερότητα, παράγουν πολλά από τα βακτήρια που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά και προωθούν καλές εντερικές συνήθειες (Cummings JH, et al, 2001).

1.3 Πηγές

Τα συστατικά των λειτουργικών τροφίμων περιλαμβάνουν προβιοτικά, πρεβιοτικά, βιταμίνες και μέταλλα και βρίσκονται σε διάφορα προϊόντα όπως γάλα και γιαούρτι που έχουν υποστεί ζύμωση, αθλητικά ποτά, βρεφικές τροφές, γλυκίσματα χωρίς ζάχαρη και τσίχλες (Stanton C, et al, 2001). Άλλα συστατικά είναι αμινοξέα (γλουταμίνη, αργινίνη), πρωτεΐνες, n-3 και n-6 λίπη, ολιγοσακχαρίτες και βακτήρια γαλακτικού οξέος (FOSHU).

Φυσικά τρόφιμα που θεωρούνται λειτουργικά είναι το κουρκούτι βρώμης, η σόγια, τα προϊόντα με βάση τη σόγια, ο χυμός κόκκινου σταφυλιού (purple grape juice), το σκόρδο, το ραδίκι, το αυγό, σιτάρι, κρεμμύδι, μπανάνα, πράσο, καρύδια, τσάι (Stein JH, et al, 1999). (πίνακας 4)

Πίνακας 4: Bioactive Compounds in Fruits and Vegetables, Cereals, and Oilseeds and Oils

Fruits and vegetables	
Apples	Quercetin, epicatechin, chlorogenic acid, p-coumaric acid, phloridzin
Citrus fruits	Naringenin, hesperetin, hesperidin, eriocitrin, naringin, neohesperidin, naringin, p-coumaric acid, caffeic acid, ferulic acid
Grapes	Tannic acid, quercetin, procyanidines, other phenolics
Onion	Quercetin, myricetin
Carrots	Lignin, carotene
Tomato	Quercetin, lycopene, rutin, prunin
Garlic	S-Allylcysteine, S-allylmercaptocysteine
Horseradish	Sinigrin
Azuki beans	Procyanidin dimers
Oilseeds and oil crops	
Cocoa	Catechin, epicatechin, chlorogenic acid
Soybean	Genistein, daidzein, glycitein, phenolic acids, tocopherols, amino acids, peptides
Sesame seed	Sesamol, sesaminol, tocopherol, sesamolol
Cottonseed	Quercetin, rutin, kaempferol, gossypetin, heracetin, dihydroquercetin, quercetin, isoquercetin
Peanuts	Taxifolin
Mustard seed	Sinigrin, phenolic acids, sinapic acid methyl ester
Cereal crops	
Rice	Orizanol, isovitexin, cyanidine-3-O- β -D-glycopyranoside, pinoresinol, other phenolics
Wild rice	Phytic acid, luteolin glycoside, p-hydroxy acetophenone glycoside, 3,4,5-trimethoxycinnamic acid
Barley leaves	2'-O-Glucosylisovitexin
Oat	Esters of caffeic and ferulic acids

Adapted from *Isolation, Identification and Evaluation of Natural Antioxidants from Aromatic Herbs in Lithuania*.

1.3.1 Εμπορικά προϊόντα

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα και συγκεκριμένα τα προβιοτικά γιαούρτια και γάλατα κατέχουν το μεγαλύτερο μέρος της αγοράς σε λειτουργικά τρόφιμα στην Ευρώπη, η οποία κατέχει το 5% της συνολικής δαπάνης για τρόφιμα. Στην Ιαπωνική αγορά υπερέχουν τα ελαφρά ποτά πχ Bikkle, Yakult, τα οποία περιέχουν κυρίως φυτικές ίνες και προβιοτικά. Εκτός από τα λειτουργικά ποτά, υπάρχουν λειτουργικά γαλακτοκομικά προϊόντα και μια ποικιλία τροφών και ποτών όπως παγωτά, είδη ζαχαροπλαστικής, μπισκότα, σνακ και ποτά ενισχυμένα με ασβέστιο. Στην κατηγορία των γαλακτοκομικών προϊόντων έχουν επίσης δημιουργηθεί γιαούρτια ενισχυμένα με

ολιγοσακχαρίτες και ασβέστιο. Στις Ηνωμένες Πολιτείες τα ενισχυμένα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν αρχίσει να γίνονται δημοφιλή τελευταία, ενώ δεν έχουν αναπτυχθεί τα πρεβιοτικά προϊόντα. Τα ευρέως διαδεδομένα λειτουργικά τρόφιμα στις ΗΠ είναι τα προϊόντα που είναι εμπλουτισμένα με βιταμίνες και μέταλλα.

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα κατέχουν το 65% της Ευρωπαϊκής αγοράς σε λειτουργικά τρόφιμα κυρίως τα γιαούρτια και τα ζυμωμένα γάλατα με επικρατέστερες μάρκες τα LC1 (Nestle, Vevey, Switzerland), Vifit (Campina Melkunie, Zaltbommel, Netherlands), Actimel (Danone, Paris) και Yakult (Yakult, Japan). Το LC1 της Nestle διατίθεται είτε ως πηγμένο από καλλιέργεια γάλα είτε ως ποτό και περιέχει το γένος *L. Tacidophilus* La1. Το γένος *Lactobacillus* έχει προβιοτικές ιδιότητες, έχει ερευνηθεί εκτεταμένα από τη Nestle και το οποίο ισχυρίζεται ότι ενισχύει το ανοσοποιητικό σύστημα (Stanton C, et al, 2001).

Παρακάτω αναφέρονται ορισμένα προϊόντα που έχουν αναπτυχθεί και διαδοθεί στην Ευρωπαϊκή αγορά και θεωρείται ότι βελτιώνουν την εντερική ευεξία και τη γενικότερη υγεία (Young J, 1998):

(1) **Symbalance**: παρασκευάστηκε από την ελβετική εταιρία Tonilait. Πρόκειται για ένα γιαούρτι που περιέχει τα προβιοτικά γένη *Lactobacillus reuterii*, *L. Acidophilus* και *L.casei* και το πρεβιοτικό με την ονομασία RAFTILINE από την Orafiti, μια σκόνη ινουλίνης που εξάγεται από ρίζες ραδικιού, που είναι ένα μίγμα πολύ- και ολιγοσακχαριτών.

(2) **Jour après jour**: είναι ένα UHT αποβουτυρωμένο γάλα εμπλουτισμένο σε βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και το πρεβιοτικό το επονομαζόμενο ACTILIGHT από τη Γαλλική εταιρία Beghin-Say. Παρασκευάστηκε από τη Γαλλική εταιρία γαλακτοκομικών προϊόντων Lactel, και απευθύνεται σε γυναίκες που θέλουν να

διατηρήσουν ή να βελτιώσουν την υγεία τους μέσω της κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων.

(3) **Yakult:** παρασκευάζεται από την Ιαπωνική εταιρεία Yakult Honsha και έχει εξαπλωθεί και σε πολλές ευρωπαϊκές χώρες. Πρόκειται για ένα ποτό με γεύση εσπεριδοειδούς και περιέχει το προβιοτικό *L. Casei*. Η τακτική (καθημερινή) κατανάλωση του θεωρείται ότι βοηθά στην υγεία του εντέρου και κατ' επέκταση σ' ένα πιο υγιές σώμα.

(4) **PROBIOTIC plus Oligofructose:** το γιαούρτι αυτό παρασκευάζεται από τη Γερμανική εταιρεία Bauer, και περιέχει τα προβιοτικά γένη *L. Acidophilus* και *L.bifidus* και το προβιοτικό RAFTILOSE (ολιγοφρουκτόζη) από τη Βελγική εταιρεία Orafiti.

Εκτός από αυτά τα προϊόντα που περιέχουν προβιοτικές καλλιέργειες, παρακάτω αναφέρεται ένα νέο προϊόν που περιέχει φυτοοιστρογόνα.

Το **Tofupill** είναι ένα νέο προϊόν που περιέχει φυσικό μείγμα φυτοοιστρογόνων. Προέρχεται από φυσική επεξεργασία σόγιας. Αντικαθιστά τα συνθετικά οιστρογόνα με την προσδοκία να εκμηδενίσει τις παρενέργειες και τους κινδύνους για την υγεία. Κλινικές μελέτες υποστηρίζουν ότι εκμηδενίζει τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης π.χ εξάψεις, εφιδρώσεις, αθπνίες, ξηρότητα κόλπου κτλ. Η συσκευασία περιέχει 322mg tofu και 108mg λινελαίου και συνιστάται δοσολογία 2 χαπιών την ημέρα.

Το ίδιο προϊόν ως **Togupill30+** εκτός από φυτοοιστρογόνα περιέχει επιπλέον φωσφορικό ασβέστιο, βιταμίνη E. Περιέχει 8mg vitamin E, 250mg calcium phosphate και 172mg tofu και χορηγείται με μια κάψουλα τη μέρα.

1.3.2 Βιοτεχνολογία

Η βιοτεχνολογία έχει συντελέσει σημαντικά στην ανάπτυξη της βιομηχανίας των λειτουργικών τροφίμων. Η βιοτεχνολογία μπορεί να βελτιώσει τη ποιότητα, αξιοπιστία και τη παραγωγικότητα της φυτικής σοδειάς (Hasler CM, 2000). Ένα παράδειγμα μιας πρόσφατης ανάπτυξης της βιοτεχνολογίας είναι η ανάπτυξη του χρυσού ρυζιού, του πρώτου γενετικά τροποποιημένου ρυζιού σχεδιασμένου να παράγει μεγάλα ποσά β-καροτένιου και σιδήρου το οποίο θα έχει μεγάλη επίδραση στην υγεία εκατομμυρίων ατόμων στο κόσμο με έλλειψη βιταμίνης Α και σιδήρου (Gura T, 1999).

Επιπλέον με τη κλωνοποίηση του ανθρώπινου γονιδιώματος, η τεχνολογία θα είναι διαθέσιμη να σχεδιάσει δίαιτες ειδικές σ' ένα ορισμένο γενετικό προφίλ, επιτρέποντας μια ατομική προσέγγιση σε δίαιτες ώστε να αποφευχθούν πολλές ασθένειες (DellaPenna D, 1999).

1.4 Φαινολικά συστατικά

Οι φαινολικές ενώσεις, που αναφέρονται και ως πολυφαινόλες βρίσκονται σε όλα τα φυτά και με αυτά εισέρχονται στη διατροφή. Έχουν αναφερθεί πάνω από 8.000 φαινολικές δομές, οι οποίες μπορεί να ποικίλουν από απλά μόρια όπως φαινολικά οξέα μέχρι και πολυμερείς ενώσεις όπως οι ταννίνες. Με βάση τη χημική τους δομή έχουν καθοριστεί πάνω από 10 τάξεις πολυφαινολών. Απ' αυτές, η πιο κοινή τάξη πολυφαινολών που βρίσκονται στα φυτά είναι τα φλαβονοειδή (Sampron et al, 2002). Τα φλαβονοειδή κατατάσσονται σε 13 τάξεις που αποτελούνται από > 5.000 συστατικά. Τα πιο συνήθη φλαβονοειδή είναι οι φλαβόνες, οι φλαβονόλες και οι γλυκοσίδες τους. Η πλειονότητα των φυτικών στερολών είναι απλές φαινόλες και φλαβονοειδή.

Παρόλο που οι πολυφαινόλες απαντώνται σε όλες τις φυτικές τροφές, τα επίπεδα τους ποικίλουν σημαντικά στα διάφορα διατροφικά σχήματα ανάλογα με τον τύπο και την ποσότητα των φυτικών τροφών στη δίαιτα. Για παράδειγμα, ορισμένες φυτικές τροφές και ποτά που είναι κατεξοχήν πλούσια σε πολυφαινόλες είναι το κόκκινο κρασί, ο χυμός μήλου και πορτοκαλιού και τα όσπρια. Επίσης μπορεί να υπάρχει ποικιλία στα πολυφαινολικά συστατικά μέσα στο τρόφιμο. Η ποικιλία αυτή μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες και περιβαλλοντικές συνθήκες.

Οι κύριες φαινόλες στα δημητριακά και τα όσπρια είναι φλαβονοειδή, φαινολικά οξέα και ταννίνες. Οι κύριες πολυφαινόλες στο κρασί περιλαμβάνουν φαινολικά οξέα, ανθοκυανίνες, ταννίνες και άλλα φλαβονοειδή. Η πιο άφθονη φαινολική ένωση στα φρούτα είναι η φλαβονόλη. Οι ξηροί καρποί είναι πλούσιοι σε ταννίνες. Το ελαιόλαδο περιέχει φαινολικά οξέα και υδρολυμένες ταννίνες. Το κυρίαρχο φλαβονοειδές στα κρεμμύδια είναι η γλυκοσίδα της κερκετίνης, ενώ στο τσάι και στα μήλα είναι η κερκετίνη-3-rutinoside (Kris-Etherton P.M, et al, 2002, & Liu S. et al, 2001, & Bazzano L.A et al, 2001).

Υπάρχουν περιρισμένα στοιχεία για την διαιτητική πρόσληψη πολυφαινολικών συστατικών, αλλά φαίνεται ότι η πρόσληψη τους ποικίλει σημαντικά μεταξύ των πληθυσμιακών ομάδων (Peterson et al, 1998, & Zhao W, et al, 2001). Όμως μια δίαιτα πλούσια σε φυτικές τροφές και ποτά, οπωσδήποτε θα είναι πλούσια και σε αυτά τα συστατικά.

Πολλές πληθυσμιακές μελέτες αναφέρουν μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στη πρόσληψη φλαβονοειδών και τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και καρκίνου. Μια υψηλή πρόσληψη φλαβονοειδών (περίπου 30mg/day) έχει σχετιστεί με 50% μείωση στο ρυθμό θνησιμότητας από στεφανιαία νόσο σε σύγκριση με χαμηλή πρόσληψη φλαβονοειδών (<

19mg/d). Πολλά από τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι τα φλαβονοειδή ασκούν προστατευτικό ρόλο ενάντια στη θνησιμότητα από στεφανιαία νόσο (Menotti A. et al, 1999, & Rosengren A. et al, 1999). Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους δρουν περιλαμβάνουν την αναστολή της οξείδωσης της LDL και την αναστολή της συσσώρευσης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων. Υπάρχουν όμως και μελέτες που δεν δείχνουν καμία σχέση των κρεμμυδιών (220γρ/μέρα) ή του μαϊντανού (5γρ ξηρού/μέρα) στη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Το κόκκινο κρασί είναι μια πλούσια πηγή πολυφαινολικών συστατικών και μέχρι σήμερα έχουν βρεθεί >200 φαινολικά συστατικά (German J.B et al,2000). Έρευνες δείχνουν ότι το κόκκινο κρασί αναστέλλει την οξείδωση της LDL in vitro, και αυξάνει την αντιοξειδωτική ικανότητα του πλάσματος (Kerry N.L et al,1997, & Rotondo S. et al, 2000). Τα αντιοξειδωτικά που έχουν βρεθεί στο κόκκινο κρασί περιλαμβάνουν φαινολικά οξέα, φλαβονόλες, μονομερείς καταχίνες και πολυμερείς ανθοκυανιδίνες. Η κατεχίνη, μια φλαβαν-3-όλη, είναι ένα από τα πιο άφθονα φαινολικά συστατικά στο κόκκινο κρασί και βρίσκεται σε συγκεντρώσεις ως και 3000mg/L. Επίσης, το κόκκινο κρασί περιέχει περίπου 30mg/L φλαβονόλες (κερκετίνη και καεμπφερόλη) και 140 mg/L φαινολικά οξέα. Όλα αυτά τα φαινολικά συστατικά, συμπεριλαμβάνοντας τη ρεσβερατρόλη και το εκχύλισμα σταφυλιού, έχουν βρεθεί να έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες in vitro (Nardini M et al, 1995). Επίσης, υπάρχουν στοιχεία ότι τα φαινολικά συστατικά έχουν αντιθρομβωτική δράση σαν αποτέλεσμα της μείωσης της πιθανότητας συσσώρευσης των αιμοπεταλίων, τη μείωση της σύνθεσης προθρομβωτικών και προφλεγμονοδών μεσολαβητών και την ελάττωση της έκφρασης μορίων συγκόλλησης (Rotondo S. et al,2000). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού μπορεί να ρυθμίζουν τη παραγωγή οξειδίου του αζώτου από το αγγειακό

ενδοθήλιο, που έχει σαν αποτέλεσμα την αγγειακή χαλάρωση (Rotondo S. et al, 2000). Οι συγκεκριμένες επιδράσεις των πολυφαινολών δεν εξαρτώνται από το εάν η πηγή τους είναι το κρασί ή ο χυμός σταφυλλίου. Έχει βρεθεί ότι ο χυμός από κόκκινα σταφύλλια (7ml/Kg Σωματικού βάρους/μέρα για 14 μέρες) μείωσε τη συσσώρευση αιμοπεταλίων (από 58% σε 39%), αύξησε την απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου από τα αιμοπετάλια (από $3.5 \text{ pmol}/10^8$ σε $6.0 \text{ pmol}/10^8$ αιμοπετάλια) και μείωσε την παραγωγή υπεροξειδίων (από 30 σε 19U). Επομένως, η αναστολή της θρόμβωσης ήταν ανεξάρτητη από την κατανάλωση αλκοόλ. Το κακάο και η σοκολάτα είναι επίσης πλούσιες πηγές πολυφαινολικών συστατικών. Συγκεκριμένα, 41gr σοκολατούχου γάλατος περιέχουν το ίδιο ποσό φαινολών όσο και 140ml κόκκινου κρασιού. Τα κύρια φαινολικά συστατικά περιλαμβάνουν κερκετίνη, επικατεχίνη, προκυανιδίνη και την χρωστική του κακάο (η οποία επίσης βρίσκεται στο κόκκινο κρασί).

Το κακάο και η σοκολάτα έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Έχει βρεθεί, ότι η κατανάλωση σοκολάτας (80gr) έχει σαν αποτέλεσμα τη μείωση της οξείδωσης των προϊόντων του πλάσματος, καθώς επίσης και της οξείδωσης της LDL. Αναφέρεται ότι, οι πολυφαινόλες του κακάο αναστέλλουν την παραγωγή του υπεροξειδίου του υδρογόνου και του υπεροξειδικού ανιόντος στους ανθρώπους, πιθανώς αντιδρώντας με τις ενεργές ρίζες οξυγόνου (Sanbongi C. et al, 1997). Εκτός από τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες, έχει βρεθεί ότι οι πολυφαινόλες του κρασιού και της σοκολάτας αναστέλλουν τη δράση της κυκλοοξυγενάσης, συνεπώς μειώνουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων και τη πιθανότητα θρόμβωσης (Pace-Asciak C.R. et al, 1995). Φαίνεται λοιπόν, ότι η κατανάλωση κακάο καταστέλλει τη δράση των ενεργοποιημένων και μη ενεργοποιημένων αιμοπεταλίων. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι η σοκολάτα που είναι πλούσια σε προκυανιδίνη αυξάνει

την προστακυκλίνη του πλάσματος και μειώνει τα λευκοτριένια του πλάσματος, μεταβάλλοντας ευνοϊκά τη σύνθεση εικοσανοειδών.

Το πιο άφθονο φλαβονοειδές στη δίαιτα είναι η κερκετίνη και βρίσκεται σε φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, σπόρους και φλοιούς. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν μια προστατευτική δράση ενάντια στη στεφανιαία νόσο από την κατανάλωση τροφίμων που δίνουν 16 με 24mg/μέρα κερκετίνης. Η κερκετίνη αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων *in vitro* και μειώνει τη σύνθεση θρομβοξάνης *in vivo*. Όμως, υπάρχουν και κάποιες μελέτες που δεν ενισχύουν τα παραπάνω αποτελέσματα. Έχει βρεθεί, ότι αύξηση της συγκέντρωσης κερκετίνης στο πλάσμα κατά 23 φορές, δεν είχε κανένα ωφέλιμο αποτέλεσμα στα λιπίδια και τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος, τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, τη παραγωγή θρομβοξάνης B2 και την αρτηριακή πίεση. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν το ρόλο της κερκετίνης και άλλων φλαβονοειδών στη πρόληψη του καρκίνου. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει μια αντίστροφη σχέση ανάμεσα στη πρόσληψη φλαβονοειδών και του κινδύνου για συγκεκριμένους τύπους καρκίνου. Πολλά πειράματα *in vivo* και *in vitro* έχουν δείξει ότι τα φλαβονοειδή εμποδίζουν πολλά στάδια της καρκινογένεσης. Φαίνεται ότι αυτά τα φυτοχημικά έχουν αντιοξειδωτική δράση όπως και αντικαρκινογόνες ιδιότητες (Tham D.M et al, 1998, Yang C.S et al, 2001, & Birt DF, et al, 2001).

Τα φλαβονοειδή μπορούν να εξάγουν τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες με ποικίλους τρόπους. Μπορεί να συγκεντρώνουν ορισμένες ελεύθερες ρίζες, δρώντας ως αντιοξειδωτικά που σπάνε την αλυσίδα. Μπορεί να καταστέλλουν την υπεροξείδωση των λιπιδίων ανακυκλώνοντας άλλα αντιοξειδωτικά, όπως η α-τοκοφερόλη, δίνοντας ένα άτομο υδρογόνου στο μόριο της τοκοφερόλης. Επιπλέον, μερικά φλαβονοειδή μπορούν να αντιδρούν με προ-οξειδωτικά μεταλλικά

ιόντα, όπως του σιδήρου και του χαλκού, προλαμβάνοντας έτσι το σχηματισμό ελευθέρων ριζών από αυτά τα προοξειδωτικά ενώ διατηρούν και την ικανότητα τους να μαζεύουν ελεύθερες ρίζες. Η αντιοξειδωτική ικανότητα αυτών των φλαβονοειδών πιθανώς να ενέχεται στον προστατευτικό ρόλο που ασκούν ενάντια στην καρκινογένεση.

Τα φλαβονοειδή δρουν με πολλούς τρόπους πέρα από τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες για την αντιμετώπιση της καρκινογένεσης, προστατεύοντας το DNA από οξειδωτική καταστροφή, απενεργοποιώντας τα καρκινογόνα, αναστέλλοντας την έκφραση των γονιδίων και των ενζύμων που οδηγούν σε καρκινογένεση, όπως επίσης προκαλούν την αποτοξικοποίηση των ξένων σωμάτων (Tham D.M et al, 1998 & Yang C.S et al, 2001). Για παράδειγμα, πειραματικές μελέτες δείχνουν ότι η κερκετίνη μπορεί να αναστείλλει την έναρξη, τη δημιουργία και τον πολλαπλασιασμό των όγκων σε ζωικά μοντέλα.

1.5 Φαινολικές ενώσεις του ελαιόλαδου

Έχει βρεθεί ότι, το ελαιόλαδο μειώνει την οξείδωση της LDL σε μεταγευματική φάση παρά σε φάση νηστείας (Lee A. et al, 2000 & Vissers M.N. et al, 2001). Αυτό μπορεί να οφείλεται στη λιπαρή του σύνθεση η οποία αποτελείται κυρίως από μονοακόρεστα λιπαρά οξέα. Επίσης, η α -τοκοφερόλη μπορεί να συνεισφέρει στην αντιοξειδωτική δράση του ελαιόλαδου.

Ακόμα, η αντιοξειδωτική δράση του ελαιόλαδου μπορεί να είναι αποτέλεσμα των φαινολικών συστατικών του. Το παρθένο ελαιόλαδο έχει υψηλή περιεκτικότητα σε φαινολικά συστατικά τα οποία θεωρούνται ισχυρά αντιοξειδωτικά. Οι φαινόλες του ελαιόλαδου είναι

ένα πολύπλοκο μίγμα συστατικών που περιλαμβάνουν την 3,4-υδροξυφαινυλαιθανόλη (τυροσόλη), 4-υδροξυφαινυλοξικό οξύ, προτοκατεχικό οξύ, συριγγικό οξύ, βανιλικό οξύ, καφεϊκό οξύ και ρ-κουμαρικό οξύ. Η συγκέντρωση φαινολικών τμημάτων στο ελαιόλαδο εξαρτάται από την καλλιέργεια, το κλίμα και το βαθμό ωρίμανσης του καρπού· η μέση συγκέντρωση στο παρθένο ελαιόλαδο είναι 500ml/L. Απ' όλα τα φαινολικά συστατικά του ελαιόλαδου, το πιο σημαντικό φαίνεται να είναι η υδρόξυτυροσόλη. Βρίσκεται σε ελεύθερη μορφή και ως συστατικό σύνθετων μορίων (π.χ ολευροπαΐνη). Οι φαινόλες του ελαιόλαδου έχουν μεγαλύτερη αντιοξειδωτική ικανότητα απ' ότι άλλα φυτικά έλαια.

1.6 Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη είναι μια πολυφαινόλη (3,5,4'-τριυδροξυστιλβένιο), η οποία θεωρείται φυτοαλεξίνη που ανήκει σε μια κατηγορία ενώσεων που παράγονται όταν υπάρχει περιβαλλοντικό στρές ή παθογονική επίθεση (Jang M, et al, 1997). Βρίσκεται κυρίως στον φλοιό των σταφυλλιών και παράγεται σε άλλους φυτικούς καρπούς, συμπεριλαμβάνοντας τα φυστίκια. Το κόκκινο κρασί είναι μια πλούσια πηγή πεσβερατρόλης και θεωρείται ότι έχει καρδιοπροστατευτική δράση σε συνδυασμό με μέτρια κατανάλωση κρασιού. Έχει βρεθεί ότι η ρεσβερατρόλη αναστέλλει την οξείδωση της LDL in vitro και τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων καθώς επίσης και τη σύνθεση εικοσανοειδών (Pace-Asciak C.R. et al, 1995). Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη αναστέλλει τον πρωτεϊνικό ιστικό παράγοντα ο οποίος προκαλεί το σχηματισμό θρόμβου. Τα στοιχεία δείχνουν ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου με πολλούς μηχανισμούς. Η ρεσβερατρόλη προλαμβάνει τις αρρυθμίες και

τη θνησιμότητα σε ποντίκια, λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης και της ικανότητας να αυξάνει την απελευθέρωση οξειδίου του αζώτου (Hung L.M. et al, 2000).

Η ρεσβερατρόλη λειτουργεί και ως χημειοπροστατευτικός παράγοντας. Έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την ριβονουκλεοτιδική ρεδουκτάση και συγκεκριμένα άλλα κυτταρικά γεγονότα που σχετίζονται με την έναρξη και ανάπτυξη καρκινογένεσης. Αναφέρεται ότι, η χορήγηση 25μmol ρεσβερατρόλης μειώνει τον αριθμό όγκων του δέρματος σε ποντίκια κατά 98% και μειώνει τον αριθμό ποντικών με όγκους κατά 88%. Η ρεσβερατρόλη δρά, με ένα δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ως αντιοξειδωτικό και ως αντικαρκινογόνο (Lu R, et al, 1999).

Η ρεσβερατρόλη έχει χαρακτηριστεί και ως φυτοοιστρογόνο, λόγω ότι σε μικρές συγκεντρώσεις συμπεριφέρεται ως μερικός ανταγωνιστής του οιστρογονικού υποδοχέα, ενώ σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις και παρουσία της 17β-εστραδιόλης (E_2) ανταγωνίζεται την ενεργοποίηση της αύξησης από την E_2 . Ο μεταβολισμός της ρεσβερατρόλης δεν είναι ξεκάθαρος, όμως η κατανάλωση 2 ποτηριών κόκκινου κρασιού πιστεύεται ότι μπορεί να ανεβάσει τα επίπεδα ρεσβερατρόλης στο πλάσμα σε τέτοιο επίπεδο, όπου έχουν παρατηρηθεί τα συγκεκριμένα φαρμακευτικά αποτελέσματα.

1.7 Λυκοπένιο

Το λυκοπένιο είναι ένα άκυκλο καροτενοειδές που βρίσκεται κυρίως στις ντομάτες και προϊόντα ντομάτας. Μικρότερες πηγές περιλαμβάνουν τα βερίκοκα, το γκρέιπφρουτ, το καρπούζι και η παπάγια. Τα επίπεδα του λυκοπένιου στις ντομάτες διαφέρουν ανάλογα με την ποικιλία και το στάδιο ωρίμανσης. Η βιοδιαθεσιμότητα ενισχύεται από το μαγείρεμα και κυρίως με την παρουσία λίπους.

Υπάρχουν στοιχεία ότι το λυκοπένιο μπορεί να έχει προστατευτική δράση απέναντι στη στεφανιαία καρδιακή νόσο. Έχει βρεθεί ότι η διαιτητική πρόσληψη λυκοπενίου μειώνει τα επίπεδα της LDL χοληστερόλης κατά 14% πιθανώς λόγω της αναστολής της σύνθεσης χοληστερόλης και της αύξησης της αποσύνθεσης της LDL. Επιπλέον, το λυκοπένιο έχει κάποια δράση στη μείωση της LDL in vitro. Ακόμα, έχει βρεθεί ότι η πρόσληψη λυκοπενίου, όπως έχει μετρηθεί από συγκεντρώσεις στο λιπώδη ιστό, μπορεί να σχετίζεται με μείωση της πάχυνσης του εσωτερικού τοιχώματος και του κινδύνου εμφράγματος του μυοκαρδίου.

Επιδημιολογικά στοιχεία επίσης δείχνουν ότι η κατανάλωση λυκοπενίου μπορεί να προλαμβάνει από διάφορες μορφές καρκίνου, συμπεριλαμβάνοντας τον καρκίνο του προστάτη, του αυχένα, του φάρυγγα και οισοφάγου, του στομάχου, της χοληδόχου κύστης και του παχέος εντέρου (Giovannucci E, 1999).

Οι μηχανισμοί αντικαρκινογένεσης του λυκοπενίου δεν είναι σαφείς, αλλά φαίνεται ότι παίζουν κάποιο ρόλο οι αντιοξειδωτικές του ιδιότητες, αφού το οξειδωτικό στρές σχετίζεται με καρκινογένεση. Φαίνεται ότι μπορεί να αντιμετωπίσει την οξειδωτική καταστροφή των γονιδίων, του DNA και των λιποπρωτεϊνών. Επιπλέον, το λυκοπένιο φαίνεται ότι είναι πιο ισχυρός αναστολέας από τα α- ή β-καροτένια, στην παρεμπόδιση της ανάπτυξης όγκων σε κυτταροκαλλιέργιες και ζωικά μοντέλα.

1.8 Οργανοθεϊικά συστατικά

Πολλές από τις έρευνες που έχουν γίνει πάνω στην πρόληψη της στεφανιαίας νόσου, δείχνουν το ρόλο του ελαίου του σκόρδου και του ίδιου του σκόρδου στην εξάλειψη πολλών από τους παράγοντες κινδύνου. Η κατανάλωση σκόρδου και του ελαίου του φαίνεται ότι μειώνει την ολική και LDL χοληστερόλη και τα επίπεδα τριγλυκεριδίων. Η κατανάλωση 0.5 ή 1 σκελίδας σκόρδου την ημέρα μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης περίπου 10%. Οι μηχανισμοί που εξηγούν αυτά τα αποτελέσματα του σκόρδου περιλαμβάνουν την ελάττωση της σύνθεσης χοληστερόλης και λιπαρών οξέων και της απορρόφησης χοληστερόλης. Όμως, υπάρχουν και στοιχεία που δείχνουν ότι η σκόνη σκόρδου δεν μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης (Isaacsohn J.L et al, 1998), το οποίο μπορεί να οφείλεται είτε στην απώλεια των ενεργών συστατικών κατά την επεξεργασία ή την αναστολή της απελευθέρωσης των ενεργών συστατικών του σκόρδου. Ο σχηματισμός αυτών των ενεργών συστατικών επηρεάζεται από τη σύνθλιψη του σκόρδου, τη διάρκεια της αποξήρανσης, τη θερμοκρασία στην οποία το σκόρδο ξηραίνεται και την υγρασία. Τα εκχυλίσματα του σκόρδου επίσης έχουν αντιθρομβωτικά αποτελέσματα και μέτρια επίδραση στη μείωση της αρτηριακής πίεσης (5.5% μείωση της συστολικής πίεσης και ελαφρά μείωση της διαστολικής πίεσης). Επίσης, φαίνεται ότι εκχυλίσματα σκόρδου από μεγάλο χρονικό διάστημα που περιέχουν υδατοδιαλυτά και λιποδιαλυτά συστατικά, έχουν αντιοξειδωτικές ικανότητες. Αυτά τα εκχυλίσματα είναι αποτέλεσμα παρατεταμένης εκχύλισης φρέσκου σκόρδου σε θερμοκρασία δωματίου, και περιέχουν παράγωγα allyl αμινοξέων, λιποδιαλυτά allyl σουλφίδια, φλαβονοειδή και σαπωνίνες. Τα υδατοδιαλυτά οργανοθευικά συστατικά, S-allylκυστεΐνη και S-allylμερκαπτοκυστεΐνη, πιθανώς έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες.

Επιπρόσθετα, και το εκχύλισμα σκόρδου από μεγάλο χρονικό διάστημα περιέχει λιποδιαλυτά συστατικά που έχουν αντιοξειδωτικές ικανότητες. Αυτά περιλαμβάνουν diallyl σουλφίδιο, triallyl σουλφίδιο, diallyl δισουλφίδιο, diallyl πολυσουλφίδια και άλλα. Έχουν βρεθεί όμως πολλές παρεκκλίσεις στις διάφορες μελέτες, πιθανώς λόγω της διαφορετικής διάρκειας της αγωγής με σκόρδο, της ολικής ποσότητας σκόρδου που καταναλώθηκε και την έλλειψη σταθερής σύστασης κατά την προετοιμασία του σκόρδου (Agarwal K.C.,1996).

Μελέτες σε ζώα και κυτταροκαλλιέργιες έχουν δείξει ότι το σκόρδο μπορεί να αναστέλλει την ογκογένεση. Όμως, δεν υπάρχουν αρκετά επιδημιολογικά στοιχεία που να αποδεικνύουν ισχυρά ότι το σκόρδο προλαμβάνει από τον καρκίνο.

Το diallyl disulfide και το diallyl sulfide φαίνεται ότι είναι εκείνα τα βιοενεργά συστατικά του σκόρδου που εξάγουν τα αντικαρκινογενετικά αποτελέσματα (Fukushima S. et al, 1997). Αυτά τα συστατικά ενεργοποιούν τη δράση της γλουταθειονικής S-τρανσφεράσης στο ήπαρ. Αυτή η τρανσφεράση δεσμεύεται και αποτοξικοποιεί τα πιθανά καρκινογόνα. Η αλισίνη είναι το κυριότερο συστατικό του σκόρδου και έχειδειχθεί ότι αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού, του ενδομητρίου και του παχέος εντέρου. Επίσης, η αλισίνη του σκόρδου έχειδειχθεί ότι προστατεύει από τις μολύνσεις του *Helicobacter pylori* (Heber D, 2004). Τα οργανοθειικά συστατικά που εξάγονται από το σκόρδο λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά μαζεύοντας τις ελεύθερες ρίζες και αναστέλλοντας την οξείδωση των λιπιδίων. Το diallyl sulfide πιθανώς λειτουργεί με την καταστολή της εμφάνισης όγκων στη φάση της καρκινογένεσης μειώνοντας το σχηματισμό πολυαμίνης μέσω της αναστολής της αποκαρβοξυθλάσης της ορνιθίνης και πιθανώς ενεργοποιώντας την επιδιόρθωση του DNA. Όμως, έχουν βρεθεί αντίθετα αποτελέσματα για

το σκόρδο, ότι το diallyl sulfide ενισχύει παρά αναστέλλει την καρκινογένεση του ήπατος. Ένας επιπρόσθετος πιθανός μηχανισμός με τον οποίο το σκόρδο μπορεί να καταστείλει την καρκινογένεση είναι μέσω της παρεμπόδισης του σχηματισμού νιτροζαμίνης. Παρόλο που οι περισσότερες μελέτες δείχνουν τη χημειοπροστατευτική δράση του σκόρδου, χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να διευκρινιστεί ο ρόλος του στην πρόληψη του καρκίνου.

1.9 Φυτικές στερόλες και βιοενεργά συστατικά

Οι φυτοστερόλες είναι φυσικές φυτικές στερόλες που βρίσκονται σε μη σαπωνοποιήσιμα τμήματα των φυτικών ελαίων. Δομικά οι φυτικές στερόλες μοιάζουν με τη χοληστερόλη εκτός από το ότι πάντα υπάρχει κάποιος υποκαταστάτης στη θέση C14. Δεν συντίθενται από τους ανθρώπους, δύσκολα απορροφώνται και εκκρίνονται ταχύτερα από το ήπαρ απ' ότι η χοληστερόλη, γεγονός που εξηγεί τη μικρή παρουσία τους στους ανθρώπινους ιστούς (Ling W.H. et al, 1995). Οι κύριες φυτικές στερόλες στη δίαιτα είναι η σιτοστερόλη, η στιγμαστερόλη και η καμπεστερόλη. Η τυπική κατανάλωση φυτικών στερολών είναι περίπου 200 με 400mg/ μέρα. Η πιο άφθονη φυτική στερόλη στις Δυτικές δίαιτες είναι η β-σιτοστερόλη.

Έχει βρεθεί ότι η σιτοστερόλη ή μίγματα φυτικών στερολών (περίπου 1gr/ μέρα) μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης ορού στους ανθρώπους περίπου κατά 10%. Η σιταστανόλη (μια 5-α κορεσμένη σιτοστερόλη) φαίνεται ότι είναι πιο ικανή από τη σιτοστερόλη στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης και των επιπέδων τριγλυκεριδίων ορού. Έχει ερευνηθεί η επίδραση των εστέρων σιταστανόλης και σιτοστερόλης από διαφορετικές φυτικές πηγές. Ειδικές μαργαρίνες

είναι η κυριότερη πηγή φυτικών στερολών/ στανολών. Τα φυτικά μίγματα στερολών εξάγονται από διάφορες ελαιούχες πηγές, συμπεριλαμβάνοντας το έλαιο πεύκου, το σογιέλαιο, το ριζέλαιο και φυστικέλαιο. Η μαργαρίνη Benecol (Raisio Inc, Raisio, Φιλανδία) αποτελείται από εστέρες στανολών που προέρχονται από το πευκέλαιο. Η μαργαρίνη Take Control (Lipton, Unilever Bestfoods, Englewood Cliffs, NJ) περιέχει εστέρες στερολών από τη σόγια. Η χορήγηση μαργαρινών που περιέχουν εστέρες στερολών και στανολών και δίνουν 2 ή 3γρ/ μέρα στανολών είτε στην ελεύθερη είτε στην εστεροποιημένη μορφή μειώνουν κατά 10% περίπου την ολική χοληστερόλη και κατά 14% περίπου την LDL ενώ δεν έχουν καμία επίδραση στα επίπεδα της HDL και των τριγλυκεριδίων (Gylling H. et al, 1994 & Miettinen T.A et al, 1995). Τα υποχοληστερολαιμικά αποτελέσματα παρατηρήθηκαν σε μεγάλες έρευνες (για 1 χρόνο) ή σε μικρότερες, σε άτομα που έπασχαν από μέτρια υπερχοληστερολαιμία.

Η μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης οφείλεται στη μείωση της απορρόφησης της χοληστερόλης, στη μεταβολή των ενζύμων που εμπλέκονται στο μεταβολισμό και την απέκκριση της χοληστερόλης. Μια πιθανή παρενέργεια που σχετίζεται με την κατανάλωση εστέρων στανολών είναι η δοσοεξαρτώμενη μείωση στα επίπεδα καροτενοειδών του πλάσματος λόγω της μείωσης της απορρόφησης των καροτενοειδών ή λόγω άλλων μη αναγνωρίσιμων μηχανισμών.

Υπάρχουν κάποια στοιχεία ότι οι στερόλες που βρίσκονται στα μη σαπωνοποιήσιμα τμήματα του ριζέλαιου μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο πλάσμα και οι τοκοτριενόλες, μια ομάδα φυτοστερολών που βρίσκονται στο ριζέλαιο, μπορεί να έχουν σημαντικές αντιοξειδωτικές ικανότητες. Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να εκτιμηθούν σωστά οι επιδράσεις των φυτικών στερολών του ριζέλαιου στη μείωση του κινδύνου για στεφανιαία καρδιακή νόσο.

1.10 Β-γλυκάνη, ψύλλιο και πηκτίνη

Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι οι φυτικές ίνες προστατεύουν από τη στεφανιαία νόσο. Η πρόσληψη φυτικών ινών έχει σχετιστεί με μείωση του κινδύνου για ΣΚΝ και της θνησιμότητας. Συγκεκριμένα, μια αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών κατά 10γρ/ μέρα συνδυάζεται με μείωση στα καρδιαγγειακά επεισόδια κατά 20% (Wolk A. et al, 1999). Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι μόνο οι φυτικές ίνες των δημητριακών συνδυάζονται ισχυρά με μείωση του κινδύνου για ΣΚΝ. Αντίθετα, έχει αναφερθεί ότι οι φυτικές ίνες των δημητριακών που εξάγονται από επεξεργασμένα προϊόντα δημητριακών δεν έχουν καρδιοπροστατευτική δράση.

Η β-γλυκάνη, το ψύλλιο και η πηκτίνη είναι διαλυτές φυτικές που φαίνεται να μειώνουν τα επίπεδα της ολικής και LDL χοληστερόλης. Η β-γλυκάνη βρίσκεται στη βρώμη, το κριθάρι και τη μαγιά. Η πηκτίνη βρίσκεται στα φρούτα και τα λαχανικά και το ψύλλιο προέρχεται από τη φλούδα του καρπού ψύλλιο, ενώ τελευταία προστίθεται σε ορισμένα τρόφιμα, συμπεριλαμβάνοντας τα δημητριακά. Δυο μερίδες βρώμης που περιέχουν περίπου 2.6γρ διαλυτών φυτικών ινών προκαλεί 2% με 3% μείωση στη χοληστερόλη πέρα από τη μείωση που επιτυγχάνεται με ειδική δίαιτα για μείωση της χοληστερόλης (Liu S. et al, 2000). Έρευνες δείχνουν ότι πρόσληψη περίπου 10γρ/ μέρα ψύλλιου μειώνει την ολική χοληστερόλη κατά 4% και την LDL κατά 7%. Μια άλλη διαιτητική ίνα, το κόμμι λιναρόσπορου μπορεί να μειώνει την LDL κατά 7% με 8% όταν η πρόσληψη του είναι 5 με 6 γρ τη μέρα. Οι ικανότητες της β-γλυκάνης, του ψύλλιου και της πηκτίνης στη μείωση της χοληστερόλης είναι συγκρίσιμες. Λόγω ότι οι διάφορες διαιτητικές πηγές περιέχουν ποικίλα ποσά αυτών των ινών, η συγκεκριμένη

επίδραση στη χοληστερόλη εξαρτάται από την ποσότητα των διαλυτών ινών που καταναλώνονται.

Επιπρόσθετα, η υψηλή πρόσληψη φυτικών ινών προλαμβάνει από την υπερτριγλυκεριδαιμική απόκριση στην υψηλή πρόσληψη υδατανθράκων από τη δίαιτα. Αναφέρεται ότι, η αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης φυτικών ινών από 10 σε 22γρ/ 1.000 θερμίδες σχετίζεται με 10% μείωση στα επίπεδα τριγλυκεριδίων ορού νηστείας (Chandalia M. et al, 2000). Επομένως, οι φυτικές ίνες μπορούν να μειώσουν το κίνδυνο καρδιακής νόσου κατά πολλούς τρόπους.

1.11 Τσάι

Το τσάι είναι μια πλούσια πηγή πολυφαινόλων (κατεχίνες, φλαβονοειδή) και μπορεί να έχει καρδιοπροστατευτική δράση μειώνοντας την οξείδωση της LDL. Όμως, τα επιδημιολογικά στοιχεία, για τη συσχέτιση ανάμεσα στη τακτική κατανάλωση τσαγιού και στεφανιαίας καρδιακής νόσου είναι διφορούμενα (Riemersma R.A. et al, 2001). Μερικές προοπτικές επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν μια σαφή προστατευτική δράση των φλαβονολών, ενώ αντίθετα σε κάποια έρευνα βρέθηκε ότι οι φλαβονόλες(κυρίως από το τσάι) αύξησαν τον κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο. Αναφέρεται ότι, η κατανάλωση > 1 φλυτζανιού μαύρου τσαγιού/ μέρα συνδυάστηκε με μια 50% μείωση στον κίνδυνο καρδιακής προσβολής (Sasazuki S. et al, 2000). Επιπλέον, η κατανάλωση πράσινου τσαγιού μειώνει την στεφανιαία αθηροσκλήρωση στους άνδρες αλλά όχι στις γυναίκες. Έχει βρεθεί ότι οι πολυφαινόλες του τσαγιού αναστέλλουν την οξείδωση των λιπιδίων της LDL (Riemersma R.A. et al, 2001, Yang T.T. et al, 2000, & Miura Y. et al, 2000). Όμως, δεν έχει παρατηρηθεί το ίδιο από άλλους ερευνητές. Υπάρχουν στοιχεία ότι η κατανάλωση πράσινου και μαύρου

τσαγιού μπορεί να μειώσει τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων αλλά φαίνεται να μην έχει επίδραση στην αιμόσταση.

Δεν είναι σαφές εάν το τσάι έχει χημειοπροστατευτική δράση. Σε μια προοπτική έρευνα σε Ιάπωνες έχει παρατηρηθεί ότι άτομα που κατανάλωναν >10 φλυτζάνια πράσινου τσαγιού τη μέρα καθυστέρησαν την εμφάνιση καρκίνου κατά 8.7 χρόνια σε γυναίκες και κατά 3 χρόνια στους άνδρες σε σύγκριση με άτομα που κατανάλωναν <3 φλυτζάνια τη μέρα (Fujiki H. et al, 1998 , & Sasazuki S, 2001). Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου για ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα, του εντέρου και του ήπατος. Παρομοίως έχει βρεθεί ότι, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κατανάλωναν > 2 φλυτζάνια τσαγιού (κυρίως μαύρου τσαγιού) είχαν μια ελαφριά μείωση του κινδύνου για όλες τις μορφές καρκίνου απ' ότι οι γυναίκες που δεν κατανάλωναν ποτέ ή κατανάλωναν σπάνια τσάι. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη δεν παρατηρήθηκε καμία προστατευτική σχέση ανάμεσα στη κατανάλωση τσαγιού και στο καρκίνο (Nagano J. et al, 2001). Οι κύριες πολυφαινόλες στο πράσινο τσάι (35 με 52%) είναι οι κατεχίνες και οι φλαβονόλες, που περιλαμβάνουν την επικατεχίνη, την επιγαλοκατεχίνη, την επικατεχίνη-3-gallate και την επιγαλοκατεχίνη-3-gallate. Επιπρόσθετα, το τσάι περιέχει μικρότερες συγκεντρώσεις κερκετίνης και theaflavins (μαύρο τσάι). Οι thearubigens είναι το κύριο τμήμα των πολυφαινολών του μαύρου τσαγιού και αναλογούν για >20% των στερεών του αφεψήματος τσαγιού. Ανθρώπινες μελέτες δείχνουν ότι αυτές οι πολυφαινόλες και κυρίως η επιγαλοκατεχίνη-3-gallate προστατεύουν ενάντια στην καρκινογένεση. Σε ζώα, το πράσινο τσάι αύξησε σημαντικά τη δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών και των αποτοξικοποιητικών ενζύμων της γλουταθειονικής-S-τρανσφοράσης και της καταλάσης στους πνεύμονες, το ήπαρ και το λεπτό έντερο. Η τοπική χορήγηση της επιγαλοκατεχίνης-3-gallate, μετά

από υπεριώδη ακτινοβολία, μείωσε σημαντικά την εμφάνιση όγκων σε ποντίκια.

1.12 Ισοθειοκυανικά

Τα ισοθειοκυανικά βρίσκονται σε μια ποικιλία λαχανικών το μπρόκολο, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το λάχανο και το κουνουπίδι και απελευθερώνονται με τη μάσηση. Μερικές φυσικές μορφές αυτών των φυτοχημικών περιλαμβάνουν το φαιναιθύλ ισοθειοκυανικό, το βενζυλ ισοθειοκυανικό και σουλφοραφάνες. Αυτά τα συστατικά έχουν αποκτήσει αρκετό ενδιαφέρον λόγω της χημειοπροστατευτικής τους ικανότητας σε ζώα και ανθρώπινες κυτταροκαλλιέργειες. Το α-ναπθυλ, το β-ναπθυλ, το 2-φαιναιθυλ ισοθειοκυανικό, το βενζυλ ισοθειοκυανικό και άλλα ισοθειοκυανικά φαίνεται ότι προστατεύουν ενάντια στην ογκογένεση στον πνεύμονα, στο στήθος, το ήπαρ, τον οισοφάγο και το στομάχι (Gandini S. et al, 2000, & Smith-Warner S.A. et al, 2001, & Michels K.B. et al, 2000). Τα ισοθειοκυανικά και κυρίως το 2-φαιναιθυλ ισοθειοκυανικό συστήνεται ως χημειοπροστατευτική στρατηγική για τη μείωση του καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές. Παρατηρήθηκε ότι η αντικαρκινογόνος δραστηριότητα κυρίως συμβαίνει πριν ή κατά τη διάρκεια της χορήγησης καρκινογόνων αλλά όχι μετά.

Τα συγκεκριμένα αποτελέσματα των ισοθειοκυανικών εξαρτώνται από τις πειραματικές συνθήκες, τη μορφή των ισοθειοκυανικών, την αγωγή και τον ιστό στόχο. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η διαθεσιμότητα των ισοθειοκυανικών μειώνεται σημαντικά κατά το μαγείρεμα λόγω της απενεργοποίησης της μυροσινάσης (Hecht S.S, 2000). Η αντικαρκινική

ιδιότητα των συγκεκριμένων λαχανικών χρειάζεται περισσότερη έρευνα διότι στις περισσότερες έρευνες καταναλώθηκαν μαγειρεμένα.

1.13 Μονοτερπένια

Τα μονοτερπένια είναι φυσικά ισοπρενοειδή και βρίσκονται στα απαραίτητα λιπαρά των εσπεριδοειδών φρούτων, των κερασιών, του δυόσμου και των βοτάνων. Το D-λεμονένιο αποτελεί το 90% με 95% του ελαίου του πορτοκαλιού και είναι το επικρατέστερο αρωματικό σε πολλά τρόφιμα και ποτά. Τα μονοτερπένια και το λεμονένιο έχουν δείξει ότι επιδρούν στη πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου.

Αναφέρεται ότι , τα μονοτερπένια μειώνουν την επίπτωση όγκων από χημικούς παράγοντες στο δέρμα, το ήπαρ, τον πνεύμονα, το στήθος και το στομάχι ποντικών. Όμως, υπάρχει μια μελέτη που δεν δείχνει καμία προστατευτική δράση αλλά μάλλον την ενίσχυση της δημιουργίας όγκων παρόμοια με τη δράση της φαινοβαρβιτόλης (Low-Baselli A. et al, 2000).

1.14 Φυτοοιστρογόνα

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μια ομάδα ουσιών που προέρχονται από τα φυτά και μοιάζουν δομικά και λειτουργικά με την οιστραδιόλη. Περιλαμβάνουν τις ισοφλαβόνες, κουμεστάνες και λιγνίνες. Η πρωτεΐνη της σόγιας είναι πλούσια πηγή σε ισοφλαβόνες, για τις οποίες υπάρχουν ενδείξεις ότι προστατεύουν από το καρκίνο του στήθους και του προστάτη και από περιστατικά καρδιαγγειακών νοσημάτων (Bhathena SJ, 2002).

Παρακάτω φαίνονται οι δομές της διατζεΐνης, γενιστεΐνης και γλυκιτεΐνης που ανήκουν στην κατηγορία των ισοφλαβονών. (σχήμα 1)

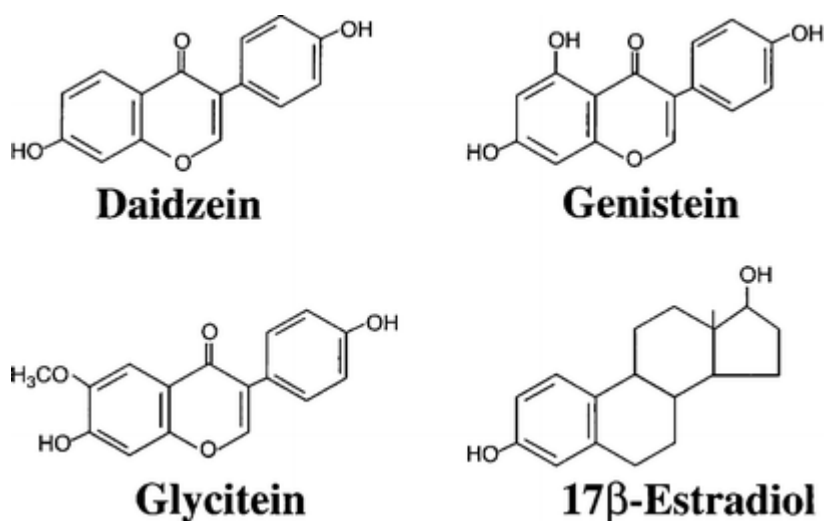


Fig. 1. Structures of isoflavones and estradiol. Chemical structures of 17^β-estradiol (E₂) and different isoflavones (genistein, daidzein, and glycitein) are shown

1.15 Άλλα λειτουργικά τρόφιμα

Τα λειτουργικά τρόφιμα περα από τα νέα τρόφιμα που σχεδιάστηκαν με τρόπο ώστε να ενδυναμώνουν την υγεία, περιλαμβάνουν και ορισμένα παραδοσιακά τρόφιμα για τα οποία έχει βρεθεί με πρόσφατες έρευνες ότι έχουν επιπλέον ιδιότητες στην υγεία. Ένα τέτοιο τρόφιμα είναι το αυγό το οποίο παραδοσιακά δεν θεωρούνταν ως λειτουργικό τρόφιμο, κυρίως λόγω της υπόθεσης ότι έχει αρνητική επίδραση στα επίπεδα χοληστερόλης ορού. Όμως, είναι πλέον γνωστό ότι υπάρχει μικρή συσχέτιση ανάμεσα στη διαιτητική χοληστερόλη και στα επίπεδα της στο αίμα (Hasler CM, 2000). Επιπλέον έρευνες έχουν δείξει ότι άτομα που καταναλώνουν πάνω από 4 αυγά την εβδομάδα είχαν σημαντική μείωση στη μέση χοληστερόλη ορού απ' αυτούς που έτρωγαν ένα ή λιγότερα αυγά την εβδομάδα. Έτσι η ευρέως αποδεκτή συνιστώμενη πρόσληψη για κατανάλωση μέχρι 3 αυγών την εβδομάδα ίσως θα

πρέπει να αναθεωρηθεί. Ακόμα τα αυγά είναι μια εξαιρετική, φθηνή και με λίγες θερμίδες πηγή υψηλής ποιότητας πρωτεΐνη και πολλών σημαντικών συστατικών όπως ριβοφλαβίνης (15% RDA), σελήνιο (17% RDA) και βιταμίνης K (31% RDA). Επιπλέον ένα αυγό περιέχει περίπου 2000mg χολίνης, ένα συστατικό για το οποίο έχει καθιερωθεί συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη το 1998 από το National Academy of Science. Η χολίνη θεωρείται ότι έχει ευεργετικά οφέλη στη γνωστική λειτουργία (Blusztajn JK, 1998), κυρίως όταν είναι παρούσα στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου. Ακόμα τα αυγά είναι καλή πηγή λουτεΐνης και ζεαξανθίνης, με ένα κρόκο αυγού να δίνει 200 με 300μg αυτών των αντιοξειδωτικών καροτενοειδών (Handelman GJ, et al, 1999), τα οποία έχουν συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο για age-related macular degeneration, που είναι η κύρια αιτία για μη αντιστρέψιμη τύφλωση στις Ηνωμένες Πολιτείες (Brown L, et al, 1999, Chasen-Taber L, et al, 1999).

2.0 Προβιοτικά, πρεβιοτικά, συμβιωτικά

Προβιοτικά χαρακτηρίζονται οι απλές ή μικτές καλλιέργειες ζωντανών μικροοργανισμών οι οποίες όταν εισέρχονται σε ζώα ή ανθρώπους επιδρούν ευεργετικά στον ξενιστή βελτιώνοντας τις ιδιότητες της ενδογενούς μικροχλωρίδας (Stanton C, et al, 2000). Τα προβιοτικά περιορίζονται σε προϊόντα τα οποία 1) περιέχουν ζωντανούς μικροοργανισμούς (π.χ ψυγμένα-αποξηραμένα κύτταρα ή σε φρέσκα ή προϊόντα ζύμωσης). 2) προάγουν την υγεία και ευημερία των ανθρώπων ή ζώων (συμπεριλαμβανομένης της προαγωγής της ανάπτυξης των ζώων) και 3) μπορούν να επηρεάσουν όλες τις βλεννογόνιες επιφάνειες του ξενιστή, συμπεριλαμβάνοντας το στόμα και το γαστρεντερικό σωλήνα (π.χ όταν εναποτίθεται σε τρόφιμα, ή σε

μορφή χαπιού ή κάψουλας), τον ανώτερο αναπνευστικό σωλήνα (π.χ σε μορφή αεροζόλ) ή το ουρογεννητικό σύστημα (με τοπική εφαρμογή).

Τα προβιοτικά χρησιμοποιούνται σε γαλακτοκομικά προϊόντα ζύμωσης όπως το γιαούρτι, ενώ στο μέλλον μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε λαχανικά και κρέατα από ζύμωση.

Τα κυριότερα προβιοτικά γένη περιλαμβάνουν τα *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* και *Enterococcus* με αντιπροσωπευτικά είδη τα *Lactobacillus acidophilus*, *L.johnsonii*, *L.casei*, *L.gasseri*, *L.plantarum*, *L.rhamnosus*, *Bifidobacterium longum*, *B.breve*, *B.bifidum*, *B.infantis*, *Enterococcus faecalis* και *Enterococcus faecium* (Kaur IP, et al, 2002).

Στην Ιαπωνία έχει οριστεί από τον Fermented Milks and Lactic Acid Bacteria Beverages Association ότι για θεωρηθεί ένα προϊόν ως προβιοτικό θα πρέπει να περιέχει $\geq 1 \times 10^7$ βιώσιμα μπιφιντοβακτήρια /g ή ml προϊόντος. Όμως η ελάχιστη δόση που απαιτείται για να είναι αποτελεσματική μπορεί να εξαρτάται από τη μορφή του τροφίμου στο οποίο εισάγεται το προβιοτικό και πιθανόν από το γένος του προβιοτικού. Όταν ένα προβιοτικό χορηγείται από του στόματος έχει να αντιμετωπίσει πλήθος φυσικών και χημικών εμποδίων όπως είναι το γαστρικό υγρό και τα χολικά οξέα. Έτσι, μόνο ένα μικρό ποσοστό των προβιοτικών μικροοργανισμών φτάνουν τελικά και εγκαθίστανται στο κόλον. Όταν τελικά το προβιοτικό προσκολληθεί στο εντερικό επιθήλιο θα πρέπει να ανταγωνιστεί για θρεπτικές ουσίες και οικολογικές θέσεις αποικισμού με την ήδη υπάρχουσα μικροχλωρίδα που αποτελείται από πολλές εκατοντάδες βακτηριακά είδη. Η ζυμωτική ικανότητα του παχέως εντέρου μπορεί να τροποποιηθεί μετά την πρόσληψη προβιοτικών και η πρόσληψη βακτηρίων του γαλακτικού οξέος θα αυξήσει τον αριθμό των λακτοβακίλλων ή μπιφιντοβακτηρίων που ανιχνεύονται στα ανθρώπινα κόπρανα. Επιπλέον έχει δειχθεί ότι μετά τη διακοπή του προϊόντος που περιέχει τα προβιοτικά, τα προστιθέμενα

βακτήρια γρήγορα απομακρύνονται από το κόλον (Kaur IP, et al, 2002).

-Ανασυνδυασμένα προβιοτικά-σουλμίνη.

Έχει σχεδιαστεί μια νέα τάξη προβιοτικών που στηρίζεται σε ανασυνδυασμένα γένη βακτηρίων προκειμένου να παραχθούν προκαθορισμένες θεραπευτικές πρωτεΐνες. Οι βιολογικές ιδιότητες του *Bacillus subtilis* 2335 έχουν μεταβληθεί από το πλασμίδιο που κωδικοποιεί τη σύνθεση της ανθρώπινης ιντερφερόνης άλφα-2. το ανασυνδυασμένο γένος βρέθηκε να διατηρεί την υψηλή ανταγωνιστική δράση της πατρικής καλλιέργειας (βιοσπορίνη) και να εμφανίζει σημαντικές αντιϊικές ιδιότητες λόγω της σύνθεσης ιντερφερόνης. Χρησιμοποιώντας αυτό το γένος σχεδιάστηκε ένα νέο προβιοτικό που κατέχει αντιβακτηριακές και αντιϊικές ιδιότητες. Κλινικές και βακτηριολογικές έρευνες κατά τη χορήγηση και μετά το τέλος της αγωγής της χορήγησης από του στόματος σουλμίνης έδειξαν ότι είναι αβλαβής με καμία σχεδόν παρενέργεια της σουλμίνης. Μαζί η βιοσπορίνη και η σουλμίνη έχουν αποδειχθεί ασφαλείς όταν εισήχθησαν ενδοφλεβίως και ενδοπεριτοναϊκά σε ζώα σε δόση 5×10^9 κύτταρα ανά 0.5ml φυσιολογικού ορού.

Η σουλμίνη έχει ερευνηθεί για την ικανότητα της να αυξάνει την αποτελεσματικότητα της αντί-καρκινικής θεραπείας με κύκλοφωσφαμίδιο. Η συνδυασμένη θεραπεία είχε ως αποτέλεσμα σημαντικά μεγαλύτερη αναστολή της πρόωρης ανάπτυξης όγκων και μεταστατικής διασποράς, σε σύγκριση με τη θεραπεία με κυκλοφωσφαμίδιο από μόνη της. Η κυτοστατική δράση των περιτοναϊκών μακροφάγων στα ποντίκια ήταν μεγαλύτερη όταν θεραπεύτηκαν με σουλμίνη. Θεωρείται ότι η χημειοευαίσθητη και αντικαρκινική δράση της σουλμίνης οφείλεται στην ικανότητα της να προκαλεί τη παραγωγή ενδογενούς ιντερφερόνης. Επιπλέον, η

εφαρμογή των μεθόδων της γενετικής μηχανικής μπορεί να βοηθήσουν στο σχεδιασμό μιας νέας γενιάς προβιοτικών με προβλεπόμενες βιολογικές ιδιότητες (Kaur IP, 2002).

Ο όρος πρεβιοτικό χρησιμοποιήθηκε από τους Gibson και Roberfroid (1995) που άλλαξαν το πρόθεμα 'pro' για 'pre' που σημαίνει 'πριν' ή 'για'. Όρισαν τα πρεβιοτικά ως 'ένα μη πέψιμο συστατικό των τροφίμων που επιδρά ευεργετικά στον υποδόχο ενεργοποιώντας επιλεκτικά την ανάπτυξη και/η τη δραστηριότητα ενός ή περιορισμένου αριθμού βακτηρίων στο κόλον'. Ο ορισμός αυτός μπορεί να συμπίπτει εν μέρει με τον ορισμό των διαιτητικών ινών, με την εξαίρεση ότι είναι επιλεκτικός για ορισμένα είδη. Αυτή η επιλεκτικότητα έχει δειχθεί για τα μπιφιντοβακτήρια που μπορεί να υποστηρίζονται από την πρόσληψη ουσιών όπως οι φρουκτοολιγοσακχαρίτες και ινουλίνη, transγαλακτοζυλιωμένοι ολιγοσακχαρίτες και ολιγοσακχαρίτες σόγιας (Schrezenmeir J, 2001).

Για να θεωρηθεί ένα συστατικό τροφίμου ως πρεβιοτικό θα πρέπει (α) να μην υδρολύεται ούτε να απορροφάται στο ανώτερο τμήμα του γαστρεντερικού συστήματος, (β) να μπορεί να μεταβάλλει τη κολονική μικροχλωρίδα προς μια υγιεινότερη σύνθεση, (γ) να προκαλεί συστηματικές επιδράσεις που ωφελούν την υγεία του οργανισμού.

Τα πρεβιοτικά που αναπτύχθηκαν είναι μη-πεπτόμενοι ολιγοσακχαρίτες και κυρίως οι μη-πεπτόμενες φρουκτάνες απ' τις οποίες σημαντικότερες είναι οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης, οι οποίες όμως, χρειάζονται περισσότερη μελέτη για να θεωρηθούν ως λειτουργικά συστατικά τροφίμων (Roberfroid MB, 2000;71)

Οι φρουκτάνες της ινουλίνης περιλαμβάνουν τη φυσική ινουλίνη, ενζυματικά υδρολυμένη ινουλίνη ή ολιγοφρουκτόζη και συνθετικά φρουκτοολιγοσακχαρίδια (Roberfroid MB, et al,1998;18, Roberfroid MB, et al, 1998;128). Το κυριότερο είδος φυτού που χρησιμοποιείται

βιομηχανικά για την παραγωγή ινουλίνης είναι το ραδίκι ή αντίδι. Η φυσική ινουλίνη χρησιμοποιείται από τη βιομηχανία τροφίμων για τη παραγωγή είτε φρουκτανών μικρής αλύσου κυρίως ολιγοφρουκτόζη ως αποτέλεσμα μερικής ενζυματικής υδρόλυσης, ή φρουκτάνες μακράς αλύσου εφαρμόζοντας μια βιομηχανική τεχνική φυσικού διαχωρισμού. Οι φρουκτάνες του ραδικιού (ινουλίνη και η ενζυματικά υδρολυμένη ολιγοφρουκτόζη) είναι μια σημαντική ομάδα διαιτητικών υδατανθράκων. Είναι β(2-1) φρουκτοολιγοσακχαρίτες και ταξινομούνται ως φυσικά συστατικά των τροφών. Η ινουλίνη και ολιγοφρουκτόζη βρίσκονται σε σημαντικά ποσά σε ποικίλα εδώδιμα φρούτα και λαχανικά. Η μέση ημερήσια κατανάλωση έχει εκτιμηθεί σε 1-4g στις ΗΠΑ και 3-11g στην Ευρώπη, με πιο κοινές πηγές να είναι το σιτάρι, το κρεμμύδι, η μπανάνα, το σκόρδο και το πράσο. Η ινουλίνη και ολιγοφρουκτόζη του ραδικιού είναι αναγνωρισμένα ως φυσικά συστατικά τροφίμων στις περισσότερες Ευρωπαϊκές χώρες, και θεωρούνται ασφαλή προϊόντα στις ΗΠΑ. Οι συνθετικές φρουκτάνες τύπου ινουλίνης προκύπτουν με ενζυματική κατάλυση μεταξύ μορίων σουκρόζης και στην Ευρώπη ταξινομούνται ως νεοφανή τρόφιμα. Οι φρουκτάνες του ραδικιού επιδρούν θετικά σε πολλές φυσιολογικές λειτουργίες με τέτοιο τρόπο ώστε να ταξινομούνται ήδη ή να ταξινομηθούν στο μέλλον ως συστατικά λειτουργικών τροφίμων όταν θα εγκριθούν επίσημα οι ισχυρισμοί για λειτουργικά οφέλη ή μείωση του κινδύνου για ασθένειες. Οι πιθανές λειτουργικές επιδράσεις είναι στη γαστρεντερική φυσιολογία, τη βιοδιαθεσιμότητα μετάλλων και επίσης στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Πιθανά οφέλη στην υγεία περιλαμβάνουν μείωση του κινδύνου για εντερικές μολυσματικές ασθένειες, καρδιαγγειακές παθήσεις, μη-ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης, παχυσαρκία, οστεοπόρωση και καρκίνο.

Επίσης, οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης χρησιμοποιούνται ως υποκατάστατα ζάχαρης, ως υποκατάστατα λίπους (μόνο η ινουλίνη) και ως μέσο που δίνει υφή, σταθεροποιεί τον αφρό ή βελτιώνει την αίσθηση στο στόμα σε διάφορα προϊόντα όπως σε γαλακτοκομικά προϊόντα ζύμωσης, επιδόρπια όπως ζελέ και παγωτά, προϊόντα αρτοποιίας όπως μπισκότα, ψωμί και ζυμαρικά, και παιδικές τροφές.

Οι φρουκτάνες του ραδικιού δεν πέπτονται στο ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα, επιπλέον δεν απορροφώνται αλλά αποτελούν υπόστρωμα για τα ενδογενή βακτήρια. Έχει αναφερθεί ότι: (1) οι φρουκτάνες του ραδικιού υφίστανται ζύμωση από τα βακτήρια που αποικίζουν το παχύ έντερο κάτι που έχει δειχθεί με μελέτες *in vitro* και *in vivo*, οι οποίες επιπλέον επαληθεύουν την παραγωγή λακτικού οξέος και μικρής αλύσου οργανικών οξέων ως τελικά προϊόντα της ζύμωσης, (2) σε ανθρώπινες μελέτες *in vivo*, αυτή η ζύμωση οδηγεί σε επιλεκτική ενεργοποίηση της ανάπτυξης μπιφιντοβακτηρίων (Roberfroid MB, 1998;80).

Ο όρος συμβιωτικό ή ευβιωτικό χρησιμοποιείται όταν ένα προϊόν περιέχει ταυτόχρονα προβιοτικά και πρεβιοτικά που βελτιώνουν την επιβίωση και εμφύτευση ζωντανών μικροβιακών συμπληρωμάτων στο γαστρεντερικό σωλήνα, είτε διεγείροντας την ανάπτυξη είτε με τη μεταβολική δραστηριοποίηση των βακτηρίων που προάγουν την υγεία. Ο όρος αυτός θα πρέπει να διατηρείται για προϊόντα στα οποία το πρεβιοτικό συστατικό υποστηρίζει επιλεκτικά το προβιοτικό συστατικό (Hasler CM, 2000).

Οι φρουκτάνες του ραδικιού οι οποίες είναι πρεβιοτικά, υπάρχουν και σε προϊόντα συμβιωτικού τύπου, που μπορεί να έχουν πρόσθετες ιδιότητες. Έχει παρατηρηθεί ότι η χορήγηση γάλατος από ζύμωση με *Bifidobacterium spp.* οδήγησε σε αύξηση του αριθμού των μπιφιντοβακτηρίων στη χλωρίδα του εντέρου, αλλά το αποτέλεσμα δεν

ενισχύθηκε από την ταυτόχρονη χορήγηση ινουλίνης. Το αποτέλεσμα αυτό εξηγήθηκε από το γεγονός ότι ο αριθμός των μπιφιντοβακτηρίων στο εντερικό περιεχόμενο των ατόμων που τρέφονταν με προβιοτικά είχε ήδη αυξηθεί παρά πολύ (από $10^{7.7}$ σε 10^9) ώστε δύσκολά θα μπορούσε να αυξηθεί περαιτέρω από τα πρεβιοτικά. Έχει υποστηριχτεί ότι η ενεργοποίηση της αύξησης των μπιφιντοβακτηρίων από πρεβιοτικά εξαρτάται κατά πολύ από τον αρχικό τους αριθμό. Από την παραπάνω έρευνα δείχθηκε ότι 2 εβδομάδες μετά την κατανάλωση των γαλακτοκομικών προϊόντων, τα άτομα που έλαβαν το προϊόν συμβιωτικού τύπου είχαν μεγαλύτερο αριθμό μπιφιντοβακτηρίων απ' αυτούς που έλαβαν μόνο προβιοτικό. Το γεγονός αυτό δείχνει μια πιθανώς καλύτερη εμφύτευση των προβιοτικών μπιφιντοβακτηρίων στην κολονική μικροχλωρίδα ή μια επίδραση πρεβιοτικού τύπου στα ενδογενή μπιφιντοβακτήρια. Σε μια έρευνα σε ποντίκια στα οποία είχε χορηγηθεί azoxymethane δόθηκαν δίαιτες με ινουλίνη ραδικιού ή με *Bifidobacterium longum* ή και τα δυο, παρατηρήθηκε ότι η δίαιτα συμβιωτικού τύπου ήταν πιο αποτελεσματική στη μείωση του αριθμού των aberrant crypt foci (Roberfroid MB, 1998;80).

2.1 Θεραπευτικές ιδιότητες των προβιοτικών

Έχουν αναφερθεί ποικίλες ευεργετικές δράσεις από τη χρήση των προβιοτικών (Young J,1998). Ορισμένα από τα καλά τεκμηριωμένα οφέλη που αποδίδονται στη χρήση προβιοτικών είναι: 1) μικρότερη συχνότητα και διάρκεια διάρροιας σχετιζόμενη με αντιβιοτικά (*Clostridium difficile*), μόλυνση από ρετροϊό, χημειοθεραπεία, και σε μικρότερο βαθμό διάρροια του ταξιδιώτη, 2)διέγερση της χυμικής και

κυτταρικής ανοσίας, και 3) μείωση των ανεπιθύμητων μεταβολιτών π.χ αμμωνίας και προκαρκινογόνων ενζύμων στο κόλον.

Υπάρχουν επίσης κάποια στοιχεία για οφέλη στην υγεία από τη χρήση προβιοτικών για τα εξής:

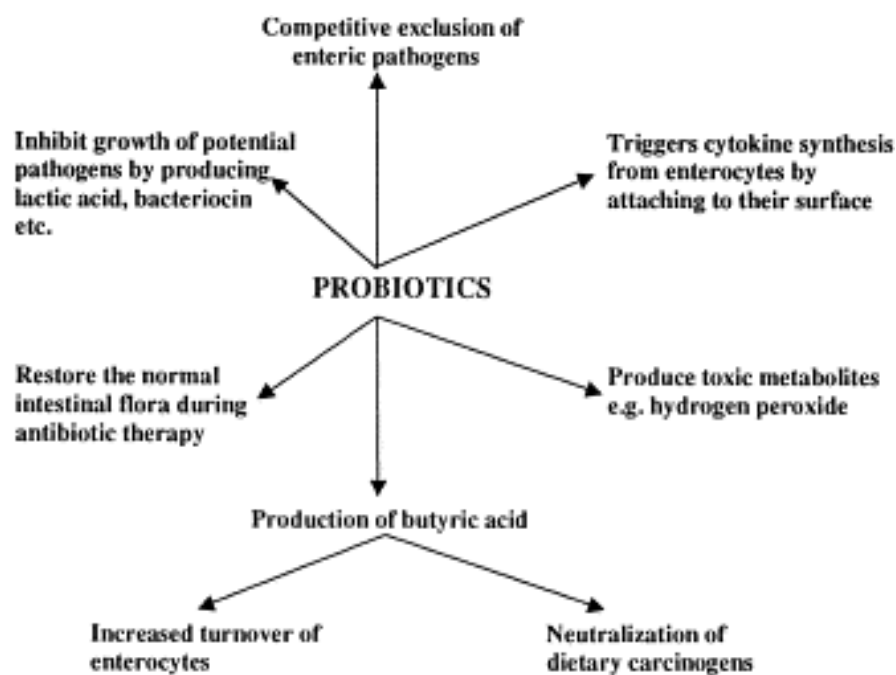
1. μείωση του κινδύνου από μόλυνση του *H.pylori*
2. μείωση αλλεργικών συμπτωμάτων
3. ανακούφιση από δυσκοιλιότητα
4. ανακούφιση από σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου
5. ευεργετική επίδραση στο μεταβολισμό μετάλλων, κυρίως όσον αφορά την οστική πυκνότητα και σταθερότητα
6. πρόληψη καρκίνου
7. μείωση των συγκεντρώσεων CHOL και TG στο πλάσμα

Ιδιότητες και προτεινόμενος μηχανισμός δράσης.

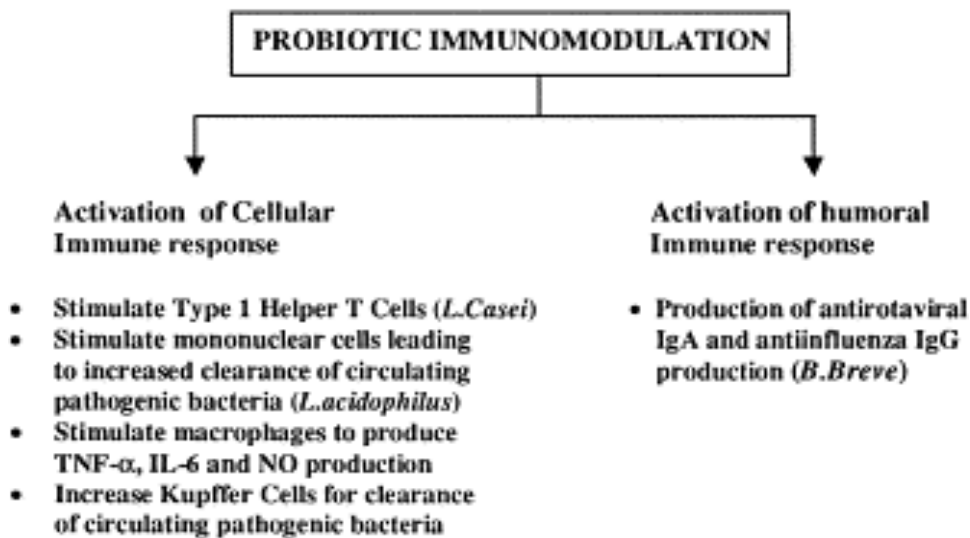
Ένας μικροοργανισμός για να μπορεί να οριστεί ως αποτελεσματικό προβιοτικό θα πρέπει να συγκεντρώνει κάποιες ιδιότητες όπως (α) να προσκολλάται σε κύτταρα (β) να αποκλείει ή να μειώνει τη προσκόλληση παθογόνων (γ) να εμμένει και να πολλαπλασιάζεται (δ) να παράγει οξέα, υπεροξείδιο του υδρογόνου, και βακτηριοξίνες που να ανταγωνίζονται την ανάπτυξη παθογόνων (ε) να είναι ασφαλής, μη καρκινογόνος και μη παθογόνος και (στ) να αθροίζεται στη διαμόρφωση μιας φυσιολογικής ισορροπημένης χλωρίδας (Kaur IP, et al, 2002).

Η πρόληψη από τον αποικισμό του γαστρεντερικού σωλήνα από ποικίλα παθογόνα είναι μια από τις βασικές δράσεις των προβιοτικών. Τα προβιοτικά βακτήρια προσαρτώνται στα εντεροκύτταρα και έτσι αναστέλλουν τη σύνδεση παθογόνων στον εντερικό βλεννογόνο μέσω της παραγωγής ανασταλτικών ουσιών. Αυτές οι ανασταλτικές ουσίες περιλαμβάνουν βακτηριοξίνες, γαλακτικό οξύ και τοξικούς μεταβολίτες

οξυγόνου. Από τους τοξικούς μεταβολίτες οξυγόνου μεγαλύτερης σημασίας είναι η παραγωγή υπεροξειδίου του υδρογόνου καθώς σε συνδυασμό με lactoperoxidase-thiocynate milksystem, ασκεί βακτηριοκτόνο δράση σε πολλά παθογόνα. Έτσι η προσθήκη προβιοτικών βακτηρίων σε προϊόντα γάλατος από ζύμωση, τους δίνει αξία ως θεραπευτικά λειτουργικά τρόφιμα. Επίσης η προσκόλληση των προβιοτικών βακτηρίων στους υποδοχείς των εντεροκυττάρων σηματοδοτεί τη σύνθεση κυτοκινών. Επιπλέον κάποια προβιοτικά βακτήρια παράγουν βουτυρικό οξύ το οποίο επηρεάζει τον ανασχηματισμό των εντεροκυττάρων και εξουδετερώνει τη δράση των διαιτητικών καρκινογόνων, όπως είναι οι νιτροζαμίνες (kaur IP, et al, 2002). (σχήμα 2 και 3)



Σχήμα 2: Purported mechanisms of action of probiotics.



Σχήμα 3: Reported immunomodulatory mechanisms of different probiotic strains.

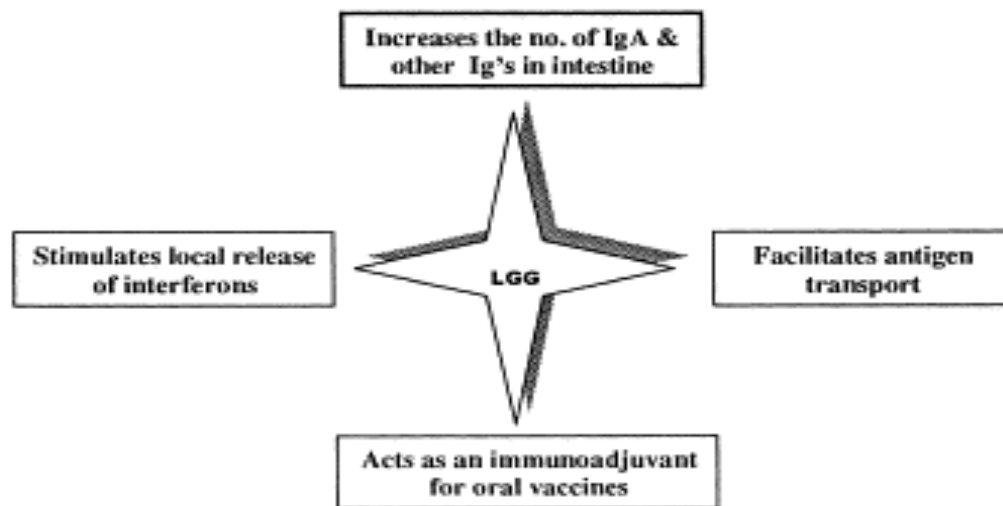
2.1.1 Γαστρεντερική χρήση:

Ανέκαθεν υπήρχε ένα ενδιαφέρον στη ρύθμιση της μικροχλωρίδας του εντέρου για την ανεύρεση μιας επιθυμητής ισορροπίας. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι ειδικά προβιοτικά μικρόβια μπορούν να ανακουφίσουν από ποικίλες διαρροϊκές διαταραχές όπως η δυσαπορρόφηση λακτόζης, προφυλάσσουν από εντερικές και ουρογενοποιητικές μολύνσεις, αναστέλλουν την μεταλλακτική ικανότητα του εντερικού περιεχομένου και μειώνουν την επίπτωση εντερικών όγκων. Άλλα χαρακτηριστικά των προβιοτικών περιλαμβάνουν τη προσκόλληση στον επιθηλιακό ιστό του υποδόχου (ανθρώπου) και δρουν ως ανταγωνιστές σε πιθανούς παθογόνους μικροοργανισμούς.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι ένα προβιοτικό για να είναι αποτελεσματικό στην ανθρώπινη υγεία θα πρέπει να έχει την ικανότητα να αποικίζει τον εντερικό σωλήνα, κάτι στο οποίο υστερούν πολλά από τα γένη που

χρησιμοποιούνται στα γαλακτοκομικά προϊόντα από ζύμωση. Αντιθέτως, το *Lactobacillus GG* (LGG) ένα προβιοτικό που έχει μελετηθεί εκτενώς, έχει αποδείξει την ικανότητα να μειώνει τη σοβαρότητα και τη διάρκεια της διάρροιας. Το γάλα από ζύμωση με LGG μειώνει την ελαττωματική εντερική διαπερατότητα που προκαλείται από έκθεση σε γάλα αγελάδας ή μόλυνση από ρετροϊό. Όταν καταναλώνεται είτε ως γαλακτοκομικό προϊόν είτε ως λυόφιλη σκόνη, το LGG αποικίζει τον γαστρεντερικό σωλήνα για 1-3 μέρες στα περισσότερα άτομα και ως 7 μέρες σ' ένα 30% των ατόμων. Η κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν LGG μειώνει τη πορεία της μόλυνσης από ρετροϊό (rotavirus) που προκαλεί διάρροια. Το *Clostridium difficile* είναι το πρωτεύον αίτιο της νοσοκομειακής εντερικής λοίμωξης στις ΗΠΑ, που επηρεάζει ουσιαστικά όλες τις περιπτώσεις ψευδομεμβρανώδους κολίτιδας και μέχρι 20% των περιπτώσεων διάρροιας που σχετίζεται με χρήση αντιβιοτικών. Ένα 20% των ασθενών που έχουν λάβει αντιβιοτική θεραπεία, δείχνουν να υποτροπιάζουν στη διάρροια την οφειλόμενη στο *Clostridium difficile*. Ο LGG μειώνει το ρυθμό υποτροπής του *Clostridium difficile*, και οι ασθενείς αναφέρουν εξάλειψη των σπλαγχνικών κραμπών και διάρροιας (Pochapin,2000).

Ο LGG, ρυθμίζει την εντερική ανοσία αυξάνοντας τον αριθμό των IgA και άλλων ανοσογλοβουλινών στον εντερικό βλεννογόνο. Επίσης ενεργοποιεί την τοπική απελευθέρωση ιντερφερονών και επίσης προστατεύει από τα εμβόλια που λαμβάνονται εκ του στόματος. Μερικές από τις ανοσολογικές επιδράσεις του απεικονίζονται στο σχήμα 4.



Σχήμα 4: Beneficial effects of *Lactobacillus* GG on intestinal immunity.

Μια επιθετική ανοσολογική απόκριση από τα ενδογενή βακτήρια φαίνεται να ευθύνεται για την ανάπτυξη και χρονιότητα των φλεγμονωδών ασθενειών του εντέρου. Πρόσφατες μελέτες σε ζωικά μοντέλα δείχνουν ότι τα προβιοτικά ανταγωνίζονται τους παθογόνους οργανισμούς που ευθύνονται για την χρόνια φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, και την ελκώδη κολίτιδα (Schlitz and Sartor,2000). Υπάρχουν κάποια στοιχεία που συνδέουν την *Escherichia coli* με την ελκώδη κολίτιδα. Η χορήγηση ενός μη παθογόνου γένους *Escherichia coli* μπορεί να δρα ισοδύναμα με τη μεσαλαζίνη, μια θεραπεία για την ανακούφιση από την ελκώδη κολίτιδα. Ομοίως, το 5-αμινοσαλικυλικό οξύ (5-ASA) είναι μια στάνταρ συντηρητική θεραπεία για την ελκώδη κολίτιδα αλλά η χρήση του περιορίζεται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Μια νέα προβιοτική παρασκευή, VSL#3 έχει βρεθεί χρήσιμη σε ασθενείς δυσανεκτικούς ή αλλεργικούς στο 5-ASA (Venturi et al,1999). πρόσφατα έχει αναφερθεί (Sakamoto et al,2001) ότι ο *Lactobacillus gasseri* είναι αποτελεσματικός και στην καταστολή του *H.pylori* και στη μείωση της γαστρικής βλεννογόνιας φλεγμονής.

2.1.2 Παιδιατρική γαστροπροστασία:

Στους ανθρώπους, ο μικροβιακός αποικισμός στον εντερικό σωλήνα αρχίζει αμέσως μετά τη γέννηση. Η φυσιολογική χλωρίδα αναπτύσσεται σταδιακά και καθορίζεται από παράγοντες όπως η μητρική εντερική μικροχλωρίδα, η διαίτα, το περιβάλλον και πιθανώς από γενετικούς παράγοντες. Διάφορες συνθήκες όπως ο βαθμός υγιεινής, ο τρόπος τοκετού, η χρήση αντιβιοτικών ή άλλων φαρμάκων, και η παραμονή σε θερμοκοιτίδα μπορεί να επηρεάσουν το μικροβιακό αποικισμό και την ανάπτυξη στα παιδιά. Ο βακτηριακός αποικισμός στον πρόωρο νεογνικό σωλήνα διαφέρει απ' αυτόν στο σωλήνα ενός υγιούς τελειόμηνου βρέφους. Ο μη κανονικός αποικισμός του πρόωρου βρέφους μπορεί να συνεισφέρει στην ανάπτυξη εντεροκολίτιδας. Άρα, ο έλεγχος του βακτηριακού αποικισμού στο νεογνικό εντερικό σωλήνα μπορεί να αποτελέσει μια νέα προσέγγιση στη πρόληψη και θεραπεία εντερικών μολυσματικών νόσων με ποικίλη αιτιολογία. Γενικά, θεωρείται ότι στο βρεφικό εντερικό σωλήνα, ο αυξημένος αριθμός μπιφιντοβακτηρίων σχετίζεται με τα περισσότερα πλεονεκτήματα που έχουν τα βρέφη που θηλάζουν σε σχέση με τα βρέφη που δεν θηλάζουν. Οι ολιγοσακχαρίτες και γλυκοζίτες που είναι φυσικά συστατικά του ανθρώπινου γάλατος, επιπλέον παρεμποδίζουν την εντερική προσάρτηση των εντεροπαθογόνων δρώντας ως ομόλογα υποδοχέα.

Έχουν μελετηθεί πολυάριθμοι προβιοτικοί παράγοντες για τον χειρισμό της διαρροϊκής νόσου σε παιδιά. Συγκεκριμένα, υπάρχουν σημαντικά πιθανά οφέλη για την πρόληψη και αντιμετώπιση της οξείας ιογενούς διάρροιας, τη θεραπεία από την υποτροπή του *Clostridium difficile*, καθώς και για τον έλεγχο της διάρροιας από χρήση αντιβιοτικών. Το προβιοτικό κλειδί που έχει διερευνηθεί είναι το LGG και ακολουθούν το *Lactobacillus reuteri* και το *Saccharomyces boulardii*. Γενικά, σε

παιδιατρικούς ασθενείς φαίνεται να είναι πολύ πιο σημαντική η επίδραση των προβιοτικών παραγόντων ενάντια στην ιογενή διάρροια θεωρώντας έναν ανοσολογικό μηχανισμό δράσης (Saavedra JM, 2000).

2.1.3 Ελάττωση τροφικών αλλεργιών:

Ο άνθρωπος είναι εκτεθειμένος σε πολυάριθμα αντιγόνα του περιβάλλοντος από τη τροφή. Ο εντερικός βλεννογόνος έχει τη δυνατότητα να αφομοιώνει τα αντιγόνα που περνάνε την εντερική οδό, αλλά η έκθεση σε υψηλά επίπεδα αντιγόνων κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής μπορεί να προδιαθέσει τα άτομα για αλλεργική ευαισθησία. Η εντερική φλεγμονή φαίνεται να είναι προδιαθεσικός παράγοντας σε αυξημένη ευαισθησία ενός ατόμου. Η εντερική μικροχλωρίδα είναι σημαντική ως φράγμα του βλεννογόνιου του εντέρου, στην απουσία της οποίας αυξάνεται η αντιγονική διέλευση. Οι πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλατος έχειδειχθεί ότι ενεργοποιούν τα μονοπύρρηνα κύτταρα του περιφερειακού αίματος να απελευθερώσουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες σε ασθενείς με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα. Παρόλα αυτά, έχειδειχθεί ότι οι πρωτεΐνες του αγελαδινού γάλατος που διασπώνται από λακτοβακίλλους αλλά όχι από θρυψίνη ή πεψίνη μπορεί να παράγουν ανεκτικά πεπτίδια από την πρωτεΐνη. Τα ευρήματα αυτά καταδεικνύουν ότι ειδικά γένη της εντερικής μικροχλωρίδας μπορούν να προστατέψουν από αλλεργική αντίδραση.

Η αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας στοχεύει στην πλήρη αποφυγή των τροφών που έχουν αποδειχθεί ότι προκαλούν συμπτώματα. Σε βρέφη με αλλεργία στο αγελαδινό γάλα, χρησιμοποιούνται φόρμουλες όπου έχει γίνει υδρόλυση για να ελαχιστοποιήσουν τα αντιγόνα που περιέχει. Όμως, όσο ισχυρή κι αν είναι η υδρόλυση με τη πεψίνη-θρυψίνη η φόρμουλα δεν καθίσταται μη-αντιγονική ακόμα και μικρά

ποσά ανοσοαντιδραστικών συστατικών της πρωτεΐνης μπορούν να εκδηλώσουν την αλλεργική αντίδραση. Η πρόσληψη από του στόματος προβιοτικών μπορεί να βοηθήσει στην αντιμετώπιση τέτοιων τροφικών αλλεργιών ανακουφίζοντας την εντερική φλεγμονή.

Έχει υποστηριχθεί ότι τα προβιοτικά βακτήρια μπορούν να προάγουν μηχανισμούς ενδογενούς φράγματος σε ασθενείς με ατοπική δερματίτιδα και τροφική αλλεργία. Επίσης, έχει αναφερθεί μείωση στην α_1 -αντιθρυψίνη και στον fecal tumor necrosis factor- α σε βρέφη με ατοπικό έκζεμα και αλλεργία στο αγελαδινό γάλα με θεραπεία με εμπλουτισμένη σε LGG υδρολυμένη φόρμουλα. Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι τα προβιοτικά ανακουφίζοντας από την εντερική φλεγμονή, μπορεί να είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση της τροφικής αλλεργίας (Kaur IP. 2002).

2.1.4 Ανοσορυθμιστική δράση:

Η ανοσορυθμιστική δράση των προβιοτικών είναι ένα θέμα με μεγάλο ενδιαφέρον. Τα γένη *Lactobacillus rhmnosus* GG και *Propionibacterium freudenreichii* ssp. *Shermanii* JS, έχουν δείξει ανοσορυθμιστικά αποτελέσματα σε εξάρτηση με τη δόση και τη διάρκεια στην αναπαραγωγική δράση των B και T α λεμφοκυττάρων τροφικών. Επίσης τα κυτταρικά τοιχώματα και τα κυτταροπλασματικά εκχυλίσματα από τα γένη *Bifidobacterium*, *Lactobacillus acidophilus*, *L.bulgaricus*, *L.casei*, *L.gasseri*, *L.helveticus*, *L.reuteri* και *Streptococcus thermophilus* έχουν δείξει την ικανότητα να ενεργοποιούν το μακροφαγικό κλώνο να παράγει σημαντικά τον παράγοντα tumor necrosis factor- α , ιντερλευκίνη-6 (IL-6) και NO. Τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας δείχνουν ότι τα βακτήρια του γαλακτικού οξέος είναι ικανά να ενεργοποιούν τα μακροφάγα και πιθανώς άλλα κύτταρα που εμπλέκονται στην ανοσία του οργανισμού

να παράγουν κυτοκίνες και NO, και σ' αυτό δείχνουν να συνεισφέρουν τα κυτταρικά τοιχώματα και το κυτόπλασμα.

Έχει αναφερθεί ότι το *Lactobacillus acidophilus* UFV-H2b20 ενεργοποιεί μια μη ειδική ανοσολογική απόκριση σε ελβετικά ποντίκια ελεύθερα μικροβίων με την ενεργοποίηση μονοπύρηνων φαγοκυττάρων, γεγονός που έχει αποδειχθεί από την αύξηση στο διπλάσιο των κυττάρων Kupffer υπεύθυνων για τον καθαρισμό των βακτηρίων του κυκλοφοριακού συστήματος, μετά την ενδοφλέβια εισαγωγή Gram(-) βακτηρίων.

Η χορήγηση από του στόματος *Bifidobacterium breve* YIT4064 φαίνεται ότι ενεργοποιεί τη χημική ανοσία αυξάνοντας τη παραγωγή αντί-ρετροϊκής IgA ή τη παραγωγή αντί-γρυπικού ιού IgG, κι έτσι ασκεί προστασία από μόλυνση ρετροϊού ή γρίπης αντίστοιχα (σχήμα 3). Επίσης, όταν αυτοί οι μικροοργανισμοί χορηγηθούν σε βρέφη παρατηρείται σημαντική μείωση στη συχνότητα αποβολής του ρετροϊού σε δείγματα κοπράνων. Η χορήγηση από του στόματος του γένους *Lactobacillus casei* σε ποντίκια φαίνεται ότι ενεργοποιεί τα βοηθητικά Τα κύτταρα τύπου 1 (Th1), ενεργοποιεί τη κυτταρική ανοσία και αναστέλλει περιστατικά καρκινικών όγκων και παραγωγή IgE (Yasui et al.1999). Επίσης, έχει αναφερθεί ότι ρυθμίζει τη χημική και κυτταρική ανοσολογική απόκριση στο κολλαγόνο τύπου II (CII) με τις οποίες ρυθμίσεις θα μπορούσε να μειώσει ανάπτυξη αρθρίτιδας λόγω CII σε DBA/1 ποντίκια (Kato et al,1998).

Το κυτταρικό τοίχωμα του *Lactobacillus casei* CRL 431 έχει τη λεκτίνη ως επιφανειακά μόρια που δραστηριοποιούν το ανοσοποιητικό σύστημα. Οι λεκτίνες λόγω ότι μοιάζουν με ουσίες που μπορεί να παίζουν ρόλο στο φαινόμενο της προσκόλλησης κι αυτό προφανώς είναι το αρχικό στάδιο στην ανοσοενεργοποίηση που παράγεται από το βακτήριο. Η χορήγηση γιαουρτιού το οποίο έχει συμπληρωθεί με

Lactobacillus acidophilus, *Bifidobacterium bifidum* και *Bifidobacterium infantis* φαίνεται ότι ενδυναμώνει την mucosal και συστηματική IgA απόκριση στη τοξίνη της χολέρας στα ποντίκια (Fukushima Y,1999).

2.1.5 Αντιμεταλλαξιγόνο/ αντικαρκινική δράση:

Ο καρκίνος είναι μια από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας στις Δυτικές χώρες. Παρόλο που δεν υπάρχουν άμεσα πειραματικά δεδομένα για καταστολή του καρκίνου σε ανθρώπους σαν αποτέλεσμα της κατανάλωσης καλλιεργίων γαλακτικού οξέος σε γαλακτοκομικά προϊόντα από ζύμωση ή χωρίς, υπάρχουν άφθονα έμμεσα στοιχεία που στηρίζονται κυρίως σε εργαστηριακές μελέτες. Η αντιμεταλλαξιγόνο δράση ζωντανών και νεκρών κυττάρων διαφορετικών γενών από *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria* και οργανικών οξέων που παράγονται από αυτά τα προβιοτικά βακτήρια έχει αποδειχθεί χρησιμοποιώντας ισχυρά χημικά μεταλλαξιγόνα και προμεταλλαξιγόνα, με τα ζωντανά προβιοτικά βακτήρια να έχουν ισχυρότερη αντιμεταλλαξιγόνο δραστηριότητα και αποτελεσματικότητα (Lankaputhra and Shah,1998). Επίσης έχει αναφερθεί, ότι κάποια βακτήρια του γαλακτικού οξέως αναστέλλουν το καρκίνο του εντέρου, αλλά ο ακριβής μηχανισμός δράσης δεν είναι ακόμα γνωστός. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που μπορεί να λαμβάνουν χώρα περιλαμβάνουν: ενίσχυση της ανοσοποιητικής απόκρισης του οργανισμού, δέσμευση και διάσπαση πιθανών καρκινογόνων, ποσοτικές και/η ποιοτικές μεταβολές στην εντερική μικροχλωρίδα. Άλλες επιδράσεις μπορεί να περιλαμβάνουν τη μεταβολή της μεταβολικής δραστηριότητας της εντερικής μικροχλωρίδας και αλλαγή των φυσικοχημικών συνθηκών στο κόλον. Συγκεκριμένα για το *Bifidobacterium* έχει αναφερθεί, ότι λυόφιλες καλλιέργειες αυτού του

βακτηρίου καταστέλλουν ισχυρά την ανάπτυξη κολονικού και μαστικού καρκίνου, κάτι που σχετίστηκε με μια μείωση στον πολλαπλασιασμό των κολονικών βλεννογόνιων κυττάρων. Δύο βακτηριακά γένη γαλακτικού οξέος που έχουν απομονωθεί από ανθρώπινα περιττώματα έχουν δείξει να έχουν αντί-αναπαραγωγική δράση σε καρκινικά κύτταρα (Zabala et al,2001).

Η κατανάλωση είτε *Bifidobacterium longum* είτε ινουλίνης έχει επίσης σχετιστεί με μείωση στην αζωξυμεθάνη (κολονικό καρκινογόνο) που προκαλεί μικρές ανώμαλες κρυφές εστίες (crypt-foci,ACF). Οι ACF είναι θεωρούμενες νεοπλασματικές πληγές (lesions) από τις οποίες μπορεί να προκύψουν αδενώματα και καρκινώματα στο κόλον. Η συνδυασμένη χορήγηση *Bifidobacterium* και ινουλίνης έχει πιο ισχυρή αναστολή των ACF απ' ό,τι η χορήγηση των δυο χωριστά. Η κατανάλωση διαίτων που περιέχουν *Bifidobacterium longum*, ινουλίνης ή και των δύο επίσης έχει σχετιστεί με μείωση στη δράση της β-γλυκουρονιδάσης και στη συγκέντρωση αμμωνίας στα caecal περιεχόμενα, οι οποίοι δύο παράγοντες έχουν συνδεθεί με καρκινογένεση στο κόλον σε πειραματικά ζωικά μοντέλα (Rowland et al.1998). Επίσης έχει αναφερθεί ότι κάποιες φρουκτάνες από ραδίκι ενεργοποιούν την απόπτωση στο κόλον ποντικού και έχουν αποδείξει χημειοπροστατευτική δράση(Hughes and Rowland,2001).

2.1.6 Επίδραση των προβιοτικών στη μείωση της χοληστερόλης:

Από έρευνα που έχει γίνει σε ποντίκια έχειδειχθεί, ότι η χορήγηση *Lactobacillus reuteri* CRL 1098 (10^4 κύτταρα/μέρα) σε υπερχοληστερολαιμικά ποντίκια για 7 μέρες οδήγησε σε μείωση της ολικής χοληστερόλης κατά 38% φτάνοντας σε επίπεδα παρόμοια με την ομάδα ελέγχου. Αυτή η δόση του βακτηρίου επίσης προκάλεσε μια

μείωση κατά 40% των τριγλυκεριδίων και μια αύξηση κατά 20% στο λόγο υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνης προς χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη. Όμως, ο ρόλος των βακτηρίων του γαλακτικού οξέος στη μείωση της χοληστερόλης αίματος στους ανθρώπους παραμένει αμφισβητήσιμος.

Όμως, παρά τις ενδείξεις για τη προστατευτική ασπίδα που ασκούν τα προβιοτικά στην υγεία, υπάρχει ανάγκη για καλά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες, placebo-controlled μελέτες σε ανθρώπους για να δώσουν μια ορθή επιστημονική τεκμηρίωση για ευεργετικά αποτελέσματα από τη χρήση των προβιοτικών.

2.2 Λειτουργικές δράσεις των φρουκτανών:

Οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης δεν πέπτονται στο ανώτερο γαστρεντερικό σωλήνα εξαιτίας της β-διαμόρφωσης του ανωμερούς C-2 στα μονομερή της φρουκτόζης. Επίσης, δεν απορροφώνται σε σημαντικό βαθμό. Έτσι θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως κολονική τροφή δηλαδή τροφή που εισέρχεται στο κόλον και χρησιμοποιείται από τα ενδογενή βακτήρια και τροφοδοτεί μ' αυτό τον τρόπο ενέργεια και μεταβολίτες στον οργανισμό. Ως τελικά προϊόντα της ζύμωσης στο παχύ έντερο παράγονται γαλακτικό και μικρής αλύσου οργανικά οξέα. Επίσης, με έρευνες *in vivo* έχειδειχθεί ότι ευνοούν την εκλεκτική ανάπτυξη μπιφιντοβακτηρίων. Παρακάτω αναφέρονται οι κυριότερες λειτουργικές δράσεις των φρουκτανών:

- a) **Επίδραση στην απορρόφηση μετάλλων:** οι διαιτητικές ίνες είναι γνωστό ότι εμποδίζουν την απορρόφηση μετάλλων στο λεπτό έντερο λόγω της ιδιότητας τους να τα δεσμεύουν. Παρόλα αυτά, όταν θα φτάσουν στο παχύ έντερο μπορεί να αποδεσμευτούν από τον υδατανθρακικό σκελετό και να απορροφηθούν, και σ' αυτό βοηθάει και η υψηλή συγκέντρωση

οργανικών οξέων μικρής αλύσου που προέρχονται από τη ζύμωση των μη πεπτόμενων υδατανθράκων. Επιπλέον, ορισμένοι μη πεπτόμενοι υδατάνθρακες (φρουκτάνες) μπορούν να αυξήσουν την απορρόφηση μετάλλων εξαιτίας της οσμωτικής επίδρασης που μεταφέρει νερό μέσα στο παχύ έντερο κι έτσι αυξάνοντας τον όγκο των υγρών μέσα στα οποία τα μέταλλα μπορούν να διαλυθούν. Επιπλέον, έχειδειχθεί σε έρευνες σε ασθενείς με ειλεοστομή ότι οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης δεν εμποδίζουν την απορρόφηση μετάλλων στο λεπτό έντερο (Roberfroid MB. 2000;71).

b) **Βελτίωση της βιοδιαθεσιμότητας του ασβεστίου:** έχειδειχθεί ότι οι φρουκτάνες του ραδικιού ενισχύουν την απορρόφηση του ασβεστίου και μαγνησίου, καθώς και το ισοζύγιο σιδήρου και Zn ενώ δεν επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα του χαλκού σε νεαρά ποντίκια. Η δράση αυτή των φρουκτανών μπορεί να εξηγηθεί 1) από την οσμωτική επίδραση 2) την αύξηση της οξύτητας του εντερικού περιεχομένου λόγω της ζύμωσης και της παραγωγής μικρής αλύσου οργανικών οξέων 3) το σχηματισμό διαλυτών αλάτων ασβεστίου και μαγνησίου από αυτά τα οξέα 4) υπερτροφία του εντερικού τοιχώματος. Έχει επαληθευτεί με ανθρώπινες μελέτες in vivo ότι οι φρουκτάνες συνεισφέρουν θετικά στην απορρόφηση και το ισοζύγιο του ασβεστίου αλλά όχι του σιδήρου, του μαγνησίου ή του Zn (Roberfroid MB, 1998;80).

c) **Επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων.** Έχει παρατηρηθεί σε πολλές μελέτες σε ποντίκια μείωση της τριγλυκεριδαϊμίας ορού, ενώ σε ανθρώπους τα αποτελέσματα είναι αντιφατικά. Για να ερμηνευτεί η δράση των φρουκτανών στη ρύθμιση του μεταβολισμού των τριακυλογλυκερολών υπάρχουν 2

περιπτώσεις. Η μια είναι η ρύθμιση των συγκεντρώσεων της γλυκόζης και της ινσουλίνης, αφού η διαιτητική ρύθμιση της λιπογένεσης συχνά συνδέεται με τέτοιες φυσιολογικές μεταβολές. Έτσι, η επαγωγή των λιπογενετικών ενζύμων από τη γλυκόζη γίνεται με την ινσουλίνη. Η 2^η περίπτωση είναι η παραγωγή στο παχύ έντερο μικρής αλύσου οργανικών οξέων, που οδηγεί σε διπλάσια αύξηση της συγκέντρωσης του οξικού και προπιονικού οξέος στα ποντίκια που τρέφονται με ολιγοφρουκτόζη. Υπάρχουν λίγα στοιχεία για την επίδραση των φρουκτανών στη χοληστερολαιμία, αλλά σε μια μελέτη με υπερχοληστερολαιμικά άτομα έχει αναφερθεί σημαντική μείωση της ολικής και LDL χοληστερόλης. Υπάρχει ανάγκη για περισσότερη έρευνα πάνω στην υποτριγλυκεριδαιμική και υποχοληστεριναιμική δράση των φρουκτανών καθώς και διαμόρφωση υπόθεσης για τον μηχανισμό της δράσης τους και εξέταση αυτής σε ανθρώπινες μελέτες.

- d) **Μείωση του κινδύνου ανάπτυξης προκαρκινικών πληγών (*lesions*) στο κόλον.** Πειραματικές μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει ότι τα ποντίκια που τρέφονταν με φρουκτάνες ραδικιού παρουσίασαν μείωση της ανάπτυξης όγκων. Επιπλέον έχει αναφερθεί ότι η ινουλίνη ενεργοποιεί την παραγωγή σουλφομυκίνης και μείωση της σιαλομυκίνης, οι οποίες δράσεις είναι γνωστό ότι σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του κόλου. Τα παραπάνω ευρήματα από μελέτες σε ζώα θα πρέπει να αξιολογηθούν σωστά και να εκτιμηθούν σε ανθρώπινες μελέτες.

Μείωση του κινδύνου για ασθένειες-πρόληψη.

Υπάρχουν διάφοροι ισχυρισμοί για τις φρουκτάνες τύπου ινουλίνης ότι μειώνουν το κίνδυνο ασθενειών, κάτι που χρειάζεται βέβαια περισσότερη έρευνα. Ορισμένοι από τους ισχυρισμούς αυτούς είναι (Roberfroid MB, 2000;71):

- Ανακούφιση της δυσκοιλιότητας με την αύξηση του όγκου των περιττωμάτων και πιθανώς την αύξηση της κινητικότητας του εντέρου.
- Καταστολή της διάρροιας ειδικά όταν σχετίζεται με εντερικές λοιμώξεις.
- Μείωση του κινδύνου οστεοπόρωσης εάν οι φρουκτάνες τύπου ινουλίνης βελτιώνουν τη βιοδιαθεσιμότητα του ασβεστίου και εάν το λειτουργικό αυτό αποτέλεσμα συνοδεύεται από μια αλλαγή στην κορυφαία οστική πυκνότητα και στην οστική μάζα σε μέταλλα.
- Μείωση του κινδύνου για αθηρωσκληρωτική καρδιαγγειακή νόσο που σχετίζεται με δυσλιπιδαιμία, ειδικότερα με υπερτριγλυκεριδαιμία και ινσουλινοαντοχή, που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με υπερθερμιδικές και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες δίαιτες.
- Μείωση του κινδύνου παχυσαρκίας και πιθανώς του διαβήτη τύπου II, που είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την ινσουλινοαντοχή.

Η μείωση του κινδύνου για καρκίνο είναι επίσης ένας τομέας που πρέπει να ερευνηθεί.

Φυτοοιστρογόνα

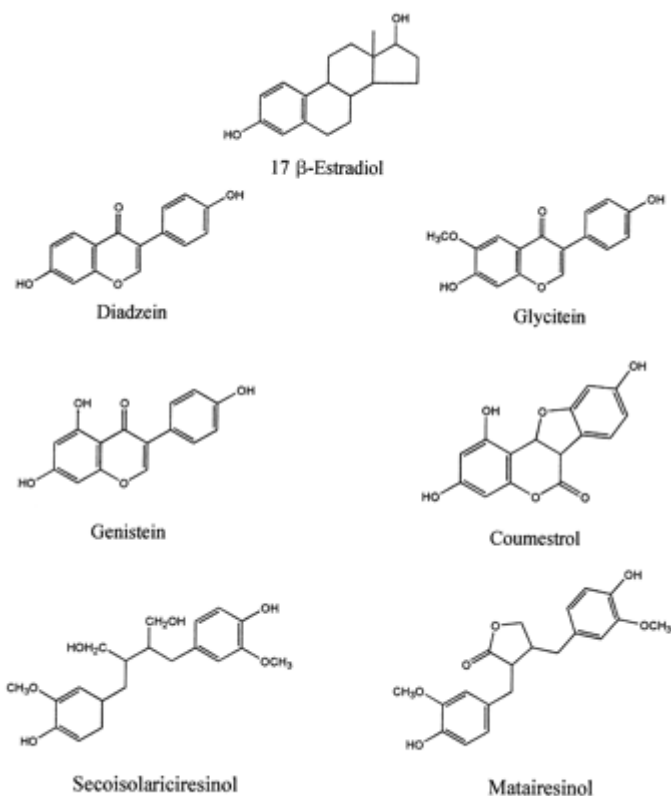
3.0 Φυτοοιστρογόνα

Από έρευνες σε ανθρώπους και ζώα αναφέρεται ότι η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων ασκεί προστατευτικό ρόλο απέναντι στα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα και σε διάφορες άλλες διαταραχές, που περιλαμβάνουν καρδιαγγειακή νόσο, καρκίνο, υπερλιπιδαιμία, οστεοπόρωση και σε διάφορες μορφές της χρόνιας νεφρικής νόσου (Tham et al.,1998)

3.1 Βιοχημεία των φυτοοιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μια ομάδα βιολογικά δραστικών μη-στεροειδών φυτικών ουσιών με χημική δομή που μοιάζει με της οιστραδιόλης, ένα ενδογενές οιστρογόνο (σχήμα 5). Αυτή η δομική ομοιότητα εξηγεί την ικανότητα των συστατικών αυτών να δεσμεύονται στους υποδοχείς του οιστρογόνου σε διάφορα κύτταρα και να ασκούν οιστρογονική ή αντιοιστρογονική δράση (kuiper GGJM et al., 1998). Οι 3 κύριες τάξεις των φυτοοιστρογόνων είναι οι ισοφλαβόνες, οι λιγνάνες και οι κουμεστάνες. Οι κύριες βιοδραστικές ισοφλαβόνες είναι η γενιστεΐνη και διατζεΐνη που προέρχονται από τις πρόδρομες ουσίες βιοκανίνη Α (biochanin Α) και φορμονονετίνη (formononetin), αντίστοιχα και σε μικρότερο βαθμό γλυκιτεΐνη(glycitein). Οι αγλυκόνες αυτές δηλαδή η γειστεΐνη, διατζεΐνη και γλυκιτεΐνη έχουν δομικά χαρακτηριστικά που μοιάζουν με τα οιστρογόνα: α) ένα αρωματικό Α δακτύλιο με μια υδροξυλική ομάδα και β) μια δεύτερη υδροξυλική ομάδα στο ίδιο επίπεδο με τον Α δακτύλιο. Οι λιγνάνες είναι συστατικά πολλών φυτών και συμμετέχουν

στο σχηματισμό της λιγνίνης στο φυτικό κυτταρικό τοίχωμα. Οι λιγνάνες είναι πιο διαδεδομένες στο φυτικό βασίλειο απ' ότι οι ισοφλαβόνες. Οι 2 κύριες λιγνάνες είναι η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη, που παράγονται από τις ουσίες matairesinol και secoisolariciresinol αντίστοιχα. Η πιο σημαντική μορφή κουμεστάνης που καταναλώνεται από τους ανθρώπους είναι η κουμεστρόλη (Kurzer M.S et al, 1997).



Σχήμα 5: Structures of 17 β-estradiol, isoflavones (daidzein, glycitein, and genistein), coumestrol, and lignans (secoisolariciresinol and matairesinol).

3.2 Πηγές των φυτοοιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα βρίσκονται σε διάφορα φυτά που καταναλώνονται από τους ανθρώπους, όπως όσπρια, σπόρους και ολόκληρα δημητριακά. Η πιο άφθονη πηγή των ισοφλαβονών είναι η σόγια και τα προϊόντα σόγιας (το αλεύρι, το γάλα και ο κιμάς σόγιας) [πίνακας 5,6]. Επίσης, φυτοοιστρογόνα περιέχει το τεπέ (σφιχτό κέικ από καλλιεργημένη σόγια) και το τοφού (είδος τυριού από γάλα σόγιας). Τα πράσινα φασόλια, η φακή, ο αρακάς, το τριφύλλι, το σκόρδο, ο μαϊντανός, τα καρότα και ορισμένα φρούτα όπως κεράσια και μήλα περιέχουν πολύ μικρά ποσά ισοφλαβονών. Η ποσότητα ισοφλαβόνης στη σόγια ποικίλει ανάλογα με τον τύπο της σόγιας, τη γεωγραφική περιοχή που καλλιεργήθηκε και την εποχή της συγκομιδής. Ακόμα η περιεκτικότητα ισοφλαβονών στα διάφορα προϊόντα σόγιας εξαρτάται από την επεξεργασία που έχουν υποβληθεί. Στη σόγια, οι ισοφλαβόνες είναι στενά συνδεδεμένες με την πρωτεΐνη. Η πρωτεΐνη στη σόγια φτάνει το 36% του βάρους. Η διατροφική αξία της πρωτεΐνης σόγιας είναι περίπου ισάξια με την ζωική πρωτεΐνη υψηλής βιολογικής αξίας. Οι τροφές περιέχουν ποικίλα ποσά γενιστεΐνης και διατζεΐνης είτε ως συζευγμένες (conjugated) γλυκόνες ή με μορφή αγλυκόνης. Η ώριμη και ψημένη σόγια και τα εμπορικά προϊόντα της (αλεύρι σόγιας) περιέχουν 0.1-5mg ισοφλαβονών/gr πρωτεΐνης σόγιας. Η πράσινη σόγια και το tempeh είναι ενδιάμεσες πηγές ισοφλαβονών και παρέχουν 0.3mg/gr πρωτεΐνης σόγιας. Μια μερίδα παραδοσιακής διατροφής με σόγια παρέχει 0.25-40mg ισοφλαβονών. Το τόφου, απομονωμένη πρωτεΐνη σόγιας και μερικές παρασκευές γάλατος σόγιας δίνουν 0.1-2mg ισοφλαβονών/g πρωτεΐνης σόγιας.

Πίνακας 5: Isoflavone contents of soy products

Soy products	Total isoflavones	Genistein	daidzein	Glycitein
Mg/g				
Roasted soybeans	2661	1426	941	294
Soy-protein isolate	987	640	191	156
Tempeh	865	422	405	38
Tofu	532	245	238	49
Protein concentrate ¹	73	19	0	54
Soy drink	28	21	7	-

¹ alcohol extracted

Πίνακας 6: Phytoestrogen content of selected soy-based foods

	Serving	Isoflavones (mg)	Calories	Fat (g)
Nutlettes cereal	1/2 cup	122	140	1.5
Beef (not) soy granules	1/4 dry cup	62	70	1
Roasted soy nuts	1/4 cup	60	195	9.5
Tempeh	1/2 cup	35	165	6
Low-fat tofu	1/2 cup	35	45–75	1.5–2.5

Regular tofu	1/2 cup	35	105– 120	5.5– 6.5
Take Care High Protein beverage powder	2 scoops	35	100– 130	1– 1.5
Regular soy milk	1 cup	30	130– 150	4
Low-fat soy milk	1 cup	20	90–120	2
Roasted soy butter	1 tbsp	17	170	11

Adapted from “Menopause Naturally”, Prevention, August 1996, p. 67.

Κοινές πηγές για τις λιγνάνες είναι σπόροι, ολόκληρα δημητριακά, πίτουρα, legumes και λαχανικά (πίνακας 7). Επίσης ο καφές, το τσάι και τα φρούτα περιέχουν ποσότητες λιγνανών. Τη μεγαλύτερη περιεκτικότητα σε λιγνάνες έχει ο λιναρόσπορος. Η συγκέντρωση λιγνανών που απομονώνονται από το λιναρόσπορο είναι 100 φορές μεγαλύτερη απ’ αυτή που παράγεται από άλλες τροφές (McCann S, et al, 2004). Οι τιμές που μπορεί να πάρει κανείς από τις τροφές κυμαίνονται από 800 μέχρι 3700μg/gr. Οι σύγχρονες τεχνικές επεξεργασίας που εφαρμόζονται συνήθως στερούν τους σπόρους από τις περιεχόμενες λιγνάνες λόγω ότι απομακρύνουν το εξωτερικό στρώμα των φυτικών ινών, το οποίο έχει τη μεγαλύτερη συγκέντρωση σε προδρομικές λιγνάνες. Οι κύριες πηγές κουμεστρόλης είναι οι βλαστοί τριφυλλιού, οι βλαστοί alfalfa, μπιζέλια και άλλα legumes (Bhathena SJ, 2002 & Worsley A, et al, 2002).

Πίνακας 7: Lignans in selected foods

Food and good group	Secoisolarisiresinol	Matairesinol
	μg/g	
Seeds		
Flaxseed	3699	10.9
Sunflower	6.1	0
Caraway	2.21	0.06
Pumplin	213.7	0
Legumes		
Soybean	2.73	Trace
Peanut	3.33	Trace
Pigeon pea	0.5	0
Urid dahl bean	2.4	0.79
Nuts		
Walnut	1.63	0.05
Almond	1.07	Trace
Berries		
Blackberry	37.1	0.23
Lingonberry	15.1	0
Strawberry	12.1	0.05
Cranberry	15.1	0
Red currant	1.6	0
Cereals		
Oatmeal	0.1	0
Oat bran	0.24	1.55
Rye meal, whole grain	0.5	0.65
Rye bran	1.32	1.67
Vegetables		
Broccoli	4.14	0.23
Garlic	3.79	0.04
Carrots	1.92	0.03
Coffee and tea		

Arabica coffee (instant)	7.16	0
Green tea	24.6	1.86
Black tea	15.9	1.97

Black cohosh

Το Black cohosh (*cimicifuga racemosa*) είναι μια ρίζα ενός βοτάνου που χρησιμοποιήθηκε πρώτα από τους γηγενείς Αμερικάνους και αργότερα από τους Ευρωπαίους αποίκους. Μια Γερμανική μάρκα του black cohosh, Remifemin εμφανίστηκε στη Γερμανία τη δεκαετία του 1950. Το black cohosh δεν πρέπει να συγχέεται με το μπλε cohosh ή το άσπρο cohosh και γενικά χρησιμοποιείται για τα εμμηνοπαυσιακά συμπτώματα. Μερικές γυναίκες το χρησιμοποιούν επίσης για τη θεραπεία του PMS και της δυσμηνόρροιας. Στο γενικό πληθυσμό, το black cohosh έχει δείξει να είναι αποτελεσματικό στη θεραπεία των εξάψεων. Αναφέρεται ότι μπορεί να είναι τόσο αποτελεσματικό όσο και η θεραπεία αποκατάστασης με οιστρογόνα για μερικούς ασθενείς και συχνά υπάρχει βελτίωση των συμπτωμάτων μέσα στις 4 πρώτες εβδομάδες. Φαίνεται όμως ότι το black cohosh δεν είναι ένα φυτοοιστρογόνο. Δεν έχει μελετηθεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του black cohosh σε γυναίκες με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (Roemheld-Hamm B,2002).

3.3 Απορρόφηση και μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων

Οι ισοφλαβόνες υπάρχουν στα φυτά κυρίως στην ανενεργή μορφή τους ως γλυκοσίδια. Όταν προσλαμβάνονται από τον οργανισμό τα γλυκοσίδια των ισοφλαβονών (γενιστίνη και διατζίνη) υδρολύονται στο έντερο από τη βακτηριακή β-γλυκοσιδάση και μετατρέπονται στις βιοενεργές αγλυκόνες (γενιστεΐνη και διατζεΐνη). Περαιτέρω ζύμωση

στο έντερο σχηματίζει ειδικούς μεταβολίτες. Τότε οι αγλυκόνες απορροφώνται από τον εντερικό σωλήνα και μεταφέρονται στο ήπαρ απ' όπου ως γλυκουρονίδια (glucuronides) απεκκρίνονται μέσω της χολής και επαναρροφώνται με την εντεροηπατική κυκλοφορία ή απεκκρίνονται χωρίς να μεταβληθούν στα ούρα. Η διατζεΐνη μπορεί να μεταβολιστεί περαιτέρω σε εκουόλη, διυδροδιατζεΐνη ή ο-διμεθυλανγκολενσίνη, ενώ η γενιστεΐνη μπορεί να μεταβολιστεί σε ρ-αιθυλφαινόλη στο παχύ έντερο. Η διατζεΐνη, γενιστεΐνη, εκουόλη και 0-demethylangolensin είναι οι κύριες ισοφλαβόνες που ανιχνεύονται στο αίμα και στα ούρα ανθρώπων και ζώων. Η διυδροδιατζεΐνη, η ρ-αιθυλφαινόλη και η glycetin έχουν επίσης ανιχνευτεί στο ανθρώπινο πλάσμα.

Οι φυτικές λιγνάνες επίσης υφίστανται εντερική υδρόλυση από την βακτηριακή β-γλυκοσιδάση. Οι γλυκοσίδες της λιγνάνης matairesinol και secoisolariciresinol μετατρέπονται στους αντίστοιχους μεταβολίτες, εντερολακτόνη και εντεροδιόλη από τη δράση των κολονικών βακτηρίων. Η εντεροδιόλη εύκολα οξειδώνεται σε εντερολακτόνη. Αυτοί οι μεταβολίτες απορροφώνται στη συνέχεια από το παχύ έντερο και δεσμεύονται με γλυκουρονικό ή θειικό οξύ στο ήπαρ. Κάποιοι μεταβολίτες μπορεί ακόμα να μπουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Οι λιγνάνες εκκρίνονται στη χολή και στα ούρα ως συζευγμένα γλυκουρονίδια και στα κόπρανα στη μη συζευγμένη μορφή τους. Οι κύριοι μεταβολίτες, εντερολακτόνη και εντεροδιόλη εκκρίνονται στα ούρα.

Έχουν καταγραφεί οι συγκεντρώσεις των φυτοοιστρογόνων και των μεταβολιτών τους στο πλάσμα και στα ούρα: σε υγιείς ανθρώπους που δεν καταναλώνουν σόγια οι συγκεντρώσεις των ισοφλαβονών στο πλάσμα είναι της τάξης των nmol (π.χ <40nmol/L). Όμως, οι συγκεντρώσεις αυτές αυξάνονται αξιοσημείωτα στην τάξη των μmol

μετά από πρόσληψη ισοφλαβονών από γάλα σόγιας, γεύμα με σόγια, ή σκόνη σόγιας (Watanabe et al., 1998). Έχουν αναφερθεί συγκεντρώσεις ισοφλαβονών στο πλάσμα 1-4 $\mu\text{mol/L}$ μετά από κατανάλωση τροφών πλούσιων σε ισοφλαβόνες (Xu X et al., 2000). Παρόμοια, η έκκριση ισοφλαβονών στα ούρα αυξάνεται σημαντικά μετά από δίαιτα πλούσια σε ισοφλαβόνες. Σε υγιείς γυναίκες που παίρνουν συμπλήρωμα λιναρόσπορου, οι συγκεντρώσεις λιγνάνης στο πλάσμα αυξάνονται από συγκέντρωση 29 σε 52 nmol/L μετά την πρόσληψη λιναρόσπορου. Όμοια, η έκκριση λιγνάνης στα ούρα αυξάνεται μετά από αύξηση της διαιτητικής πρόσληψης. Έχει βρεθεί ότι σε γυναίκες που καταναλώνουν διάφορες συνήθειες δίαιτες η έκκριση λιγνανών στα ούρα κυμαίνεται από 1.5-3.3 $\mu\text{mol}/24\text{h}$ σε παμφάγες γυναίκες ενώ ο λόγος απέκκρισης είναι διπλάσιος έως τριπλάσιος σε φυτοφάγες γυναίκες. (πίνακας 8)

Πίνακας 8: Plasma levels of isoflavones from the traditional diet without soy fortified consumer products (FCP) consumption, calculated from the raw data

Dietary group ^a	Isoflavone plasma level (ng/ml)		
	Low	Base	High
<i>Standard Western diet^b</i>			
Genistein	0	2.05	5.10
Daidzein	0	3.15	8.46
Equol	0	0.40	2.07
Enterolactone	0.86	4.64	8.43
Enterodiol	0	0.42	0.91
<i>Vegetarian diet^c</i>			
Genistein	0	12.1	25.2
Daidzein	0.68	12.7	24.7
Equol	0.11	0.36	0.61
Enterolactone	16.7	75.4	134.0
Enterodiol	0	5.14	16.0
<i>High soy diet^d</i>			
Genistein	0	74.6	319.0
Daidzein	0	30.4	143.0
Equol	0	3.28	33.3
Enterolactone	0	6.2	36.59
Enterodiol	0	1.7	9.15

3.4 Βιοδιαθεσιμότητα των φυτοοιστρογόνων

Έχει αναφερθεί ότι η 24ωρη ουρική έκκριση διατξείνης από τις Γιαπωνέζες γυναίκες είναι 10 φορές μεγαλύτερη από αυτήν των Ασιατών γυναικών μεταναστών στη Χαβάη και η συχνότητα καρκίνου του στήθους είναι μεγαλύτερη στις γυναίκες μετανάστρες απ' ότι στις Γιαπωνέζες. Η περιεκτικότητα του ανθρώπινου πλάσματος ή των ούρων αποτελεί βιολογικό δείκτη της πρόσληψης σόγιας γιατί οι ισοφλαβόνες είναι μοναδικά συστατικά της σόγιας. Καμία άλλη συνήθης τροφή που καταναλώνεται από τον άνθρωπο δεν περιέχει αξιόλογα ποσά ισοφλαβονών. Οι ισοφλαβόνες στα ούρα του ανθρώπου μπορούν να υπολογιστούν σχετικά εύκολα, όπως και οι ισοφλαβόνες του πλάσματος εάν η πρόσληψη ισοφλαβονών ξεπερνά τα 10mg την ημέρα. Πιθανώς αυτά τα ποσά είναι απαραίτητα για τη βιολογική δράση τους και βρίσκονται στα τρόφιμα σόγιας. Η ικανότητα των ισοφλαβονών να προλαμβάνουν τον καρκίνο και άλλες χρόνιες ασθένειες εξαρτάται από την απορρόφηση, το μεταβολισμό, τη διανομή στους ιστούς στόχους και την απέκκριση των συστατικών αυτών, δηλαδή τη βιοδιαθεσιμότητα τους. Με την ανάπτυξη καλύτερων, ευκολότερων, φθηνότερων και περισσότερο γρήγορων μεθόδων για την ανάλυση των ισοφλαβονών στα υγρά του ανθρώπινου σώματος, θα υπάρξει μεγαλύτερη πρόοδος στην εκτίμηση του ρόλου αυτών των συστατικών στην ανθρώπινη υγεία. Επίσης χρειάζεται μεγαλύτερη κατανόηση της κινητικής αυτών των συστατικών, των μηχανισμών απορρόφησης, διανομής, χρησιμοποίησης και απέκκρισής τους. Είναι σημαντική επίσης η ταυτοποίηση των βιοενεργών μεταβολιτών των ισοφλαβονών και επεξήγηση του ρόλου της εντερικής μικροχλωρίδας στο μεταβολισμό των ισοφλαβονών (Hendrich S, 2002).

Η ανάλυση των υγρών του σώματος για ισοφλαβόνες χρησιμεύει στον καθορισμό του ρόλου των ισοφλαβονών στην πρόληψη διαφόρων χρόνιων ασθενειών. Για παράδειγμα, έχει μελετηθεί η σχέση ανάμεσα

στις ισοφλαβόνες των υγρών του σώματος, τη πρόσληψη σόγιας και τον κίνδυνο για καρκίνο. Έχειδειχθεί ότι μια συνήθης διατροφή που περιέχει περισσότερη σόγια προστατεύει από τον καρκίνο του στήθους, σε μετρήσεις που έχουν γίνει στα ούρα για την περιεκτικότητα των ισοφλαβονών. Η διατξεΐνη και γενικά οι ισοφλαβόνες έχουν δείξει ότι η έκκριση τους στα ούρα έχει μια θετική σχέση με την πρόσληψη τροφίμων σόγιας. Έχουν παρατηρηθεί όμως διαφορές στην πρόσληψη ισοφλαβονών και στην ουρική έκκριση σε διάφορους πληθυσμούς, κάτι που δείχνει ότι πιθανώς υπάρχουν ατομικές αποκλίσεις στη βιοδιαθεσιμότητα των ισοφλαβονών. Η μεγάλη ατομική απόκλιση στην απορρόφηση των ισοφλαβονών περιορίζει τη χρησιμότητα των μετρήσεων των ισοφλαβονών ούρων ως αξιόπιστο δείκτη της πρόσληψης ισοφλαβονών ή τροφίμων σόγιας με μελέτες με πολύ μεγάλο αριθμό ατόμων συγκρίνοντας πληθυσμούς με σχετικά μεγάλες διαφοροποιήσεις στην πρόσληψη σόγιας.

Η κινητική του μεταβολισμού των ισοφλαβονών μπορεί να καθορίσει την απαιτούμενη δόση των ισοφλαβονών που χρειάζεται για να επιτευχθεί η ευνοϊκή δράση τους και παράλληλα να αποφευχθούν ανεπιθύμητες ενέργειες. Έχει αναφερθεί ότι η γενιστίνη έχει όμοια βιοδιαθεσιμότητα με τη γενιστεΐνη και η διαζίνη είναι πιο βιοδιαθέσιμη από την διατξεΐνη, όπως φαίνεται στις συγκεντρώσεις πλάσματος μετά από μια ορισμένη δόση. Έχει αναφερθεί (Piskula, M.K. et al, 1999) ότι η διατξεΐνη και η γενιστεΐνη απορροφώνται πιο γρήγορα από τις γλυκοσίδες τους (glycosides), οι οποίες παρατηρήθηκαν στο πλάσμα του αίματος είτε μερικά λεπτά αργότερα από τις αγλυκόνες ή δεν παρατηρήθηκαν καθόλου στο πλάσμα του αίματος μετά από 30 λεπτά από τη χορήγηση, ενώ οι αγλυκόνες παρατηρήθηκαν στο πλάσμα σχεδόν αμέσως μετά τη δόση από του στόματος. Φαίνεται ότι το στομάχι δεν περιέχει τα ένζυμα που μπορούν να υδρολύσουν τις

γλυκοσίδες των ισοφλαβονών και δεν επαρκούν οι συνθήκες του χρόνου και του PH για να επιτρέψουν τη μη ενζυματική υδρόλυση αυτών. Αυτή η διαφορά στην ταχύτητα απορρόφησης των αγλυκονών σε σχέση με τις γλυκοσίδες δεν δυσχεραίνει την συνολική απορρόφηση των γλυκοσιδών των ισοφλαβονών. Γενικά μπορεί να ειπωθεί ότι η μορφή της ισοφλαβόνης που προσλαμβάνεται ή η σύνθεση της τροφής δεν μεταβάλλει σημαντικά την απορρόφηση αυτών των συστατικών.

Ο μεταβολισμός των ισοφλαβονών από το μικροβιολογικό φορτίο του εντέρου, επηρεάζει προφανώς τις βιολογικές δράσεις των ισοφλαβονών. Η εκουόλη και ODMA (0-διμεθυλανγκολενσίνη) είναι μεταβολίτες της διατζίνης από τη μικροβιακή δράση. Μόνο το 1/3 των ατόμων παράγει equol και η παραγωγή ODMA επίσης ποικίλει. Έχει αναφερθεί ότι η βιοδιαθεσιμότητα της γενιστεΐνης και της διατζίνης ποικίλει σημαντικά στους διάφορους υποπληθυσμούς που χαρακτηρίζεται από χαμηλή ή υψηλή έκκριση γενιστεΐνης που καθορίζεται ως ένα βαθμό από τη μικροβιακή αποικοδόμηση των ισοφλαβονών. Ο χρόνος της εντερικής μεταφοράς (gut transit time, GTT) επηρεάζει τη βιοδιαθεσιμότητα των ισοφλαβονών σε αλληλεπίδραση με το φαινόμενο της αποικοδόμησης των ισοφλαβονών. Αυτό σημαίνει ότι όσο περισσότερο οι ισοφλαβόνες μένουν στον εντερικό σωλήνα, τόσο μεγαλύτερη πιθανότητα έχουν να αποικοδομηθούν από οργανισμούς που δρουν εκεί και τόσο λιγότερες ισοφλαβόνες θα υπάρχουν διαθέσιμες για απορρόφηση (Hendrich, S., 2002).

3.5 Επίπεδα πρόσληψης φυτοοιστρογόνων

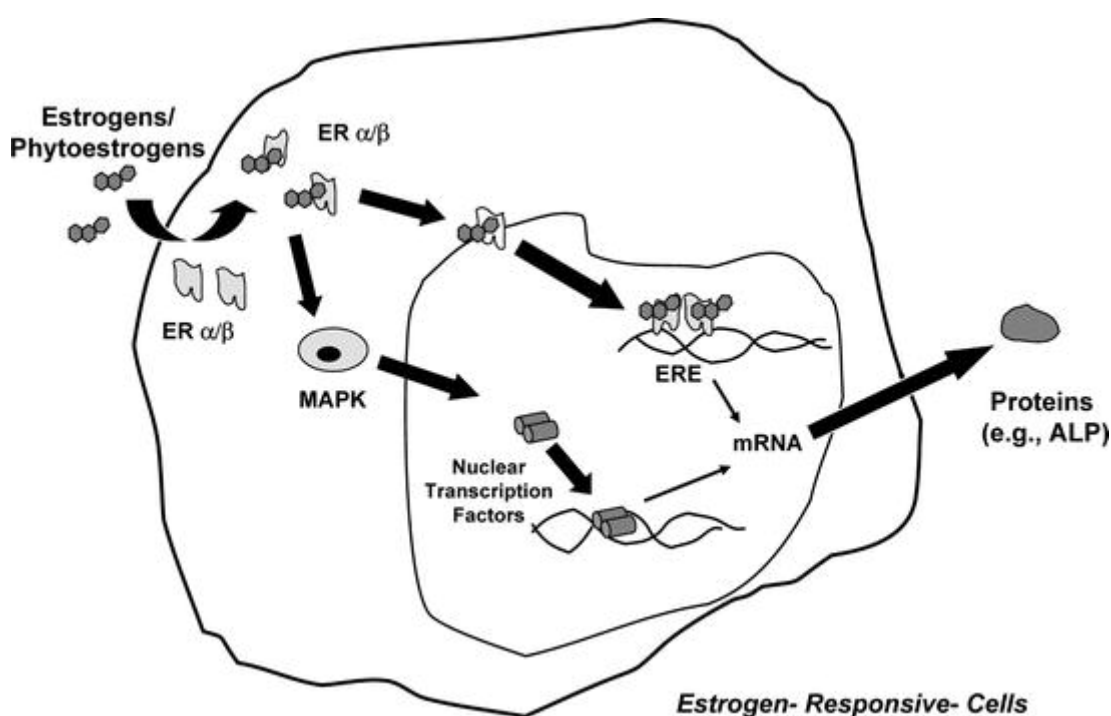
Η σόγια αποτελεί μέρος της διατροφής της νοτιοανατολικής Ασίας σχεδόν για 5 χιλιάδες χρόνια και έχει σχετιστεί με χαμηλή επίπτωση

ορισμένων καρκίνων και στεφανιαίας καρδιακής νόσου σ' αυτούς τους πληθυσμούς. Η περιεκτικότητα της σόγιας σε ισοφλαβόνες είναι 14-153mg/100g στη σόγια και 131-198mg/100g στο αλεύρι σόγιας. Η κατανάλωση ισοφλαβονών στον Ιαπωνικό πληθυσμό έχει εκτιμηθεί σε 25-100mg/μέρα, ενώ οι Κινέζες καταναλώνουν 39mg/μέρα. Απεναντίας, η κατανάλωση ισοφλαβονών στις Δυτικές χώρες είναι χαμηλότερη και κυμαίνεται από <1mg/μέρα στις γυναίκες των ΗΠΑ και 10mg/μέρα για τις Γιαπωνέζες της Αμερικής. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, ο γενικός πληθυσμός καταναλώνει <1mg/μέρα και 2.6mg/μέρα καταναλώνουν οι φυτοφάγοι (Safford,B.,et al,2003).

3.6 Μηχανισμός δράσης των φυτοοιστρογόνων

Έχει βρεθεί να υπάρχουν 2 τουλάχιστον υποδοχείς οιστρογόνων. Έχουν οριστεί ως ERa και ERb και έχουν διαφορετική χημική συγγένεια για τα φυτοοιστρογόνα και διαφορετικές σχετικές συγκεντρώσεις στα οργανικά συστήματα μέσα στο σώμα. Φαίνεται ότι η διαφορετική έκφραση των υποδοχέων στα διάφορα στάδια της ανάπτυξης εξηγεί τη διαφορετική ευαισθησία των φυτοοιστρογόνων στα στάδια της ανάπτυξης (Tuohy PG, 2003). Σε μερικούς ιστούς η σόγια δρα ως ήπιο προ-οιστρογόνο (οστά και εγκέφαλος) ενώ σε άλλους δρα ως αντί-οιστρογόνο (στήθος και μήτρα). Έχειδειχθεί ότι οι ισοφλαβόνες της σόγιας δεσμεύονται με πολύ χαμηλή χημική συγγένεια (1/50,000 με 1/100,000 της χημικής συγγένειας της οιστραδιόλης) στον α- υποδοχέα της οιστραδιόλης, και δρουν ως αντι-οιστρογόνα στο στήθος και τη μήτρα, ενώ οι ισοφλαβόνες και η οιστραδιόλη δεσμεύονται όμοια στον β-υποδοχέα της οιστραδιόλης, και έχουν παρόμοια δράση με τα οιστρογόνα πάνω στα λιπίδια, στα οστά και στον εγκέφαλο.

Η δράση των φυτοοιστρογόνων, μπορεί να είναι γενωμική και μη γενωμική. Η γενωμική δράση οφείλεται στη χημική δομή των ισοφλαβονών που επιτρέπει στα μόρια αυτά να δεσμεύονται στους ενδοκυτταρικούς ERs, οι οποίοι ανήκουν στους πυρηνικούς υποδοχείς και είναι 2: ο ERα και ο ERβ. Στη περίπτωση της μη γενωμικής δράσης ενεργοποιείται υποδοχέας της μεμβράνης, όπως η κινάση της τυροσίνης και η φωσφολιπάση C οπότε ενεργοποιούνται ενδοκυτταρικά μονοπάτια (Migliaccio S, et al, 2003, Ha E, et al, 2003). [σχήμα 6]



Σχήμα 6. Mechanisms of action of isoflavones; genomic and non-genomic. Representative osteoblast with schematic representation of putative signalling triggered by stimulation of the isoflavone, genistein

Μηχανισμός δράσης της γενιστεΐνης: η γενιστεΐνη μοιάζει δομικά με την 17β-οιστραδιόλη αλλά δεσμεύεται στον υποδοχέα του οιστρογόνου με χαμηλότερη χημική συγγένεια απ' ότι το οιστρογόνο. Η γενιστεΐνη δεσμεύεται στον ERβ υποδοχέα με μεγαλύτερη συγγένεια από τον ERα όμως προκαλεί μεγαλύτερη γονιδιακή αντιγραφή όταν είναι

συνδεδεμένη στον ER_{α} , απ' ότι στον ER_{β} η γενιστεΐνη μπορεί επίσης να επηρεάσει την έκφραση του υποδοχέα της προγεστερόνης, τον υποδοχέα του ανδρογόνου και τον υποδοχέα της οξυτοκύνης.

Ενδοκυτταρικά, η γενιστεΐνη μπορεί να επηρεάσει πολλούς κυτταρικούς μηχανισμούς. Η γενιστεΐνη έχει να αναστέλλει την κινάση της τυροσίνης. Φαίνεται ότι επηρεάζει τον κυτταρικό κύκλο αφού η γενιστεΐνη αναστέλλει τις τοποϊσομεράσες I και II του DNA. Η γενιστεΐνη δρα ως αντιοξειδωτικό αφού αυξάνει τη δράση των αντιοξειδωτικών ενζύμων. Έχει αναφερθεί ότι η γενιστεΐνη μπορεί να αλλάξει το μεταβολισμό του οιστρογόνου. Για παράδειγμα, η γενιστεΐνη αναστέλλει τα ένζυμα αρωματάση και 5^α-ρεδουκτάση. Επίσης θεωρείται ότι αναστέλλει την αφυδρογονάση του 17β-υδροξυστεροειδικού. Τέλος, έχει αναφερθεί ότι η γενιστεΐνη αυξάνει την sex-hormone-binding globulin (SHBG), ενώ αλλού αναφέρεται ότι μπορεί να αναστέλλει την SHBG (Fitzpatrick,L.A.,2003 & Linford N, et al, 2002).

4.0 Θεραπευτικές ιδιότητες των φυτοοιστρογόνων

4.1 Επίδραση της διαιτητικής σόγιας στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων:

Ο μεταβολισμός της γλυκόζης και των λιπιδίων είναι μια πολύπλοκη διαδικασία που ρυθμίζεται από πεπτιδικές και στεροειδικές ορμόνες και επηρεάζεται από τη δίαιτα. Έχει ερευνηθεί σε ανθρώπους και πειραματόζωα εάν η κατανάλωση σόγιας επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων ή τις ορμόνες που λαμβάνουν μέρος στο μεταβολισμό. Έχει αναφερθεί ότι οι πολυσακχαρίτες της σόγιας

μειώνουν τη μεταγευματική γλυκόζη και τις συγκεντρώσεις των τριακυλογλυκερολών, κι έτσι θεωρείται ότι οι πολυσακχαρίτες της σόγιας πιθανώς βελτιώνουν καταστάσεις κακής ανοχής της γλυκόζης και υπερλιπιδαιμίας. Η ωφελιμότητα της σόγιας μπορεί να οφείλεται και στις πρωτεΐνες της. Έχει αναφερθεί ότι η πρωτεΐνη της σόγιας προκαλεί χαμηλότερο λόγο μεταγευματικής ινσουλίνης-γλυκαγόνης σε υγιή και υπερχοληστερολαιμικά άτομα απ' ότι προκαλεί η καζεΐνη. Οι πρωτεΐνες της σόγιας είναι πλούσιες σε αργινίνη και γλυκίνη, που εμπλέκονται στην έκκριση ινσουλίνης και γλυκαγόνης από το πάγκρεας. Η μείωση της ινσουλίνης του πλάσματος από την πρωτεΐνη της σόγιας μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη απελευθέρωση από το πάγκρεας ή στην αυξημένη απομάκρυνση από το ήπαρ. Κατά συνέπεια και η μείωση στη χοληστερόλη από τη πρωτεΐνη της σόγιας γίνεται από τη μείωση του λόγου ινσουλίνης-γλυκαγόνης που προκαλείται από την αργινίνη και τη γλυκίνη. Έχει αναφερθεί ότι οι διάφορες πρωτεϊνικές πηγές (από σόγια, άλλες φυτικές πρωτεΐνες, και ζωικές πρωτεΐνες) δεν επιφέρουν κάποια αλλαγή στη γλυκόζη, την ινσουλίνη ή τη γλυκαγόνη, αλλά η κινητική αυτών των τριών διαφέρουν μετά την πρόσληψη διαφορετικών πηγών πρωτεΐνης σε ένα μεικτό γεύμα, κάτι που δείχνει ότι η πρωτεΐνη σόγιας πλεονεκτεί έναντι των άλλων πρωτεϊνών (Bhathena SJ, 2002, & Anderson, J.W, et al, 1995)).

4.1.1 Παχυσαρκία και σακχαρώδης διαβήτης

Η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης είναι 2 διατροφικές διαταραχές που απασχολούν τη δημόσια υγεία λόγω της μεγάλης διάδοσης τους αλλά επίσης λόγω του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο (δυσλιπιδαιμία, αθηροσκλήρωση και στεφανιαία αρτηριακή νόσο) που ευθύνονται για τη μεγάλη νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η παχυσαρκία

αποτελεί μια διαταραχή του ενεργειακού ισοζυγίου και σχετίζεται με υπερινσουλιναιμία, ανοχή στην ινσουλίνη και δυσλειτουργίες στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Οι δυσλειτουργίες στα λιπίδια περιλαμβάνουν αυξημένη παραγωγή λιπιδίων με αύξηση της συγκέντρωσης των λιπαρών οξέων, των τριακυλογλυκερολών και των VLDLs. Η υπερινσουλιναιμία και οι διαταραχές στα λιπίδια είναι γνωστό ότι αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου για αθηροσκλήρωση και καρδιαγγειακή νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης είναι ένα πολύπλοκο μεταβολικό σύνδρομο που περιλαμβάνει διαταραχές στην έκκριση ινσουλίνης και στη δράση της ινσουλίνης, μεταβολή στο ενδοκρινικό σύστημα, και παραγωγή ενδογενούς γλυκόζης που οδηγεί σε προοδευτική επιδείνωση της ανοχής της γλυκόζης και υπεργλυκαιμία. Άτομα με διαβήτη τύπου 1 (ινσουλινο-εξαρτώμενο) και τύπου 2 (μη ινσουλινο-εξαρτώμενο) έχουν επίσης διαταραχές στο μεταβολισμό των λιπιδίων, με αύξηση του κινδύνου για πρόωμη καρδιαγγειακή νόσο. Η αντίσταση στην ινσουλίνη είναι κοινό χαρακτηριστικό της παχυσαρκίας και του διαβήτη και επηρεάζεται από τη φύση του διατροφικού λίπους. Οι παρεμβάσεις για τον έλεγχο της παχυσαρκίας και του διαβήτη θα πρέπει να στοχεύουν σ' αυτές τις δυσλειτουργίες.

Διάφορες διατροφικές παρεμβάσεις για τον έλεγχο του υπερβολικού βάρους, της υπεργλυκαιμίας και της δυσλιπιδαιμίας περιλαμβάνουν δίαιτες χαμηλές σε ενέργεια και λίπος, την κατανάλωση λαχανικών, φρούτων και δημητριακών, τρόφιμα με υψηλή περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες, και αντιοξειδωτικών. Τέτοιες παρεμβάσεις εστιάζουν κυρίως στη τροποποίηση της ποσότητας και της φύσης της προσλαμβανόμενης ενέργειας και του λίπους. Τελευταία, έχει δοθεί ιδιαίτερο ενδιαφέρον στο ρόλο της διαιτητικής πρόσληψης πρωτεΐνης σ' ότι αφορά την παχυσαρκία και τον διαβήτη. Τα φυτοοιστρογόνα

έχουν δείξει ότι συμβάλουν στη βελτίωση των λιπιδίων ορού και στον έλεγχο της οξειδωσης της LDL, στο βασικό μεταβολικό ρυθμό και στην οξειδωση της γλυκόζης από την ινσουλίνη (insulin-stimulated glucose oxidation). Οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες επίσης επηρεάζουν τον ενεργειακό μεταβολισμό. Αυτές οι παρατηρήσεις δείχνουν ότι η κατανάλωση τροφών πλούσιων σε φυτοοιστρογόνα μπορεί να προστατεύει από την παχυσαρκία και τον διαβήτη (Bhathena SJ, 2002).

4.1.2 Επίδραση της σόγιας στην παχυσαρκία

Θεωρείται ότι η σόγια έχει σημαντικά οφέλη ενάντια στην παχυσαρκία. (πίνακας 9) Έχει αναφερθεί ελάχιστη μόνο διαφορά στην απώλεια βάρους παχύσαρκων ατόμων μετά από υποθερμιδική δίαιτα υπέρ της κατανάλωσης σόγιας ως πηγή πρωτεΐνης απ' ότι με την καζεΐνη. Επίσης έχει αναφερθεί ότι σε παχύσαρκους άνδρες που λάμβαναν υποθερμιδική δίαιτα που περιελάμβανε είτε σόγια ή πρωτεΐνη κολλαγόνου ότι τα επίπεδα απαραίτητων αμινοξέων στο πλάσμα ήταν καλύτερα με τη δίαιτα της σόγιας απ' ότι με την πρωτεΐνη κολλαγόνου. Παρ' ότι τα αποτελέσματα δεν είναι θεαματικά θεωρείται ότι η μακροπρόθεσμη υποκατάσταση της ζωικής πρωτεΐνης με φυτική πρωτεΐνη σε μια υποθερμιδική δίαιτα αποτελεί ένα πρόσθετο όφελος στη μείωση του βάρους παχύσαρκων ατόμων.

Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η ωφέλιμη δράση της πρωτεΐνης της σόγιας σχετίζεται με τις περιεχόμενες ισοφλαβόνες. Ωστόσο, έχει αναφερθεί (Goodman-Gruen D et al.,2001) ότι σε κανονικού βάρους, μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που κατανάλωναν ισοφλαβόνες, γενιστεΐνη και διατzeΐνη, είχαν χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος και συγκέντρωση ινσουλίνης νηστείας και υψηλότερη HDL χοληστερόλη. Η γενιστεΐνη και διατzeΐνη επίσης μείωσαν την απόκριση ινσουλίνης από στοματική φόρτωση γλυκόζης. Τα στοιχεία αυτά δείχνουν την

ωφέλιμη δράση των ισοφλαβονών στο υπερβάλλον βάρος, την υπερινσουλιναμία και υπερλιπιδαιμία που είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο που συνήθως σχετίζεται με την παχυσαρκία. Για να δοθούν ακριβείς απαντήσεις πρέπει να γίνουν μακροπρόθεσμες μελέτες σ' ότι αφορά την πρωτεΐνη σόγιας ή τις ισοφλαβόνες της σόγιας πάνω σε παχύσαρκα άτομα.

Πίνακας 9: Effects of dietary soy in obese animals and humans

Model	Diet	Amount and duration	Effects
Humans			
Obese subjects	Very-low-energy diet with soy protein compared with low-energy-diet with casein	375–425 kcal/d for 60–70 d	Decreased body weight but a greater reduction in cholesterol and triacylglycerol
Obese women	Low-energy diets with soy protein or lean meat	Low-energy-diets for 16 wk	Similar decrease (9%) in body weight with both diets
Obese women	Soy-based liquid formula compared with milk-based liquid formula	1000 kcal/d for 4 wk	No significant difference in body weight decrease between the 2 diets
Mildly obese subjects	Soy protein compared with animal protein	28–29% of energy as protein for 4 d	Decreased 24-h energy expenditure
Animals			
Genetically obese mice	Soy-protein isolate and hydrolysate compared with casein-protein isolate and hydrolysate	35% protein for 2 wk at 60% of energy	Decreased body weight, plasma glucose, and perirenal fat pad weight
Obese yellow mice	Soy-protein isolate and hydrolysate	35% protein for 4 wk at	Decreased body fat and plasma glucose

	compared with casein-protein isolate and hydrolysate	60% of energy	
Gold thioglucose- induced obese mice	Soy saponin plus casein	15% casein with total saponin (10– 100 mg·d ⁻¹ ·kg body wt ⁻¹)	Decreased body fat

4.1.3 Ρόλος της σόγιας στον σακχαρώδη διαβήτη

Αναφέρεται ότι η σόγια επίσης έχει ωφέλιμα αποτελέσματα πάνω στον σακχαρώδη διαβήτη. Οι περισσότερες μελέτες πάνω στην επίδραση της σόγιας στον διαβήτη τύπου 1 έχουν γίνει πάνω σε πειραματόζωα. Οι μελέτες αυτές δείχνουν ότι η προσθήκη σόγιας στη διατροφή προκαλεί μείωση των επιπέδων γλυκόζης πλάσματος, χοληστερόλης και λιπιδίων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι η πρωτεΐνη σόγιας στη δίαιτα μειώνει τη συχνότητα και το χρόνο εμφάνισης του διαβήτη.

Έχει βρεθεί επίσης για τον διαβήτη τύπου 2 ότι ο φλοιός της σόγιας ασκεί ευεργετικό ρόλο στην ανοχή της γλυκόζης, στο λιπιδαιμικό προφίλ και στην γλυκοζυλιωμένη αιμογλοβίνη. Το αποτέλεσμα αυτό ερμηνεύεται σαν αποτέλεσμα των φυτικών ινών παρά σε άλλα συστατικά της σόγιας. Έχει αναφερθεί σε παχύσαρκα άτομα με διαβήτη τύπου 2 ότι ο πολυσακχαρίτης της σόγιας μειώνει σημαντικά την αύξηση της συγκέντρωσης της μεταγευματικής γλυκόζης ορού και των τριακυλογλυκερολών. Το γεγονός αυτό αποδίδεται στις μικρότερες αυξήσεις της συγκέντρωσης γλυκαγόνης και παγκρεατικού πολυπεπτιδίου και στις μεγαλύτερες αυξήσεις στις συγκεντρώσεις της σωματοστατίνης. Έχει μελετηθεί επίσης η επίδραση της πρωτεΐνης σόγιας σε άτομα με διαβήτη τύπου 2 μαζί με παχυσαρκία, υπέρταση και πρωτεинуρία. Δεν παρατηρήθηκε καμία βελτίωση στη νεφρική

λειτουργία ή στην πρωτεϊνουρία μετά την κατανάλωση σόγιας ενώ παρατηρήθηκε μείωση στην υπερλιπιδαιμία και στις συγκεντρώσεις χοληστερόλης και τριακυλογλυκερολών. Επίσης έχει αναφερθεί για τον τύπο 2 διαβήτη, ότι οι πρωτεΐνες της σόγιας μαζί με τις ισοφλαβόνες και τις φυτικές ίνες μειώνουν την LDL χοληστερόλη, την απολιποπρωτείνη B-100 και τις τριακυλογλυκερόλες σε σύγκριση με δίαιτα με καζεΐνη αλλά δεν παρατηρήθηκε καμιά μεταβολή στο μεταβολισμό της γλυκόζης, αφού δεν υπήρξε καμιά αλλαγή στην αιμογλοβίνη A_{1c} (Hermansen K et al., 2001).

Απ' αυτά φαίνεται ότι η σόγια και τα συστατικά της έχουν ωφέλιμη δράση στις συγκεντρώσεις των λιπιδίων σε υγιή και σε άτομα με τύπου 2 διαβήτη. Δεν είναι ξεκάθαρο όμως εάν αυτή η δράση πάνω στα λιπίδια οφείλεται στην πρωτεΐνη της σόγιας, στις ισοφλαβόνες ή στις φυτικές ίνες γιατί είναι γνωστό ότι δίαιτες πλούσιες σε φυτικές ίνες έχουν επίσης ωφέλιμη δράση στο μεταβολισμό των λιπιδίων. Αναφέρεται ότι οι ισοφλαβόνες της σόγιας είναι ωφέλιμες για τα διαβητικά άτομα λόγω της οιστρογονικής δραστηριότητάς τους και της ικανότητας τους να εμποδίζουν την glucose-induced lipid peroxidation και να αναστέλλουν την εντερική πρόσληψη γλυκόζης μέσω της μείωσης της μεταφοράς γλυκόζης με Na που έχει σαν αποτέλεσμα την μείωση της μεταγευματικής υπργλυκαιμίας (Jayagopal V, et al, 2002).

4.1.4 Ρόλος του λιναρόσπορου στην παχυσαρκία και τον διαβήτη

Υπάρχουν λίγες μελέτες σε ανθρώπους για το ρόλο του λιναρόσπορου και των συστατικών του στην παχυσαρκία και τον διαβήτη. Έχει αναφερθεί σε υγιείς γυναίκες ότι 50g υδατάνθρακα λιναρόσπορου ή 25g κόμμος λιναρόσπορου (διαλυτές φυτικές ίνες) μειώνουν την

μεταγευματική γλυκόζη κατά 27%. Σε υγιή και υπερλιπιδαιμικά άτομα, αναφέρεται ότι η πρόσληψη ολόκληρου λιναρόσπορου μειώνει τη χοληστερόλη ορού. Η δράση αυτή πιθανώς να οφείλεται στη παρουσία στον λιναρόσπορο n-3 α-λινολενικό οξύ. Αναφέρεται ότι το έλαιο λιναρόσπορου αυξάνει σημαντικά την αρτηριακή ενδοτικότητα συγκριτικά με το κορεσμένο λίπος (Nestel PJ et al.,1997). Επίσης το έλαιο του λιναρόσπορου βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αυξάνει την HDL χοληστερόλη και μειώνει την οξείδωση της LDL (Nestel PJ et al.,1997). Έχει αναφερθεί σε διαβητικά άτομα ότι το έλαιο του λιναρόσπορου αυξάνει την HDL χοληστερόλη αλλά μειώνει ελάχιστα την ολική χοληστερόλη, γεγονός που αποδίδεται πιθανώς στην έλλειψη της δραστηριότητας της Δ^6 – desaturase (EC 1.14.99.25) στα διαβητικά άτομα.

Έχει βρεθεί ότι σε μη παχύσαρκα, μη διαβητικά, υπερχοληστερολαιμικά άτομα, δίαιτα εμπλουτισμένη σε μερικώς αποβουτυρωμένο λιναρόσπορο μείωσε την ολική και LDL χοληστερόλη αλλά δεν είχε καμία επίδραση στην HDL χοληστερόλη ορού, πιθανώς λόγω της παρουσίας φυτικών ινών στον αποβουτυρωμένο λιναρόσπορο. Λόγω ότι ο μερικώς αποβουτυρωμένος λιναρόσπορος είναι φτωχός σε α-λινολενικό οξύ, η υποχοληστερολαιμική δράση πιθανώς να οφείλεται σε άλλα συστατικά του λιναρόσπορου (Jenkins DJA et al,1999) όπως ο διγλυκοζίτης secoisolariciresinol, μια λιγνάνη του λιναρόσπορου που έχει βρεθεί να μειώνει την ολική και LDL χοληστερόλη.

Όπως οι ισοφλαβόνες της σόγιας, έτσι και οι λιγνάνες έχουν αντιοξειδωτική δράση. Αυτές είναι ο διγλυκοζίτης secoisolariciresinol, η κύρια λιγνάνη του λιναρόσπορου και οι μεταβολίτες του, εντεροδιόλη και εντερολακτόνη, και μάλιστα η αντιοξειδωτική δράση του secoisolariciresinol και της εντεροδιόλης είναι μεγαλύτερη απ' αυτή

της βιταμίνης E ή των συγγενών γλυκοζιτών που υπάρχουν στο λιναρόσπορο. Το οξειδωτικό στρες έχειδειχθεί ότι αποτελεί μια από τις αιτίες για το διαβήτη τύπου 1 και 2 και μ' αυτό τον τρόπο φαίνεται ότι οι λιγνάνες προστατεύουν από το διαβήτη (Hallmans G, et al, 2003).

4.1.5 Πιθανοί μηχανισμοί της δράσης των φυτοοιστρογόνων

Δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος ο μηχανισμός με τον οποίο τα φυτοοιστρογόνα εξάγουν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα πάνω στο διαβήτη και την παχυσαρκία. Λόγω της δομικής ομοιότητας τους με τα ενδογενή οιστρογόνα, τα φυτοοιστρογόνα δρουν ως ασθενή οιστρογόνα και ανταγωνίζονται με την 17β-εστραδιόλη τη δέσμευση στον ενδοπυρηνικό πρωτεϊνικό υποδοχέα του οιστρογόνου για τη ρύθμιση της γονιδιακής αντιγραφής. Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 2 υποδοχείς οιστρογόνου, ο υποδοχέας α και ο υποδοχέας β, οι οποίοι εκφράζονται σε διάφορους ιστούς, συμπεριλαμβανομένου και του λιπώδους ιστού. Τα φυτοοιστρογόνα δεσμεύονται και στους 2 υποδοχείς αλλά με μεγαλύτερη χημική συγγένεια στον υποδοχέα β. Τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να εξάγουν τη βιολογική τους δράση μέσω μηχανισμών στους οποίους δεν μεσολαβεί ο υποδοχέας οιστρογόνου, αλλά αναστέλλοντας τη δραστηριότητα διαφόρων ενζύμων συμπεριλαμβανομένων της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης (Akiyama T et al, 1987), της τοποϊσομεράσης I του DNA (EC 5.99.1.2) και της τοποϊσομεράσης II του DNA (EC 5.99.1.3) και της ριβοσωμικής S6 κινάσης, που εμπλέκονται σε μηχανισμούς κυτταρικού σήματος και διάφορα γεγονότα μέσα στον πυρήνα όπως τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση. Επίσης, πιστεύεται ότι τα φυτοοιστρογόνα έχουν ισχυρή αντιοξειδωτική δραστηριότητα. Έτσι, μερικές από τις κυτταρικές και μεταβολικές δράσεις της σόγιας (ισοφλαβόνες) και του λιναρόσπορου (λιγνάνες) στην παχυσαρκία και τον διαβήτη μπορεί να

οφείλονται σε μηχανισμούς στους οποίους μεσολαβεί ο υποδοχέας οιστρογόνου και σε μηχανισμούς στους οποίους δεν μεσολαβεί ο υποδοχέας οιστρογόνου.

Έχει αναφερθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να επηρεάζουν ευνοϊκά την ομοιόσταση της γλυκόζης, την έκκριση ινσουλίνης και τον μεταβολισμό των λιπιδίων (πίνακας 10). Οι ισοφλαβόνες γενιστεΐνη και διατζεΐνη έχουν δείξει *in vitro* ότι αναστέλλουν τη μεταφορά της γλυκόζης μέσω της εντερικής μεμβράνης πειραματόζων με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο και επίσης προστατεύουν ενάντια στην οξείδωση της ανθρώπινης LDL από τη γλυκόζη. Αυτή η δράση πρέπει να είναι αντίστοιχη με την εντερική απορρόφηση της γλυκόζης *in vivo*, γιατί ο μεταφορέας 1 της γλυκόζης με Na και ο βοηθητικός μεταφορέας 2 της γλυκόζης αυξάνονται στον πειραματικό διαβήτη (Fedorak RN et al, 1991). Αυτή η αύξηση προκαλεί αυξημένη απορρόφηση της γλυκόζης από τον εντερικό σωλήνα που οδηγεί σε μεταγευματική υπεργλυκαιμία, ένα σύνηθες φαινόμενο στο διαβήτη. Η ανασταλτική δράση των ισοφλαβονών της σόγιας στην εντερική μεταφορά της γλυκόζης, εάν λειτουργεί *in vivo*, μπορεί να βοηθήσει στη μείωση της μεταγευματικής υπεργλυκαιμίας στο διαβήτη.

Έχει αναφερθεί ότι η πρωτεϊνική κινάση της τυροσίνης παίζει κάποιο ρόλο στη ρύθμιση της έκκρισης της ινσουλίνης από τα β παγκρεατικά κύτταρα. Αναφέρεται σε *in vitro* μελέτες ότι χρησιμοποιώντας τη γενιστεΐνη ως αναστολέα της πρωτεϊνικής κινάσης της τυροσίνης έδειξε ότι αυτή είχε πολλαπλή δράση στην απελευθέρωση της ινσουλίνης από τις παγκρεατικές νησίδες. Για παράδειγμα η γενιστεΐνη (σε συγκέντρωση 100 $\mu\text{mol/L}$) έδειξε να αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης, αλλά μείωσε τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων των νησίδων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι η γενιστεΐνη αναστέλλει τη δράση της κινάσης της τυροσίνης των νησίδων και την απελευθέρωση της ινσουλίνης που

ενεργοποιείται από τη γλυκόζη και τη σουλφονυλουρία χωρίς να επηρεάζει το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η διατζεϊνη δεν έχει κάποια επίδραση στην κινάση της τυροσίνης αλλά αυξάνει την έκκριση ινσουλίνης από τις νησίδες ποντικίου.

Η γενιστεϊνη έχειδειχθεί ότι επηρεάζει άμεσα τον μεταβολισμό των λιπιδίων στο ήπαρ και στο λιπώδη ιστό. Η γενιστεϊνη έχει δείξει ότι μειώνει τη μετατροπή της [14 C] γλυκόζης σε λιπίδια και αυξάνει την παραγωγή λιπαρών οξέων στο μισό. Αυτές οι αλλαγές συνοδεύονται από μείωση του περιεχομένου του ήπατος σε τριάκυλογλυκερόλες. Η γενιστεϊνη έχει δείξει επίσης ότι μειώνει τον αριθμό των υψηλής χημικής συγγένειας υποδοχέων ινσουλίνης στο ήπαρ πειραματόζων. Παρομοίως έχειδειχθεί ότι επώαση λιποκυττάρων πειραματόζων με γενιστεϊνη οδήγησε σε αναστολή της μετατροπής της γλυκόζης σε λιπίδια σε παρουσία και απουσία ινσουλίνης. Παρόμοιο αντιλιπογενετικό αποτέλεσμα στα λιποκύτταρα παρατηρήθηκε όταν χρησιμοποιήθηκε οξικό άλας ως υπόστρωμα για την λιπογένεση. Η γενιστεϊνη (0.1 και 1mmol/L) έχει δείξει να αυξάνει τη λιπόλυση και στη μικρότερη συγκέντρωση 0.01 αύξησε περαιτέρω τη λιπόλυση που ενεργοποιείται από την επινεφρίνη στα λιποκύτταρα. Έχειδειχθεί σε λιποκύτταρα ότι η γενιστεϊνη μείωσε τη σύνθεση λιπιδίων από γλυκόζη που ενεργοποιείται από την ινσουλίνη και ανέστειλε την οξείδωση της γλυκόζης που ενεργοποιεί η ινσουλίνη και τη λιπολυτική δράση της ινσουλίνης αλλά δεν είχε κάποια επίδραση στην αφυδρογονάση του πυροβικού (EC 1.2.4.1) ή τη συνθάση του γλυκογόνου (EC 2.4.1.11) (Ablar A et al,1992). Σε λιποκύτταρα πειραματόζων, η γενιστεϊνη έχει δείξει να αναστέλλει de novo τη σύνθεση λιπιδίων από οξικό άλας και γλυκόζη αλλά ενεργοποιεί τη λιπόλυση. Έτσι, η γενιστεϊνη φαίνεται ότι έχει άμεση επίδραση στο μεταβολισμό των λιπιδίων στο ήπαρ και το λιπώδη ιστό επηρεάζοντας συγχρόνως τη λιπογένεση και τη λιπόλυση.

Επίσης, έχει μελετηθεί η δράση της κουμεστρόλης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων σε πειραματόζωα. Η κουμεστρόλη έχει δείξει ότι δεν επιδρά σημαντικά στις συγκεντρώσεις της ινσουλίνης πλάσματος ή του γλυκογόνου, αλλά μειώνει το μυϊκό γλυκογόνο και αναστέλλει τη δέσμευση της ινσουλίνης στη μυϊκή μεμβράνη. Έτσι, φαίνεται ότι η δράση της κουμεστρόλης στο μεταβολισμό των υδατανθράκων γίνεται μέσω αλλαγών στους υποδοχείς της ινσουλίνης. Δεν είναι γνωστό εάν οι δράσεις αυτές των φυτοοιστρογόνων στους σκελετικούς μύες έχουν κάποια επίδραση στη συνολική διάθεση της γλυκόζης *in vivo*. Η κουμεστρόλη επηρεάζει επίσης το μεταβολισμό των λιπιδίων. Σε πειραματόζωα, η διαιτητική κουμεστρόλη έδειξε να μειώνει τη συγκέντρωση χοληστερόλης πλάσματος με ένα δοσο-εξαρτώμενο τρόπο. Έτσι, τα φυτοοιστρογόνα φαίνονται να έχουν ευνοϊκές βιολογικές δράσεις πάνω στο μεταβολισμό της γλυκόζης και των λιπιδίων κάτι που μπορεί να εξηγεί και τη πιθανή βελτίωση της παχυσαρκίας και του διαβήτη.

Πίνακας 10: Metabolic effects of phytoestrogens at the cellular level

Isoflavone	Cell type	Action
Soybean extract (daidzein and genistein)	Intestinal cells	Inhibits glucose uptake into brush border membrane vesicles
Genistein	Pancreatic islet cells	Increases basal insulin secretion but reduces islet cell proliferation and inhibits glucose- and sulfonylurea-stimulated insulin receptors
Genistein	Hepatocytes	Decreases incorporation of glucose into lipids and the number of insulin receptors
Genistein	Adipocytes	Inhibits glucose conversion into total lipids, stimulates basal lipolysis and epinephrine-induced lipolysis, and inhibits insulin-

		stimulated glucose oxidation in a dose-dependent manner but has no effects on insulin's stimulation of pyruvate dehydrogenase and glycogen synthase activities or tyrosine autophosphorylation of insulin receptors
Genistein	Skeletal muscle cells	Inhibits glucose uptake stimulated by uncoupling protein 3
Coumestrol	Skeletal muscle	Decreases glycogen and inhibits insulin binding to membranes

4.2 Φυτοοιστρογόνα και καρδιαγγειακή νόσος

Είναι γνωστό για 60 περίπου χρόνια ότι η αντικατάσταση ζωικής πρωτεΐνης στη διατροφή με πρωτεΐνη σόγιας μειώνει την υπερλιποπρωτεϊναιμία και την αθηροσκλήρωση. Έχει μελετηθεί αρκετά η διαιτητική πρόσληψη πρωτεΐνης σόγιας και φαίνεται ότι έχει ευνοϊκή δράση στη συγκέντρωση των λιπιδίων και λιποπρωτεϊνών πλάσματος. Στους ανθρώπους παρατηρείται μείωση της LDL χοληστερόλης κατά 13%, στα τριγλυκερίδια πλάσματος ~10% και αύξηση στην HDL χοληστερόλη κατά μέσο όρο ~2% (Anderson, J et al.,1995). Επίσης η σόγια μειώνει την ολική χοληστερόλη αίματος. Εκτιμάται ότι μείωση της χοληστερόλης πλάσματος κατά 1% σε ένα πληθυσμό, μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία καρδιακή νόσο κατά 2-3%. Με βάση αυτές τις ευνοϊκές επιδράσεις και σύμφωνα με τον ισχυρισμό του U.S.Food and Drug Administration, '25g πρωτεΐνης σόγιας τη μέρα, σαν μέρος μιας δίαιτας χαμηλής σε κορεσμένο λίπος και χοληστερόλη, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρδιακή νόσο' (Fitzpatrick, L.A.,2003). Αναφέρεται ότι η πρωτεΐνη σόγιας ασκεί την δράση της στο

μεταβολισμό των λιπιδίων και των λιποπρωτεϊνών και αναστέλλει την αθηροσκλήρωση μέσω των ισοφλαβονών που υπάρχουν ως συστατικά της πρωτεΐνης σόγιας (Anthony, M.S et al,1997). Επίσης αναφέρεται ότι η μείωση των λιπιδίων πλάσματος δεν επιτυγχάνεται με προσθήκη ισοφλαβονών σε ένα μίγμα καζεΐνης στη δίαιτα, παρά μόνο όταν οι ισοφλαβόνες προσλαμβάνονται ως συστατικά της ακέραιης πρωτεΐνης σόγιας (Greaves, K.A et al, 1999). Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι η πρωτεΐνη σόγιας περιέχει και άλλα συστατικά που πιθανώς μειώνουν τη χοληστερόλη όπως σαπωνίνες, αμινοξέα και φυτικό οξύ. Από την άλλη, από έρευνες σε ανθρώπους αναφέρεται ότι η πρωτεΐνη σόγιας που περιέχει υψηλότερα ποσά ισοφλαβονών μπορεί να έχει πιο δυνατή επίδραση στη μείωση της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης απ' ότι έχει η πρωτεΐνη σόγιας με χαμηλότερα ποσά ισοφλαβονών (Crouse, J.R,1999, Merz-Demlow, B.E,2000, Wangen,K.E,2001). Η διαφορά αυτή στη περιεκτικότητα της σόγιας σε ισοφλαβόνες που προκαλεί διαφορετικά αποτελέσματα στη μείωση της συγκέντρωσης της LDL χοληστερόλης δείχνει ότι οι ισοφλαβόνες είναι υπεύθυνες για την συγκεκριμένη δράση παρά η σύνθεση των αμινοξέων της πρωτεΐνης σόγιας. Σε μια μελέτη με εμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, η θεραπεία για 5 εβδομάδες με 80mg/d εκχύλισμα ισοφλαβονών σόγιας βελτίωσε τη συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα, που αποτελεί δείκτη αγγειακής ακαμψίας, αλλά δεν είχε κάποια επίδραση στη διαστολή του ενδοθηλίου μέσω της ροής ή στις συγκεντρώσεις της HDL και LDL χοληστερόλης πλάσματος (Nestel,P.J et al,1997, & Simons L.A, et al, 2000).

Οξείδωση της LDL:

Έχει δειχθεί ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων πρωτεΐνης σόγιας(που περιείχαν 60mg ισοφλαβονών) σε υγιή άτομα, είχε ως αποτέλεσμα να παραταθεί η οξείδωση της LDL κατά ~20min. Ωστόσο, αναφέρεται ότι

η μειωμένη αυτή οξειδωτική δράση δεν θα μπορούσε να σχετίζεται με την συγχώνευση των ισοφλαβονών ή των μεταβολιτών τους στα σωματίδια της LDL για το λόγο ότι υπήρχαν σε πολύ μικρά ποσά (Tikkanen,M.J et al,1998). Έχει βρεθεί όμως ότι οι εστέρες των λιπαρών οξέων της οιστραδιόλης συγχωνεύονται στην LDL και αυτό οδηγεί στην παρατήρηση ότι η εστεροποίηση των λιπαρών οξέων των ισοφλαβονών της σόγιας επιτρέπει τη μεγαλύτερη αντοχή στην οξείδωση (Helistein,H, 2001, Wiseman,H, 2000, & Jenkins DJA, 2002).

Αρτηριακή λειτουργία:

Η αρτηριακή λειτουργία καθορίζεται από την αρτηριακή διαστολή μέσω του ενδοθηλίου (endothelium-mediated arterial dilation) και μετρήσεις της αρτηριακής σκληρότητας.

Υπάρχουν 2 περιπτώσεις για να εκτιμήσει κανείς την αρτηριακή διαστολή μέσω του ενδοθηλίου. Η μια περίπτωση καθορίζει την απόκριση των αρτηριών στην perfusion της ακετυλοχολίνης. Η φυσιολογική απόκριση του ενδοθηλίου στην ακετυλοχολίνη είναι η απελευθέρωση ουσιών όπως οξείδιο του αζώτου που οδηγεί σε διαστολή της αρτηρίας. Η δεύτερη περίπτωση είναι η διαστολή μέσω της ροής όπου η ροή είναι περιορισμένη. Η απόκριση του φυσιολογικού ενδοθηλίου και εδώ είναι η απελευθέρωση ουσιών που υποκινούν την αρτηριακή διαστολή όταν η ροή επανεγκαθίσταται.

Έχει μελετηθεί η επίδραση συμπληρώματος σόγιας σε σύγκριση με σόγια⁺ (μη εκχυλισμένη πρωτεΐνη σόγιας) στην αρτηριακή λειτουργία ανδρών και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών σε μια placebo-ελεγχόμενη μελέτη (Teede, H.J,et al,2001). Η θεραπεία με σόγια χειροτέρευσε την βραχιόνια αρτηριακή διαστολή στους άνδρες και δεν είχε κάποιο σημαντικό όφελος για τη διαστολή μέσω ροής στην βραχιόνια αρτηρία

στις μετέμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η έλλειψη αποτελέσματος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες σχετίζεται με την πολύ χαμηλή συγκέντρωση οιστραδιόλης πλάσματος που παρουσιάζουν πολλές γυναίκες γιατί έχει βρεθεί επίσης ότι η αλληλεπίδραση της οιστραδιόλης με τις ισοφλαβόνες σόγιας επιτείνουν την αρτηριακή διαστολή (Clarkson,T.B,2002). Παρομοίως έχει βρεθεί και αλλού ότι το εκχύλισμα ισοφλαβονών δεν έχει κάποια επίδραση στη διαστολή μέσο ροής στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Nestel,P.J et al,1997, & Sanders TAB, et al, 2002). Η επίδραση των ισοφλαβονών σόγιας στην βραχιόνια αρτηριακή διαστολή δεν είναι πλήρως κατανοητή προς το παρόν. Έχει μελετηθεί (Walker,H.A,et al,2001) η δράση της γενιστεΐνης και διατζεΐνης με απευθείας ένεση στην βραχιόνια αρτηρία σε σύγκριση με την οιστραδιόλη που χορηγήθηκε κατά τον ίδιο τρόπο. Η έρευνα έγινε σε άνδρες και προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Βρέθηκε ότι η γενιστεΐνη αύξησε την βραχιόνια αρτηριακή διαστολή και στους άνδρες και στις γυναίκες σε σύγκριση με την οιστραδιόλη και η δράση μπορούσε να εμποδιστεί από έναν αναστολέα της σύνθεσης οξειδίου του αζώτου. Αντίθετα η διατζεΐνη δεν είχε κάποιο αποτέλεσμα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι γυναίκες ήταν προεμμηνοπαυσιακές και έτσι πιθανώς να υπήρχε κάποια αλληλεπίδραση με την οιστραδιόλη για κάποιο βαθμό της διαστολής.

Η αρτηριακή ενδοτικότητα λειτουργεί με τη συστολή και τη διαστολή των αρτηριών και σχετίζεται με τα συστατικά του αρτηριακού τοιχώματος, όπως η ελαστίνη, οι πρωτεογλυκάνες και με τη λειτουργία των λείων μυϊκών κυττάρων. Στους ανθρώπους η χορήγηση πρωτεΐνης σόγιας ή εκχυλισμάτων ισοφλαβονών φαίνεται να βελτιώνει την αρτηριακή ενδοτικότητα. Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση 80mg/d εξευγενισμένων ισοφλαβονών σόγιας για 5 εβδομάδες σε έμμηνο- και

μετέμμηνοπαυσιακές γυναίκες βελτίωσε κατά 26% τη συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα (Nestel.P.J.,et al,1997). Επίσης η σόγια βελτιώνει σημαντικά την ταχύτητα των σφυγμών (Teede,H.J.,et al,2001). Η σημασία της αρτηριακής ενδοτικότητας είναι μεγάλη γιατί υπάρχει μια δυνατή συσχέτιση ανάμεσα στην αρτηριακή ακαμψία και στο βαθμό αθηροσκλήρωσης σε πολλά σημεία (Van Popele,N.M.,et al,2001, & Sargeant P,et al,1993)).

Αθηροσκλήρωση:

Έχει δειχθεί ότι δίαιτα που περιλαμβάνει αυτούσια πρωτεΐνη σόγιας μαζί με τις ισοφλαβόνες που περιέχει μειώνει τον κίνδυνο για στεφανιαία αρτηριακή αθηροσκλήρωση (Clarkson,T.B.,2002). Έχει μελετηθεί η επίδραση εκχυλίσματος ισοφλαβονών πλούσιου σε αγλυκόνη χωρίς πρωτεΐνη σόγιας, στην αθηροσκλήρωση και βρέθηκε ότι η αθηροσκλήρωση ελαττώθηκε ενώ δεν είχε κάποια επίδραση το εκχύλισμα σαπωνίνης (Yamakoshi.J.,et al,2000). Ωστόσο δεν είναι ξεκάθαρο εάν οι ισοφλαβόνες είναι υπεύθυνες για τα καρδιαγγειακά οφέλη. Θεωρείται μάλιστα ότι τα εκχυλίσματα ισοφλαβονών σόγιας στους ανθρώπους δεν έχουν καρδιαγγειακά οφέλη παρά μόνο βελτιώνουν την συστηματική αρτηριακή ενδοτικότητα (Teede H.J, et al,2001, & Hale G, et al, 2002).

4.3 Φυτοοιστρογόνα και νεφρική νόσος

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρήση προϊόντων σόγιας σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (ESRD) οι οποίοι είναι σε αυξημένο κίνδυνο για νόσο των οστών και για τους οποίους η συμβατική ορμονική θεραπεία αποκατάστασης (conventional hormone replacement therapy, HRT) μπορεί να είναι προβληματική, ειδικά σε ασθενείς με προϋπάρχουσα καρδιαγγειακή νόσο.

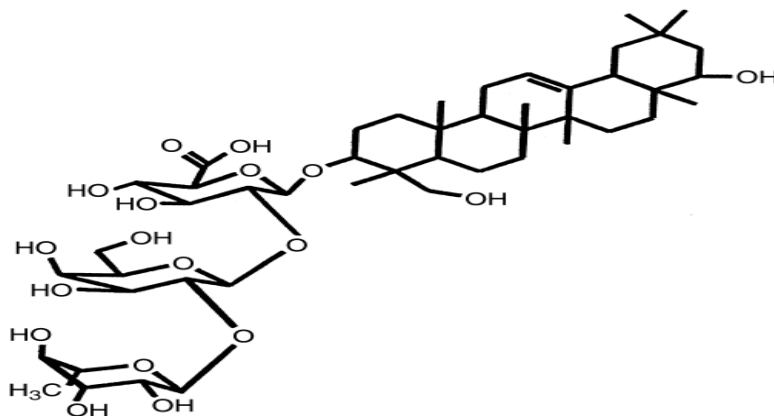
Σε ασθενείς με ESRD με διάλυση, έχει αναφερθεί ότι η πρόσληψη δίαιτας πλούσιας σε ισοφλαβόνες οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα γενιστεΐνης και διατζεΐνης. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα αυτά παρέμειναν υψηλά για πολλές μέρες λόγω της μειωμένης νεφρικής έκκρισης. Ο χρόνος ημιζωής των 2 αυτών συστατικών εκτιμήθηκε 10 φορές μεγαλύτερος στους ασθενείς με ESRD απ' ότι στα υγιή άτομα. Έχει βρεθεί ότι μετά την αιμοδιάλυση, δεν επηρεάζονται τα επίπεδα ισοφλαβονών στο αίμα. Έχει βρεθεί επίσης ότι το 1/3 των ασθενών με αιμοδιάλυση που καταναλώνουν μια τυπική αμερικάνικη δίαιτα χωρίς την προσθήκη ισοφλαβονών σ' αυτή, έχουν υψηλά επίπεδα αυτών των ισοφλαβονών στο αίμα τους, ενώ τα 2/3 είχαν μα ανιχνεύσιμα επίπεδα (Roemheld-Hamm,B.& Dahl, N.V., 2002).

Πολυκυστική νεφρική νόσο:

Έχει δειχθεί ότι η σαπωνίνη B_b της σόγιας μπορεί να εμποδίσει τη μεγέθυνση του νεφρού και την ανάπτυξη κυστών σε ποντίκια με πολυκυστική νεφρική νόσο (Philbrick D.J.,et al, 2003). Χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να διαπιστωθεί ο μηχανισμός δράσης και η αποτελεσματική δόση αυτής.

Οι σαπωνίνες είναι ευρέως διαδεδομένες στο φυτικό βασίλειο και συνίστανται από μια ποικίλη ομάδα μη πολικών τριτερπενίων ή στεροειδών γλυκοσίδων, που δεσμεύονται σε ένα ή δυο πολικά ολιγοσακχαρίδια. Υπάρχουν 5 μορφές αυτών των αμφιφιλικών συστατικών (2 μορφές ανήκουν στην Α και 3 μορφές στη Β ομάδα των σαπωνίνων της σόγιας) που έχουν βρεθεί στην άγρια και καλλιεργημένη σόγια η οποία μπορεί να περιέχει από 0.2% έως 0.8% του ξηρού βάρους της ως σαπωνίνες σόγιας, περιεκτικότητα που εξαρτάται από το φυτικό γένος, τον τόπο ανάπτυξης, και το ποσό που απομακρύνεται κατά την προετοιμασία της απομόνωσης της πρωτεΐνης σόγιας .Παρακάτω φαίνεται η δομή της σαπωνίνης B_b (σχήμα 7).

Σχήμα 7: Structure of soyasaponin B_b (3-O-(α -L-rhamnosyl-1 $\rightarrow$ 2- β -D-galactosyl-1 $\rightarrow$ 2-D-glucuronosyl-olean-12-en-3 β ,22 β , 24-triol)



Νεφρικό σύνδρομο:

Το νεφρωτικό σύνδρομο προκαλεί πρωτεϊνουρία και υπερλιπιδαιμία. Ο περιορισμός της πρόσληψης πρωτεΐνης μειώνει την πρωτεϊνουρία στους νεφρωτικούς ασθενείς και στα ποντίκια. Οι δίαιτες που είναι φτωχές σε πρωτεΐνη βελτιώνουν όχι μόνο την πρωτεϊνουρία αλλά και την χοληστερολαιμία και το άζωτο ουρίας αίματος. Όμως οι δίαιτες που είναι φτωχές σε πρωτεΐνη καθυστερούν την ανάπτυξη σε νεαρά άτομα και μειώνουν τη δομική πρωτεΐνη στους ενήλικες (Torres,N.,et al,1998 &Tovar A.R.et al,1998). Έχει προταθεί ότι η κατανάλωση δίαιτας που περιέχει φυτική πρωτεΐνη μπορεί να καθυστερήσει την καταστροφή του νεφρού. Η πρωτεΐνη σόγιας είναι μια φυτική πρωτεΐνη η οποία μπορεί να υποστηρίξει επαρκή ρυθμό ανάπτυξης σε ποντίκια και σε βρέφη. Έχει σύσταση αμινοξέων η οποία καλύπτει τις απαιτήσεις του ανθρώπου και του ποντικιού σε αμινοξέα για ανάπτυξη και διατήρηση. Έτσι η πρωτεΐνη σόγιας θεωρείται μια πλήρης πρωτεΐνη (Anderson,J.W.,etal,1999 & Messina,M.J.1999). Επίσης έχει υψηλό λόγο αργινίνης/λυσίνης, που σχετίζεται με χαμηλή έκκριση ινσουλίνης σε σύγκριση με τη ζωική πρωτεΐνη.

Έχειδειχθεί ότι η κατανάλωση πρωτεΐνης σόγιας μειώνει σημαντικά τις συγκεντρώσεις ολικής CHOL, LDL χοληστερόλης και τριγλυκεριδίων ορού με μεγαλύτερη μείωση σε άτομα με ήπια ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία. Έτσι άτομα με νεφρική νόσο μπορούν να βελτιώσουν το λιπιδαιμικό τους προφίλ και να μειώσουν τη καταστροφή του νεφρού καταναλώνοντας πρωτεΐνη σόγιας (Anderson,J.W.,et al,1995)

Η διατροφή με πρωτεΐνη σόγιας σε σύγκριση με την καζεΐνη σε ποντίκια με νεφρωτικό σύνδρομο είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση της έκκρισης της ολικής πρωτεΐνης ούρων, καθώς επίσης βελτίωσε την κάθαρση κρεατινίνης (Tovar, A.R.,et al, 2002).

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί για την εξήγηση της ευνοϊκής δράσης της σόγιας. Καταρχήν το ήπαρ αυξάνει τη σύνθεση πρωτεϊνών πλάσματος για να καλύψει τις απώλειες πρωτεΐνης από τα ούρα κατά το νεφρωτικό σύνδρομο (Lewandowsky,A.E.,et al,1988). Λόγω της κινητοποίησης πολλών πρωτεϊνών από το ήπαρ στο πλάσμα υπάρχει επίσης μια αύξηση στα σωματίδια VLDL. Το σήμα για να αυξήσει το ήπαρ τη σύνθεση λιποπρωτεϊνών προφανώς σχετίζεται με την αίσθηση του μειωμένου όγκου του πλάσματος. Επιπλέον, κατά το νεφρωτικό σύνδρομο μειώνονται οι καταβολικές οδοί των VLDL, IDL και LDL. Αυτές οι διαταραχές σχετίζονται με μειωμένη δράση και ποσότητα της πρωτεϊνικής λιπάσης, αυξημένη δραστηριότητα της ηπατικής λιπάσης και μειωμένη δραστηριότητα και μειωμένο αριθμό υποδοχέων LDL. Βρέθηκε ότι τα νεφρωτικά ποντίκια που τρέφονταν με πρωτεΐνη σόγιας είχαν χαμηλότερη ολική χοληστερόλη και τριγλυκερίδια ορού σε σύγκριση με τα νεφρωτικά ποντίκια που τρέφονταν με καζεΐνη (Tovar,A.R.,et al,2002). Φαίνεται ότι η κατανάλωση πρωτεΐνης σόγιας εμποδίζει τη φθορά των σωληναρίων λόγω ότι σε νεφρωτικά ποντίκια που τρέφονταν με πρωτεΐνη σόγιας παρατηρήθηκε μειωμένη ανάπτυξη

glomerular sclerosis και μειωμένη παραγωγή προφλεγμονοδών κυτοκινών. Ως αποτέλεσμα της μείωσης της φθοράς του νεφρού, μειώθηκαν οι διαταραχές στα λιπίδια.

Επιπρόσθετα με τις υποχοληστερολαιμικές ιδιότητες, υπάρχει ένας δεύτερος μηχανισμός κατά τον οποίο η πρωτεΐνη σόγιας μειώνει τη φθορά των νεφρών, που περιλαμβάνει τις ισοφλαβόνες της σόγιας. Η απομονωμένη πρωτεΐνη σόγιας δίνει ~mg ισοφλαβονών/g. Η γενιστεΐνη και διατζεΐνη μπορούν να μειώσουν την σωληναριακή καταστροφή κατά τη νέφρωση, προστατεύοντας τα σωματίδια της LDL από την οξείδωση (Wiseman, H., et al, 2000), παρόλο που η αντιοξειδωτική τους ικανότητα είναι μειωμένη. Επίσης οι ισοφλαβόνες αντιδρούν με δραστικές μορφές οξυγόνου. Αυτές παράγονται από ουδετερόφιλα (neutrophils) ως μέρος της φλεγμονώδους αντίδρασης στα νεφρά κατά το νεφρωτικό σύνδρομο. Οι κύριες δραστικές μορφές οξυγόνου είναι το υπεροξείδιο του υδρογόνου και το υπεροξειδικό ανιόν, που αντιδρούν με οξείδιο του χλωρίου και του αζώτου, και σχηματίζουν υποχλωρικό οξύ και peroxynitrite. Τα δυο αυτά συστατικά αντιδρούν με την τυροσίνη των πρωτεϊνών παράγοντας χλωριωμένες και νιτρικές (nitrated) πρωτεΐνες με μη φυσιολογική λειτουργία. Λόγω ότι οι ισοφλαβόνες περιέχουν φαινολικό δακτύλιο μπορούν να αντιδράσουν ανταγωνιστικά με το υποχλωρικό οξύ και το peroxynitrate, μειώνοντας τη χλωρίωση και τη νίτρωση των πρωτεϊνών και προστατεύουν την σωληναριακή καταστροφή. Συνεπώς η πρωτεΐνη της σόγιας μπορεί να μειώσει την καταστροφή του νεφρού στο νεφρωτικό σύνδρομο μειώνοντας τις συγκεντρώσεις της χοληστερόλης και προστατεύοντας από την παραγωγή μη φυσιολογικών πρωτεϊνών ως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους αντίδρασης.

4.4 Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος

Η πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων σόγιας από τη νεαρή ηλικία έχει σχετιστεί με χημειοπροστατευτική δράση εναντίον διαφόρων καρκίνων, όπως δείχνουν ορισμένες επιδημιολογικές έρευνες (Tuohy PG, 2003).

Καρκίνος του στήθους: Η εμφάνιση καρκίνου του στήθους έχει διαφοροποιήσεις στις διάφορες χώρες του κόσμου. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος στις Ηνωμένες Πολιτείες και στη Δυτική Ευρώπη και χαμηλότερος στις Κινέζες, Γιαπωνέζες και Ασιάτισες γενικά, όταν ζουν στη χώρα καταγωγής τους. Παρατηρείται όμως ότι ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού στα Ασιάτισσες αυξάνεται μετά από πολλές γενιές από τη μετανάστευση τους στις Ηνωμένες Πολιτείες. Το γεγονός αυτό εξηγεί ότι αυτή η διαφοροποίηση δεν οφείλεται σε κάποιο γενετικό παράγοντα αλλά μάλλον σε περιβαλλοντικό παράγοντα. Η διατροφή των γυναικών της Ασίας περιέχει λιγότερο λίπος και περισσότερες φυτικές ίνες από αυτή του Δυτικού κόσμου. Επίσης, αναφέρεται ότι προστατευτικό ρόλο μπορεί να ασκεί η σόγια η οποία είναι πλούσια σε φυτοοιστρογόνα, και η οποία καταναλώνεται ευρέως στους πληθυσμούς της Ασίας (This P, et al, 2001).

Παρατηρήθηκε ότι ο κίνδυνος καρκίνου του στήθους ήταν σημαντικά μειωμένος σε γυναίκες με υψηλά επίπεδα ουρικής έκκρισης 2 φυτοοιστρογόνων, της εκουόλης και της εντερολακτόνης. Επίσης, πειραματικές έρευνες έχουν δείξει ότι η χορήγηση γενιστεΐνης στην προεφηβική ηλικία αναστέλλει την ανάπτυξη όγκων δρώντας κατευθείαν στο μαστικό αδένα με το να ενισχύει την ωρίμανση και να μειώνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Αυτή η διαδικασία θα μπορούσε να παρομοιαστεί με την επίδραση που έχει ο θηλασμός ο οποίος ενισχύει επίσης την ωρίμανση του στήθους και σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του στήθους στις γυναίκες. Η διατροφή με σόγια από την αρχή της ζωής και ιδιαίτερα

κατά τη διάρκεια της εφηβείας φαίνεται να προλαμβάνει από τον καρκίνο του στήθους (Tuohy PG, 2003). Ίσως έτσι να εξηγείται που οι Γιαπωνέζες που καλύπτουν τις πρωτεϊνικές τους ανάγκες από το ξεκίνημα της ζωής τους κυρίως με σόγια, έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του στήθους. Ωστόσο υπάρχουν έρευνες σε ζώα που δείχνουν ότι η χορήγηση γενιστεΐνης κατά τη διάρκεια της βρεφικής και νεογνικής περιόδου αυξάνει τον αριθμό όγκων που δημιουργούνται αργότερα στη ζωή. Επιπλέον φαίνεται ότι η γενιστεΐνη δρα ως ανταγωνιστής των οιστρογόνων και ενεργοποιεί την κυτταρική διαίρεση και τον πολλαπλασιασμό των ήδη υπαρχόντων καρκινικών κυττάρων του στήθους (Li M, et al, 2004).

Ο προστατευτικός ρόλος των φυτοοιστρογόνων παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο και χρειάζεται περισσότερη έρευνα για να αποδειχθεί η δράση τους στην πρόληψη της ανάπτυξης καρκίνου. Ακόμα η συγκεκριμένη δράση στις Ασιάτισσες γυναίκες θα μπορούσε να οφείλεται σε άλλα χαρακτηριστικά της διατροφής τους, άλλα συστατικά της σόγιας, ή άλλοι κοινωνικό-πολιτισμικοί ή φαρμακευτικοί παράγοντες.

Καρκίνοι της μήτρας: υπάρχουν αναφορές ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορεί να προκαλέσουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό του ενδομητρίου και του στήθους σε μελέτες πειραματόζωων, και το ερώτημα είναι εάν η δράση αυτή ευνοεί την ανάπτυξη καρκίνου στους ιστούς αυτούς στις γυναίκες (Safford,B.,et al,2003). Επίσης, έχει αναφερθεί σε έρευνα σε ποντίκια ότι η υποδόρια χορήγηση γενιστεΐνης σε νεογνήτα ποντίκια αυξάνει τη συχνότητα ανάπτυξης αναπαραγωγικών ανωμαλιών στην ενήλικη ζωή μεταξύ αυτών και αδενοκαρκίνωμα της μήτρας (Tuohy PG, 2003). Παρόλα αυτά, όλα τα επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι οι πληθυσμοί που καταναλώνουν τα υψηλότερα επίπεδα σόγιας, έχουν χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο

της μήτρας απ' αυτούς που καταναλώνουν χαμηλότερες ποσότητες σόγιας. Οι διαφορές οφείλονται σε διάφορους λόγους. Για παράδειγμα, στα πειραματόζωα γίνεται υποδόρια χορήγηση ισοφλαβονών η οποία είναι σαφώς υψηλότερη απ' ότι θα ήταν αν λαμβάνονταν διατροφικά. Επιπλέον υπάρχουν διαφορές στους ανθρώπους σ' ότι αφορά την απορρόφηση, τη συστηματική διανομή, το μεταβολισμό και την απέκκριση.

Καρκίνος του θυρεοειδή: η σόγια έχειδειχθεί ότι αυξάνει την TSH σε ανθρώπους αλλά δεν έχει σχετιστεί με ανάπτυξη καρκίνου στους ανθρώπους (Tuohy PG, 2003).

4.5 Φυτοοιστρογόνα και ενδοκρινολογική επίδραση_

Θυρεοειδής αδένας. Οι βρεφικές τροφές με βάση τη σόγια χρησιμοποιούνται ευρέως σε παιδιά με δυσανοχή στην πρωτεΐνη του αγελαδινού γάλακτος, και σε αλλεργία σε γαλακτοκομικά προϊόντα. Έχουν αναφερθεί παιδιά με βρογχοκήλη και υποθυρεοειδισμό που έχουν σχετιστεί με την κατανάλωση βρεφικών τροφών με βάση τη σόγια. Έχει αναφερθεί επίσης αυτοάνοση θυρεοειδής νόσος σε βρέφη που τρέφονταν με αυτά τα προϊόντα. Μια άλλη εξήγηση για το γεγονός αυτό είναι να υπάρχει μεγαλύτερη τάση για τα ατοπικά βρέφη (που είναι πιθανότερο να τρέφονται με βρεφικές τροφές με βάση τη σόγια) να έχουν τέτοια αντισώματα.

Έχει αναφερθεί ότι η δημιουργία βρογχοκήλης από τη σόγια έχει σχετιστεί με μειωμένη εντεροηπατική κυκλοφορία των θυρεοειδικών ορμονών μετά την έκκριση τους από τη χολή στο έντερο. Έχει αναφερθεί επίσης ότι η γενιστεΐνη και η διατζεΐνη στην αγλυκόνη

μπορεί να αναστείλει τις οξειδωτικές (peroxidase) αντιδράσεις του θυρεοειδή μέσω ενός ανταγωνιστικού μηχανισμού, αν και οι δόσεις που απαιτούνται για την αναστολή είναι σαφώς μεγαλύτερες από κείνες που αναφέρονται στις βρεφικές τροφές με βάση τη σόγια (Tuohy PG, 2003).

Υγεία του αναπαραγωγικού. Αναφέρεται ότι η κατανάλωση προϊόντων σόγιας επηρεάζει ορμονικά τις ενήλικες γυναίκες, μακραίνει τον έμμηνο κύκλο, που σχετίζεται με μείωση της luteinizing ορμόνης, αλλά δεν έχουν αναφερθεί ακραίες φυσιολογικές δράσεις σε βρέφη που τρέφονται με βρεφικές τροφές με βάση τη σόγια. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να δείχνουν τη μακροπρόθεσμη δράση των βρεφικών τροφών με βάση τη σόγια στην υγεία του αναπαραγωγικού συστήματος του ανθρώπου. Επίσης δεν έχει μελετηθεί αρκετά η δράση των φυτοοιστρογόνων στη λειτουργία του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, αν και έχει αναφερθεί ότι η γενιστεΐνη προκαλεί κυτταρικό θάνατο των όρχεων in vitro (Tuohy PG, 2003).

Ηλικία εφηβείας. Τις τελευταίες δεκαετίες στις Δυτικές χώρες έχει παρατηρηθεί σημαντική μείωση της ηλικίας της εφηβείας, που για πολλούς ερμηνεύεται από την αυξανόμενη έκθεση των παιδιών σε εξωγενή οιστρογόνα, είτε από την περιβαλλοντική μόλυνση είτε από τα φυτοοιστρογόνα των τροφών για παράδειγμα τα προϊόντα σόγιας. Η υπόθεση αυτή δεν έχει πλήρως διασαφηνιστεί και φαίνεται πιθανότερο η μείωση της ηλικίας έναρξης της εφηβείας να οφείλεται στην καλύτερη διατροφική κατάσταση και συνεπώς στον αυξημένο λιπώδη ιστό των παιδιών (Tuohy PG, 2003).

Επίδραση στη γονιμότητα στους άνδρες. Ένα πρόβλημα που προκύπτει από την έκθεση στα φυτοοιστρογόνα είναι εάν έχει κάποια ενδοκρινική ανασταλτική δράση στην ανδρική αναπαραγωγική λειτουργία. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε μια απώλεια του

ανδρισμού λόγω της ικανότητας της οιστρογονικής τους δράσης να είναι αντιανδρογόνα και να καταστέλλουν την παραγωγή τεστοστερόνης. Αναφέρεται ότι η διαταραχή στον ορμονικό έλεγχο κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης μπορεί να επηρεάσει τον αριθμό των κυττάρων Sertoli και την παραγωγή σπέρματος στην ενήλικη ζωή. Βέβαια, ο πολλαπλασιασμός των κυττάρων Sertoli στους άνδρες μπορεί να συνεχίζεται μέχρι και την εφηβεία (Safford,B.,et al,2003).

4.6 Φυτοοιστρογόνα και εμμηνόπαυση

Η έλλειψη οιστρογόνων στις έμμηνο- και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οδηγεί σε διάφορα νευρολογικά, ψυχικά και σωματικά συμπτώματα και συνεισφέρει σε σοβαρές ασθένειες. Μερικά από τα συμπτώματα είναι εύκολα διαπιστώσιμα όπως εξάψεις και διαταραχές του ύπνου, ενώ ορισμένες σοβαρές νόσοι δεν ανιχνεύονται εύκολα παρά μόνο όταν είναι πλέον σε προχωρημένο στάδιο. Τα συμπτώματα αυτά και οι πιθανές ασθένειες μπορούν να διορθωθούν με συμβατική θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης (conventional hormone replacement therapy, HRT) με εστέρες της 17β-οιστραδιόλης ή με συζυγή οιστρογόνα και τα δυο σε συνδυασμό με προγεστίνη. Όμως η θεραπεία αυτή αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Επίσης αυξάνει τον κίνδυνο για θρομβοεμβολικές επιπλοκές. Έχει αναφερθεί ότι το *Cimicifuga racemosa* ανακουφίζει από τα συμπτώματα της κλιμακτηρίου, ενώ οι ισοφλαβόνες της σόγιας ή του κόκκινου τριφυλλιού (red clover) δεν έχουν δείξει να βελτιώνουν καθόλου τα συμπτώματα της κλιμακτηρίου (Wuttke W, et al, 2003).

4.6.1 Οξειδωτικό στρες.

Αναφέρεται ότι τα υψηλά αποθέματα σε σίδηρο, το οξειδωτικό στρες και η ανεπάρκεια οιστρογόνων θέτουν τις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση σε αυξημένο κίνδυνο για καρδιακή νόσο και καρκίνο από τις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Έχει ερευνηθεί η επίδραση της πρόσληψης πρωτεΐνης σόγιας και οι δείκτες σιδήρου στην συνολική αντιοξειδωτική κατάσταση του πλάσματος (plasma total antioxidant status, TAS) στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Βρέθηκε ότι η πρόσληψη απομονωμένης πρωτεΐνης σόγιας δεν είχε κάποια επίδραση στη κατάσταση σιδήρου, αλλά από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι η διαιτητική πρωτεΐνη σόγιας και χαμηλά αποθέματα σιδήρου μπορούν να προστατέψουν τις γυναίκες από το οξειδωτικό στρες (Swain J, et al, 2002).

Η αντιοξειδωτική κατάσταση εξαρτάται από την ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών (π.χ σίδηρο) και αντιοξειδωτικών (π.χ. ενζύμων, πρωτεϊνών πλάσματος, διατροφικών παραγόντων). Υψηλά αποθέματα σιδήρου τα οποία αυξάνονται με την ηλικία και ιδίως στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες θεωρείται ότι προκαλούν οξειδωτικό στρες λόγω της ικανότητας του σιδήρου να καταλύει την αντίδραση Haber-Weiss και να παράγει την υδροξυλική ρίζα. Η ρίζα αυτή αντιδρά με όλα τα βιομόρια και θεωρείται πολύ τοξική προκαλώντας δομικές καταστροφές στα μακρομόρια (πρωτεΐνες και λιπίδια) και στο DNA. Η δημιουργία αυτής της ρίζας σε υπερβολικό βαθμό μπορεί να εξαντλήσει τα αποθέματα αντιοξειδωτικών. Αυτή η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ προοξειδωτικών και αντιοξειδωτικών μπορούν να προκαλέσουν ασθένειες όπως καρδιακή νόσο και καρκίνο.

Οι ισοφλαβόνες στη σόγια μπορεί να έχουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες λόγω της ικανότητας τους να δίνουν άτομα υδρογόνου ή ηλεκτρόνια

από την υδροξυλική τους ομάδα στις ελεύθερες ρίζες, κάνοντας τις λιγότερο δραστικές.

Έχουν μελετηθεί επίσης οι αντιοξειδωτικές ιδιότητες της equol (ένας οιστρογονικός μεταβολίτης της διατζεϊνης). Η equol έχει μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση από τις ισοφλαβόνες από τις οποίες προέρχεται. Η equol αναστέλλει την οξείδωση της LDL in vitro και την οξειδωτική τροποποίηση της LDL σε LDL⁺, μια ηλεκτραρνητικά τροποποιημένη LDL που συναντάται στο ανθρώπινο πλάσμα. Η αντιοξειδωτική δράση της equol φαίνεται να περιλαμβάνει την αναστολή της παραγωγής ρίζας υπεροξειδίου (O₂[•]) και εκδηλώνεται με αυξημένα επίπεδα οξειδίου του αζώτου (NO) που εμποδίζει την τροποποίηση της LDL, και έτσι μειώνεται ισχυρά ο σχηματισμός LDL⁺ από τα J774 κύτταρα. Η equol σχηματίζεται στο έντερο σε ένα μόνο τμήμα του πληθυσμού (Hwang J, et al, 2003).

4.6.2 Εμμηνόπαυση

Η εμμηνόπαυση εμφανίζεται γύρω στην ηλικία των 50 ετών και οφείλεται στην ελάττωση της λειτουργίας των ωοθηκών με αποτέλεσμα τη μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων και της προγεστερόνης. Η σταδιακή ελάττωση των ορμονών αυτών προκαλούν τελικά τη διακοπή της εμμηνορρυσίας. Κλιμακτήριος είναι το διάστημα ανάμεσα στη μείωση της αναπαραγωγικής λειτουργίας μέχρι και την εμμηνόπαυση και είναι 2 χρόνια. Η περίοδος πριν την εμμηνόπαυση ονομάζεται περιεμμηνόπαυση στη διάρκεια της οποίας εμφανίζονται διάφορα σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα που μπορεί να διαρκέσουν και αρκετά χρόνια. Ορισμένα από τα συμπτώματα αυτά περιλαμβάνουν εξάψεις, νυχτερινούς ιδρώτες, διαταραχές ύπνου, συχνουρία, συχνότερη προσβολή από κολπικές λοιμώξεις. Σ' ότι αφορά τον ψυχολογικό τομέα μπορεί να εμφανίζεται άγχος, κατάθλιψη,

ευερεθιστότητα, αϋπνίες, ελάττωση της libido, αδυναμία συγκέντρωσης της προσοχής, προβλήματα μνήμης. Μπορεί επίσης να εμφανιστούν πονοκέφαλοι και ημικρανίες.

Κατά τη περίοδο αυτή εμφανίζονται διάφορες παθολογικές καταστάσεις. Ένα σημαντικό πρόβλημα που παρατηρείται είναι η οστεοπόρωση, που οφείλεται στην πτώση των οιστρογόνων. Η οστική απώλεια μπορεί να ανέρχεται της τάξης του 3% το χρόνο για τα πρώτα 5 χρόνια μετά την εμμηνόπαυση σε σύγκριση με το 0.13% το χρόνο που συμβαίνει προεμμηνοπαυσιακά. Ακόμα, μετά την εμμηνόπαυση παρουσιάζεται αύξηση της συχνότητας των καρδιαγγειακών επεισοδίων. Αυτό συμβαίνει διότι τα οιστρογόνα επηρεάζουν το λιπιδαιμικό προφίλ και η πτώση τους προκαλεί αύξηση της ολικής χοληστερόλης και κυρίως της LDL και μείωση της HDL (This P, et al, 2001)

Για να αποφευχθούν ορισμένα από τα προβλήματα της οστεοπόρωσης, πολλές γυναίκες λαμβάνουν εξωγενώς οιστρογόνα κατά τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Όμως, η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης δεν είναι κατάλληλη για όλες τις γυναίκες και επιπλέον μπορεί να επηρεάζει την εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου και του μαστού.

Η θεραπεία που χρησιμοποιείται στην εμμηνόπαυση συνήθως περιλαμβάνει φυσικά οιστρογόνα, διφωσφονικά, τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERM). Τα SERMs είναι μια ομάδα συστατικών που συμπεριφέρονται σαν οιστρογονικοί αγωνιστές σε ορισμένους ιστούς και ως ανταγωνιστές σε άλλους ιστούς (Cosman F, et al, 1999). Αναφέρεται ότι τα φυτοοιστρογόνα εκφράζουν τις ιδιότητες τους μ' ένα τρόπο παρόμοιο μ' αυτόν που δρουν τα SERMs. Μια σημαντική θεραπεία, που υπάρχει αυτή τη στιγμή είναι η τιβολόνη, ένα συνθετικό στεροειδές, το οποίο δρα παρόμοια με τα οιστρογόνα και

προστατεύει από την οστεοπόρωση. Επίσης χρησιμοποιείται η ραλοξιφένη και η καλσιτονίνη. Η Ταμοξιφένη είναι ένα ισχυρό όπλο για την πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού και ανήκει στα SERM. Συνδέεται στους β-οιστρογονικούς υποδοχείς.

4.7 Οστεοπόρωση

4.7.1 Οστική ανακατασκευή

Ο οστικός ανασχηματισμός ή ανακατασκευή γίνεται στα οστά με τους οστεοκλάστες οι οποίοι προκαλούν την αποδόμηση του οστού και τους οστεοβλάστες οι οποίοι προκαλούν την απόθεση του νέου οστού. Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ενεργοποίηση ή καταστολή των οστεοβλαστών και οστεοκλαστών είναι οι ορμόνες, η καλσιτονίνη, τα διφωσφονικά, η μιθραμυκίνη, οι κυτοκίνες, η αμυλίνη κ.α.

Οι ορμόνες που επηρεάζουν αυτή τη δυναμική ισορροπία είναι τα οιστρογόνα που ανήκουν σε 4 ομάδες.

- a. Τα ανθρώπινα οιστρογόνα (17β οιστραδιόλη)
- b. Τα μη ανθρώπινα οιστρογόνα (τα συζευγμένα οιστρογόνα, Δ7-οιστρόνη)
- c. Τα συνθετικά χωρίς στεροειδικό δακτύλιο (σίλβεστρόνη)
- d. Τα συνθετικά με στεροειδικό δακτύλιο (αιθυλ-νιλο-οιστραδιόλη)

Η δράση των οιστρογόνων πάνω στους οστεοβλάστες και τους οστεοκλάστες δεν έχει μελετηθεί επαρκώς.

4.7.2 Επιδημιολογία

Από στοιχεία του Εθνικού Ιδρύματος Οστεοπόρωσης(National Osteoporosis Foundation) προκύπτει ότι 44εκ αμερικάνοι είναι σε

κίνδυνο για τη νόσο εξαιτίας της χαμηλής οστικής πυκνότητας. Οι ασθενείς που πάσχουν φτάνουν τα 10εκ και οι περισσότεροι είναι γυναίκες (80%) αλλά υπάρχουν και αρκετοί άνδρες που πάσχουν από τη νόσο.

Γενικά, η έλλειψη οιστρογόνων δεν κατατάσσεται στους κυριότερους παράγοντες κινδύνου για οστεοπόρωση αλλά σχετίζεται ισχυρά με τους κύριους παράγοντες κινδύνου, όπως το γυναικείο φύλο, το αδύνατο σώμα, η προχωρημένη ηλικία, η μετεμμηνοπαυσιακή κατάσταση, η αμηνόρροια και η κατάχρηση αλκοόλ. Άλλοι προδιαθεσικοί παράγοντες για ανάπτυξη οστεοπόρωσης είναι το οικογενειακό ιστορικό, δίαιτα χαμηλή σε ασβέστιο, μακροχρόνια φαρμακευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή ή αντισπασμολυτικά, χαμηλά επίπεδα τεστοστερόνης στους άνδρες, χαμηλή φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα και καυκάσια ή ασιατική καταγωγή.

Οι απώλειες οστού εμφανίζονται σε διάστημα αμέσως πριν και μετά την εμμηνόπαυση. Στα 5-7 χρόνια που ακολουθούν την εμμηνόπαυση οι γυναίκες μπορεί να χάσουν το 20% της οστικής μάζας. Η προστατευτική δράση που ασκούν τα οιστρογόνα περιλαμβάνει την αύξηση της σύνθεσης της 1,25(OH)₂ βιταμίνης D, τον έλεγχο της παραγωγής κυτοκίνης, και τη μείωση της ευαισθησίας των οστών στην παραθυρεοειδική ορμόνη(Brynin R, 2002).

4.7.3 Φυτοοιστρογόνα και οστεοπόρωση

Ο ρόλος των οιστρογόνων στο μεταβολισμό των οστών είναι η καταστολή της δράσης των οστεοκλαστών και συνεπώς η παρεμπόδιση της αποδόμησης του οστού. Όμως, σε έλλειψη των οιστρογόνων που συμβαίνει είτε με χειρουργική αφαίρεση των ωοθηκών είτε φυσιολογικά με την εμμηνόπαυση, αυξάνεται η οστεοκλαστική δραστηριότητα και ο ρυθμός της οστικής αποδόμησης είναι

μεγαλύτερος απ' αυτόν που οι οστεοβλάστες μπορούν να σχηματίσουν νέο οστό.

Η διατρεΐνη και γενιστρεΐνη έχει βρεθεί ότι ενεργοποιούν την πρωτεΐνική σύνθεση και την απελευθέρωση αλκαλικής φωσφατάσης. Επίσης, η γενιστρεΐνη φαίνεται ότι ενεργοποιεί την παραγωγή οστεοπροτεγερίνης, η οποία παρεμποδίζει την αποδόμηση του οστού με ένα παρακρινικό μηχανισμό. Η γενιστρεΐνη και διατρεΐνη καταστέλλουν την οστεοκλαστική δράση με διάφορους πιθανούς μηχανισμούς, όπως την επαγωγή της απόπτωσης, τη δραστηριοποίηση της φωσφατάσης της τυροσίνης, αναστολή των κυτοκινών, αλλαγές στο ενδοκυτταρικό ασβέστιο και αποπόλωση της μεμβράνης (Setchell K, et al, 2003).

Ο μηχανισμός της δράσης των ισοφλαβονών δεν είναι πλήρως κατανοητός, αλλά φαίνεται υπάρχουν τρόποι, γενωμικοί και μη γενωμικοί, με τους οποίους εκφράζουν τις ιδιότητες τους και διατηρούν σταθερή την οστική μάζα.

Ο μεταβολισμός στο έντερο των φυτοοιστρογόνων και πολλών φυτοχημικών, παίζει κρίσιμο ρόλο στη βιοδιαθεσιμότητα και τη βιολογική δράση τους (Setchell KDR, 2002).

Η ιπριφλαβόνη(μια συνθετική ισοφλαβόνη) έχει βρεθεί ότι καταστέλλει την αποδόμηση του οστού, αυξάνει τη συγκράτηση ασβεστίου στα οστά και αυξάνει τη δράση των οιστρογόνων στα οστά και έχει κριθεί ως ένα καλό εναλλακτικό της θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης σε γυναίκες με έλλειψη ωοθηκών ή στη φάση της εμμηνόπαυσης (This P, 2001).

Από έρευνες που έχουν γίνει σε Ασιάτισσες φαίνεται ότι έχουν το μικρότερο ποσοστό οστεοπόρωσης αλλά και μικρότερα ποσοστά καρκίνου της μήτρας και του στήθους. Το γεγονός αυτό αναφέρεται ότι μπορεί να σχετίζεται με τη διατροφή τους η οποία είναι πλούσια σε σόγια, αλλά υπάρχουν κι άλλες διαφορές από τις γυναίκες του Δυτικού

κόσμου όπως ο τρόπος ζωής, κοινωνικό-πολιτισμικοί και μορφολογικοί παράγοντες.

4.7.4 Ισοφλαβόνες και οστά

Σε μια μελέτη διάρκειας 6 μηνών (Alakel DL, et al, 2000) δεν παρατηρήθηκε μεγάλη βελτίωση στην οστική πυκνότητα σε περιεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που τρέφονταν με δίαιτα πλούσια σε ισοφλαβόνες αλλά αντίθετα σημειώθηκε μεγάλη απώλεια οστικής πυκνότητας σε άτομα της ομάδας ελέγχου. Σε μια άλλη μελέτη, παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη ισοφλαβονών με τη μορφή γάλατος σόγιας μείωσε σημαντικά το ουρικό N-τελοπεπτίδιο (NTX), ένα δείκτη οστικής αποδόμησης και αύξησε την οστεοκαλσίνη ορού. Φαίνεται ότι εφόσον η κατανάλωση γάλατος σόγιας, μειώνει το ρυθμό οστικής αποδόμησης, επομένως ενισχύει το ρυθμό του οστικού σχηματισμού.

Γενικά, τα ευρήματα που εξάγονται από τις έρευνες είναι αρκετά αντιφατικά και ίσως αυτό να εξηγείται από τις διαφορές στην ηλικία, την κατάσταση της εμμηνόπαυσης και η σχετικά σύντομη διάρκεια της αγωγής με τις ισοφλαβόνες της σόγιας. Για να συμβούν σημαντικές αλλαγές στην οστική πυκνότητα χρειάζεται μια περίοδος τουλάχιστον ενός χρόνου αγωγής, κάτι που δεν έχει συμβεί με τις έρευνες αυτές.

4.7.5 Λιναρόσπορος και οστά

Οι λιγνάες που βρίσκονται στο λιναρόσπορο έχουν ασθενείς οιστρογονικές και αντί-οιστρογονικές ιδιότητες. Οι λιγνάες μοιάζουν δομικά με την ταμοξιφένη, η οποία έχει σημαντική δράση στα οστά. Επίσης, ο λιναρόσπορος είναι μια πλούσια πηγή πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ειδικά α-λινολενικό οξύ (18:3n-3). Το α-λινολενικό οξύ μπορεί να μειώσει το ρυθμό της οστικής αποδόμησης, αναστέλλοντας τη βιοσύνθεση των προσταγλαδινών. Οι λιγνάες έχουν

ακόμα αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Είναι γνωστό ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου επισπεύδουν τις χρόνιες φλεγμονώδεις νόσους, τη γήρανση και την οστεοπόρωση. Αποτελέσματα από *in vivo* και *in vitro* έρευνες έχουν δείξει ότι οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου στα οστά ενισχύουν το σχηματισμό οστεοκλαστών και της οστικής αποδόμησης. Έτσι, ο λιναρόσπορος μπορεί να προστατέψει από την οστική απώλεια δημιουργώντας μια αντιοξειδωτική κατάσταση. Μένει να ερευνηθεί με μακροπρόθεσμες έρευνες, εάν ο λιναρόσπορος επηρεάζει θετικά την οστική πυκνότητα (Arjmandi BH, 2001).

4.7.6 Άλλες φυτικές πηγές

Άλλες φυτικές πηγές πλούσιες σε φαινολικά συστατικά και φλαβονοειδή μπορεί επίσης να προστατεύσουν τα οστά. Τα ξηρά δαμάσκηνα είναι πλούσια σε φαινολικά συστατικά όπως το νεοχλωρογενικό οξύ και χλωρογενικό οξύ και έχουν τη μεγαλύτερη ικανότητα απορρόφησης ριζών οξυγόνου (ORAC) ανάμεσα στα άλλα φρούτα και λαχανικά. Με την αντιοξειδωτική ικανότητα τους μπορεί να ασκήσουν προστατευτικό ρόλο στα οστά.

Τα ξηρά δαμάσκηνα είναι επίσης πλούσια πηγή σεληνίου και βορίου. Αυτά τα δύο ιχνοστοιχεία είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του οστικού μεταβολισμού και στη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και προστατεύουν έτσι, απ' την οστική απώλεια. Παρατηρήθηκε ότι η πρόσληψη ξηρών δαμάσκηνων για 3 μήνες οδήγησε σε σημαντική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης στα οστά, ένα δείκτη οστικού σχηματισμού κατά 6%, ενώ οδήγησε σε μείωση κατά 11% τον ουρικό δείκτη της οστικής αποδόμησης, στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Επομένως, φαίνεται ότι τα ξηρά δαμάσκηνα επίσης ευνοούν το σχηματισμό των οστών και

προλαμβάνουν από οστεοπορωτικά κατάγματα. Ένα ερώτημα που προκύπτει από αυτά τα ευρήματα είναι πιο απ' όλα τα συστατικά των ξηρών δαμάσκηνων είναι αυτό που προκαλεί τις συγκεκριμένες ιδιότητες. Είναι ανάγκη να γίνουν έρευνες για την κατανόηση αυτού του ερωτήματος καθώς και του μηχανισμού δράσης τους (Arjmandi BH, 2001).

4.7.7 Προτεινόμενος μηχανισμός δράσης

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο οι ισοφλαβόνες εξάγουν τα συγκεκριμένα αποτελέσματα στα οστά δεν είναι απολύτως γνωστός. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους τα φυτοοιστρογόνα επηρεάζουν τη κυτταρική δραστηριότητα είναι γενωμικοί και μη γενωμικοί. Οι γενωμικές επιδράσεις συμβαίνουν όταν τα φυτοοιστρογόνα δεσμεύονται σ'έναν υποδοχέα του πυρήνα του κυττάρου. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς δρουν με τη δέσμευση σε συγκεκριμένες θέσεις στο DNA και αυξάνουν ή μειώνουν την έκφραση ειδικών γονιδίων και αλλάζουν τη παραγωγή ειδικών πρωτεϊνών. Η δέσμευση των φυτοοιστρογόνων στον υποδοχέα μπορεί να προκαλέσει είτε μερική ενεργοποίηση του υποδοχέα (αγωνιστική δράση) ή την αντικατάσταση ενός οιστρογονικού μορίου, μειώνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα (ανταγωνιστική ή αντί-οιστρογονική δράση).

Η ωφέλιμη δράση των ισοφλαβονών μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αύξησης του σχηματισμού των οστών από τους οστεοβλάστες. Οι οιστρογονικοί υποδοχείς φαίνεται ότι είναι παρόντες σε χαμηλά ποσά στα οστεοβλαστικά κύτταρα και η γενιστεΐνη έχει βρεθεί να δεσμεύεται στον οιστρογονικό υποδοχέα-B στα οστεοβλαστικά κύτταρα. Θεωρητικά, τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να δράσουν απευθείας στους

οστεοβλάστες με ένα γενωμικό μηχανισμό που περιλαμβάνει την ενεργοποίηση ή αναστολή των οιστρογονικών υποδοχέων του πυρήνα, ή μέσω ποικίλων μη γενωμικών μηχανισμών που περιλαμβάνουν την αναστολή της κινάσης της τυροσίνης ή της τοποϊσομεράσης II. Αυτές οι μη γενωμικές δράσεις των φυτοοιστρογόνων μπορεί να συμβαίνουν με αλλαγή της δραστηριότητας της κυτταρικής πρωτεΐνης, όπως την αναστολή των ρυθμιστικών πρωτεϊνών σαν τις κινάσες της τυροσίνης, που ελέγχουν τη δράση άλλων πρωτεϊνών, και της τοποϊσομεράσης II, που βοηθά στη ρύθμιση της διαφοροποίησης των κυττάρων και στον κύκλο αντιγραφής των κυττάρων. Αυτές οι δράσεις όμως παραμένουν σε θεωρητικό επίπεδο και χρειάζεται επιστημονική τεκμηρίωση.

Η αναστολή των οστεοκλαστών πιθανώς να οφείλεται σε μη γενωμική δράση καθώς οι οστεοκλάστες στερούνται οιστρογονικούς υποδοχείς. Μάλιστα έχειδειχθεί ότι η γενιστεΐνη αναστέλλει τη δραστηριότητα των οστεοκλαστών μέσω αναστολέων της κινάσης της τυροσίνης.

Αναφέρεται επίσης, ότι η προστατευτική δράση της σόγιας στα οστά μπορεί να οφείλεται στο ότι ευνοεί την αύξηση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου. Αναφέρεται ότι η κατανάλωση πρωτεΐνης σόγιας προκαλεί μικρότερη ουρική έκκριση ασβεστίου απ' ότι η κατανάλωση ζωικής πρωτεΐνης. Το γεγονός αυτό έχει μεγάλη σημασία και θα ήταν χρήσιμο εάν γινόταν αντικατάσταση της ζωικής πρωτεΐνης με πρωτεΐνη σόγιας στη διαίτα. Ο λόγος για τον οποίο η ζωική πρωτεΐνη προκαλεί απέκκριση ασβεστίου δεν είναι πλήρως εξακριβωμένος (Brynin R, 2002).

5.0 Συμπεράσματα

Έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στον καθορισμό του ρόλου των βιολειτουργικών συστατικών στη μείωση του κινδύνου για πολλές χρόνιες ασθένειες και στη βελτίωση αρκετών λειτουργιών του οργανισμού καθώς και στην κατανόηση των βιολογικών μηχανισμών που αιτιολογούν τις συγκεκριμένες ιδιότητες. Από τις έρευνες που έχουν γίνει, έχουν βρεθεί σημαντικά αποτελέσματα από τη χρήση των βιολειτουργικών τροφίμων. Έχει βρεθεί ότι, έχουν πολλά οφέλη σε ασθένειες που ταλαιπωρούν μεγάλο μέρος του πληθυσμού όπως ο καρκίνος, η καρδιαγγειακή νόσος και η οστεοπόρωση. Επίσης, επεμβαίνουν ευνοϊκά σε αρκετές λειτουργίες του οργανισμού και ανακουφίζουν από ποικίλα ενοχλήματα που οφείλονται σε ασθένειες ή απορρέουν από τον τρόπο ζωής του ανθρώπου. Επίσης, συνεισφέρουν στον τομέα της πρόληψης και της προαγωγής της υγείας.

Ωστόσο, πολλές από τις έρευνες που έχουν γίνει, έχουν παρουσιάσει διαφορούμενα αποτελέσματα, γεγονός που αποτελεί σοβαρό μειονέκτημα για την κατανόηση του ρόλου των λειτουργικών τροφίμων στην υγεία και πρόληψη νοσημάτων αλλά και στην ασφαλή σύσταση της χρήσης των τροφίμων αυτών στο ευρύ καταναλωτικό κοινό. Τα αντιφατικά αποτελέσματα των ερευνών πιθανώς να οφείλονται στο γεγονός ότι πολλές από αυτές είναι σύντομης χρονικής διάρκειας κι ακόμα περιλαμβάνουν μειωμένο αριθμό ατόμων, ώστε να μην μπορούν να θεωρηθούν αξιόπιστες. Ένας άλλος λόγος που μπορεί να ευθύνεται για τα ασαφή ευρήματα είναι ότι πολλές έρευνες γίνονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς, οι οποίοι έχουν πολλές διαφορές μεταξύ τους στον τρόπο ζωής, σε περιβαλλοντικούς, κοινωνικούς και πολιτισμικούς παράγοντες και είναι λογικό να δίνουν διαφορετικά αποτελέσματα.

Πέρα από τα οφέλη που δίνει στην υγεία η χρήση των λειτουργικών τροφίμων, θα πρέπει να αναφερθεί ότι από την κατανάλωση των λειτουργικών τροφίμων μπορεί να εμφανιστούν κάποιες παρενέργειες και να δημιουργηθούν προβλήματα. Για παράδειγμα ο λιναρόσπορος και το έλαιο του μπορεί να είναι ασφαλή, με την κύρια παρενέργεια να είναι η διάρροια. Ακόμα κατά τη διάρκεια ευαίσθητων περιόδων όπως η εγκυμοσύνη και ο θηλασμός, ο λιναρόσπορος μπορεί να έχει αντίθετα αποτελέσματα εξαιτίας της επίδρασης της παρουσίας των λιγνανών. Τέτοια αντίθετα αποτελέσματα έχουν βρεθεί σε ζωικές μελέτες κι έτσι ο κίνδυνος θα πρέπει να υπολογιστεί ενάντια στα πιθανά οφέλη. Επιπλέον θα πρέπει να εξεταστεί η αλληλεπίδραση των συστατικών λειτουργικών τροφίμων με τη πιθανή παράλληλη χρήση φαρμάκων. Τέλος, η σημασία των λειτουργικών τροφίμων μπορεί να είναι μεγάλη για ορισμένα προβλήματα και νόσους του ανθρώπου και να συμβάλουν σημαντικά στη πρόληψη και τη θεραπεία τους. Για πολλές προβληματικές καταστάσεις της υγείας χρησιμοποιούνται και ίσως στο μέλλον να χρησιμοποιηθούν πιο αποτελεσματικά προς όφελος του ανθρώπου και να συνεισφέρουν πραγματικά στη καλύτερη ποιότητα ζωής του. Δεν πρέπει να ξεχνάμε όμως ότι είναι προτιμότερο να διατηρούμε μια ισορροπία στη διατροφή μας και στον τρόπο ζωής μας γενικά. Δεν μπορούμε να αντισταθμίσουμε τις κακές μας συνήθειες και τις συνέπειες που συνεπάγονται με ένα συμπλήρωμα διατροφής, που μπορεί σε φυσιολογικές συνθήκες να βοηθά ουσιαστικά, αλλά δεν μπορεί να κάνει θαύματα. Γι' αυτό, τα λειτουργικά τρόφιμα είναι καλύτερα να χρησιμοποιούνται σαν μέρος μιας ισορροπημένης και υγιεινής διατροφής.

Βιβλιογραφία

- Abler A, Smith JA, Randazzo PA, et al. Genistein differentially inhibits postreceptor effects of insulin in rat adipocytes without inhibiting the insulin receptor kinase. *J Biol Chem*. 1992;267:3956-51.
- Agarwal K.C. Therapeutic actions of garlic constituents. *Med Res Rev* 1996;16:111-124.
- Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. *J Biol Chem* 1987;262:5592-5.
- Albert CM, Hennekens CH, O' Donnell CJ, et al. Fish consumption and risk of sudden cardiac death. *JAMA* 1998;279:23-8.
- Alekel DL, St Germain A, Peterson C, Hanson K, Stewart JW, Toda T: Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal woman. *Am J Clin Nutr* 72:844-852. 2000.
- Anderson J, W, Johnstone BM & Cook-Newell ME. Metaanalysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N. Engl. J. Med*. 1995;333:276-282.
- Anderson JW, Smith BM, Washnock CS. Cardiovascular and renal benefits of dry bean and soybean intake. *Am J Clin Nutr*. 1999;70:464-474.
- Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC & Wagner JD. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 1997;17:2524-2531.

Arab L, Steck S. Lycopene and cardiovascular disease. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1691-5.

Arjmandi B.H. The Role of Phytoestrogens in the Prevention and Treatment of Osteoporosis in Ovarian Hormone Deficiency. *J of the Am Coll of Nutr* 2001;20(90005):398-402.

B Roemheld-Hamm & Dahl N.V. Herbs, Menopause, and Dialysis. *Seminars in Dialysis*. 2002;15(1):53-59.

Bazzano L.A, He J, Ogden L.G et al. Legume consumption and risk of coronary heart disease in US men and women: NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Arch Intern Med* 2001;161:2573-2578.

Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J of Clin Nutr*. 2002;76(6):1191-1201.

Birt DF, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavones. *Pharmacol Ther* 2001;90(2-3):157-77.

Blusztajn JK: Choline, a vital amine. *Science* 281:794-795, 1998.

Bob Safford, Dickens A, Halleron N, Briggs D, Carthew P, Baker V. A model to estimate the oestrogen receptor mediated effects from exposure to soy isoflavones in foods. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 2003;38(2):196-209.

Brown L, Rimm EB, Seddom JM, Giovannucci EL, Chasan-Taber L, Spiegelman D, Willett WC, Hamkinson SE: A Prospective study of carotenoid intake and risk of cataract extraction in US men. *Am J Clin Nutr* 70:517-524, 1999.

Brynin R. Soy and its Isoflavones: A Review of their Effects on Bone Density. *Alternative Medicine Review*; 2002;7(4):317-327.

Chandalia M, Garg A, Lutjohann D, Bergman von K, Grundy S.M, Brinkley L.J. Beneficial effects of high dietary fiber intake in

patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;342:1392-1398.

Chasen-Taber L, Willett WC, Seddom JM, Stampfer MJ, Rosner B, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE: A Prospective study of carotenoid and vitamin E intakes and risk of cataract extraction in US women. *Am J Clin Nutr* 70:509-516,1999.

Clarkson TB. Soy, Soy Phytoestrogens and Cardiovascular Disease. *J Nutr*. 132:566-569, 2002.

Connor WE. n-3 Fatty acids from fish and fish oil: panacea or nostrum? *Am J Clin Nutr* 2001;74:415-6.

Cosman F, Lindsay R: Selective estrogen receptor modulators: Clinical spectrum. *Endor Rev* 20:418-434,1999.

Crouse JR, Morgan TM, Terry JG, Ellis J, Vitolins M & Burke GL. A Randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch. Intern. Med.* 1999;159:2070-2076.

Cummings JH, Macfarlane GT, Englyst HN. Prebiotic digestion and fermentation. *Am J Clin Nutr* 2001;73:415-20.

DellaPenna, D: Nutritional genomics: Manipulating plant micronutrients to improve human health. *Science* 285:375-379, 1999.

Dunne C, O' Mahony L, Murphy L, et al. In vitro selection criteria for probiotic bacteria of human origin: correlation with in vivo findings. *Am J Clin Nutr*. 2001;73:386-92. Isolauri E. Probiotics in human disease. *Am J Clin Nutr* 2001;114:2-6.

Fedorak RN, Cheeseman CI, Thomson BR, Porter VM. Altered glucose carrier expression: mechanism of intestinal adaptation

during streptozotocin-induced diabetic rats. *Am J Physiol* 1991;261:G585-91.

Fitzpatrick LA. Soy isoflavones:hope or hype? *The European Menopause Journal*. 2003;44(1):21-29.

Forestier C, C, De Champs C, Vatoux and B Joly. Probiotic activities of *Lactobacillus casei rhamnosus*: In vitro adherence to intestinal cells and antimicrobial properties. *Res. Microbiol.* 152(2):167-173, 2001.

Fuhrman B, Elis A, Aviram M. Hypercholesterolemic effect of lycopene and beta-carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 1997;233:658-662.

Fujiki H, Suganuma M, Okabe S et al. Cancer inhibition by green tea. *Mutat Res* 1998;402:307-310.

Fukushima S, Takada N, Hori T, Wanibuchi H. Cancer prevention by organosulfur compounds from garlic and onion. *J Cell Biochem Suppl* 1997;27:100-105.

Fukushima Y, Y, Kawata K, Mizumachi J, Kurisaki and T Mitsuoka. Effect of bifidobacteria feeding on fecal flora and production of immunoglobulins in lactating mouse. *Int J Food Microbiol.* 46:193-197, 1999.

Gale CR, Ashurst HE, Powers HJ, Martyn CN. Antioxidant vitamin status and carotid atherosclerosis in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2001;74:402-8.

Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet:the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. *Eur J Cancer* 2000;36:636-646.

German J.B, Walzem R.L. The health benefits of wine. *Annu Rev Nutr* 2000;20:561-593.

Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-31.

Giovannucci E. Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer:review of the epidemiologic literature. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:317-331.

Goodman-Gruen D, Kritz-Silverstein D. Usual dietary isoflavone intake is associated with cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *J Nutr*. 2001;131:1202-6.

Greaves KA, Parks JS, Williams J & K & Wagner JD. Intact dietary soy protein, but not adding an isoflavone-rich soy extract to casein, improves plasma lipids in ovariectomized cynomologus monkeys. *J Nutr*. 1999;129:1585-1592.

Gura T: New genes boost rice nutrients. *Science* 285:994-995, 1999.

Gylling H, Miettinen T.A. Serum cholesterol and cholesterol and lipoprotein metabolism in hypercholesterolaemic NIDDM patients before and during sitostanol estermargarine treatment. *Diabetologia* 1994;37:773-780.

Ha E, Zemel M.B. Functional properties of whey, whey components, and essential amino acids: mechanisms underlying health benefits for active people. *J Nutr Biochemistry* 2003;14:251-258.

Hale G, Paul-Labrador M, Dwyert JH, Mertz CNB. Isoflavone supplementation and endothelial function in menopausal women. *Clin Endocrinology* 2002;56:693-701.

Hallmans G, Zhang JH, Lundin E, Stattin P, Johansson A, Johanson I, Hulten K, Winkvist A, Lenner P, Aman P, Adlercreutz H. Rye,

lignans and human health. Proceedings of the Nutr Society 2003;62:193-199.

Halsted CH. Dietary supplements and functional foods: 2 sides of a coin?. The Am J of Clin Nutr. 77(4):1001-1007, 2003.

Handelman GJ, Nightingale ZD, Lichtenstein AH, Schaefer EJ, Blumberg JB: Changes in plasma lutein and zeaxanthin following dietary supplementation with egg yolk. Am J Clin Nutr 70:247-251,1999.

Hasler CM. The Changing Face of Functional Foods. J of the AmColl of Nutr. 2000;19(90005):499-506.

Heber D. Vegetables, fruits and phytoestrogens in the prevention of diseases. Journal of Postgraduate Medicine 2004;50(2):145-149.

Hecht S.S. Inhibition of carcinogenesis by isothiocyanates. Drug Metab Rev 2000;32:395-411.

Helistein H, Hockerstedt A, Wahala K, Titinen A, Adlercreutz h, Jauhiainen M & Tikkamen MJ. Accumulation of high density lipoprotein derived estradiol-17B fatty acid esters in low-density lipoprotein particles. J Clin. Endocrinol. Metab.(2001) 86:1294-1300.

Hendrich S. Bioavailability of isoflavones. J of Chromatography B 2002;777:203-210.

Hermansen K, Sondergaard M, Hoie L, et al. Beneficial effects of a soy-based dietary supplement on lipid levels and cardiovascular risk markers in type II diabetic subjects. Diabetes Care 2001;24:228-33.

Hung L.M, Chen J.K, Huang S.S, Lee R.S, Su M.J. Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. Cardiovasc Res 2000;47:549-555.

Hwang J, Wang J, Morazzoni, Hodis HN, Sevanian A. The phytoestrogen equol increases nitric oxide availability by inhibiting

superoxide production: an antioxidant mechanism for cell-mediated LDL modification. *Free Radical Biology & Medicine* 2003;34(10):1271-1282.

Isaacsohn J.L, Moser M, Stein E.V et al. Garlic powder and plasma lipids and lipoproteins: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 1998;158:1189-1194.

Jang M, Cai L, Udeani G.O, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science* 1997;275:218-220.

Jayagopal V, Albertazzi P, Kilpatrick E, Howarth E, Jennings P, Hepburn D, Atkin S. Beneficial effects of soy phytoestrogen intake in postmenopausal women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:1709-1714.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Jackson CJC, Connelly PW, Parker T, Faulkner D, Vidgen E, Cunnane SC, Leiter LA, Josse RG. Effects of high- and low- isoflavone soyfoods on blood lipids, oxidized LDL, homocysteine, and blood pressure in hyperlipidemic men and women. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2):365-372.

Jenkins DJA, Kendall CWC, Vidgen E, et al. Health aspects of partially defatted flaxseed, including effects on serum lipids, oxidative measures, and ex vivo androgen and progestin activity: a controlled crossover trial. *Am J Clin Nutr* 1999;69:395-402.

Jurgen Schrezenmeir, Michael de Vrese. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Am J of Clin Nutr* 2001;73(2):361-364.

Kato I, K, Endo-Tamaka and T Yokokura. Suppressive effects of the oral administration of *Lactobacillus casei* on type II collagen-induced arthritis in DBA/1 mice. *Life Sci.* 63:635-644, 1998.

Kaur IP, Kanwaljit C, Saini A. Probiotics: potential pharmaceutical applications. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 15(1):1-9, 2002.

Kenneth S, Lydeking-Olsen E. Dietary phytoestrogens and their effect on bone: evidence from in vitro and in vivo, human observational, and dietary intervention studies. *American Journal of Clinical Nutrition* 2003;78:593-609.

Kerry N.L, Abbey M, Red wine and fractionated phenolic compounds prepared from red wine inhibit low density lipoprotein oxidation in vitro. *Atherosclerosis* 1997;135:93-102.

Klatsky A.L, Armstrong M.A, Friedman G.D. Red wine, white wine, liquor, beer and risk for coronary artery disease hospitalization. *Am J Cardiol* 1997;80:416-420.

Kris-Etherton P.M, Hecker K.D, Bonanome A, Coval S, Binkoski A.E, Hilpert K.F, Griel A.E, Etherton T.D. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *Am J Med* 2002;113(9):71-78.

Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor B. *Endocrinology*. 1998;139:4252-63.

kurzer M.S, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-381.

Lankaputhra WE and NP Shah. Antimutagenic properties of probiotic bacteria and organic acids. *Mutat Res*. 397:169-182, 1998.

Lee A, Thurnham D.I, Chopra M. Consumption of tomato products with olive oil but not sunflower oil increases the antioxidant activity of plasma. *Free Radic Biol Med* 2000;29:1051-1055.

Lewandowsky AE, Liao WS, Stinson-Fisher CA, Kent JD, Jefferson LS. Effects of experimentally induced nephrosis on protein synthesis in rat liver. *Am J Physiol*. 1988; 254:634-642.

Li M, Poon P, Woo J. A pilot study of phytoestrogen content of soy foods, and traditional Chinese medicines for women's health in Hong Kong. *Inter J Food Sci and Nutr* 2004;55(3):201-205.

Linford NJ, Dorsa DM. 17 β -estradiol and the phytoestrogen genistein attenuate neuronal apoptosis induced by the endoplasmic reticulum calcium-ATPase inhibitor thapsigargin. *Steroids* 2002;67:1029-1040.

Ling W.H, Jones P.J. Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits, and side effects. *Life Sci* 1995;57:195-206.

Liu S, Lee I.M, Ajani U. Intake of vegetables rich in carotenoids and risk of coronary heart disease in men. "The physicians' Health Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:130-135.

Liu S, Manson J.E, Stampfer M.J et al. Whole grain consumption and risk of ischemic stroke in women: a prospective study. *JAMA* 2000;284:1534-1540.

Low-Baselli A, Huber W.W, Kafer M, Bukowska K, Schulte-Hermann R, Grasl-Kraupp. Failure to demonstrate chemoprevention by the monoterpene perillyl alcohol during early rat hepatocarcinogenesis: a cautionary note. *Carcinogenesis* 2000;21:1869-1877.

Lu R, Serreno G, Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *J Cell Physiol* 1999;179:297-304.

McCann S, Mutti P, Vito D, Edge S, Trevisan M, Freudenheim JL. Dietary lignan, intakes and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2004;111:440-443.

M.K Piskula, J,Yamakoshi and Y Iwai FEBS Lett.447(1999).p287,
Marteau PR, de Vrese M, Cellier CJ, Schrezenmeir J. Protection
from gastrointestinal diseases with the use of probiotics. Am J Clin
Nutr 2001;73:430-436.

Menotti A, Kromhout D, Blackburn H, Fidanza F, Buzina R,
Nissinen A. Food intake patterns and 25-year mortality from
coronary heart disease: cross-cultural correlations in the Seven
Countries Study. The Seven Countries Research Group. Eur J
Epidemiol 1999;15:507-513.

Mertz-Demlow BE, Duncan AM, Wangen KE, Xu X, Carr TP,
Phipps WR & Kurzer M. Soy isoflavones improve plasma lipids in
normocholesterolemic, premenopausal women. Am J Clin Nutr
2000;71:1462-1469.

Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional
profiles and health effects.Am J Clin Nutr 1999;70:439-450.

Michels K.B, Giovannucci E, Joshipura K.J et al. Prospective study
of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal
cancers. J Natl Cancer Inst 2000;92:1740-1752.

Miettinen T.A, Puska P, Gylling H, Vanhanen H, Vartiainen.
Reduction of serum cholesterol with sitostanol-ester margarine in a
mildly hypercholesterolemic population. N Engl J Med
1995;333:1308-1312.

Migliaccio S, Anderson JJB. Isoflavones and skeletal health:are
these molecules ready for clinical application? Osteoporos Inst
(2003) 14:361-368.

Miura Y, Chiba T, Miura S et al. Green tea polyphenols(flavan-3-
ols) prevent oxidative modification of low density lipoproteins: an
ex vivo study in humans.J Nutr Biochem 2000;11:216-222.

Molin G. Probiotics in foods not containing milk or milk constituents, with special reference to *Lactobacillus plantarum* 299v. *Am J Clin Nutr* 2001;73:380-385.

Nagano J, Kono S, Preston D.L, Mabuchi K. A prospective study of green tea consumption and cancer incidence, Hiroshima and Nagasaki (Japan). *Cancer Causes Control* 2001;112:501-508.

Nardini M, D'Aquino M, Tomassi G, Gentili V, DiFelice M, Scaccini C. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation by caffeic and other hydroxycinnamic acid derivatives. *Free Radic Biol Med* 1995;19:541-552.

Nestel PJ, Pomeroy SE, Sasahara T, et al. Arterial compliance in obese subjects is improved with plant n-3 fatty acid from flaxseed oil despite increased LDL oxidisability. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:1163-70.

Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff, Owen A & Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler. Thromb. Vasc Biol.* 1997;17:3392-3398.

P This, A De la Rochefordiere, K Clough, A Fourquet, H Magdelenat and The Breast Cancer Group of the Institute Curie. Phytoestrogens after breast cancer. *Endocrine-Related Cancer*(2001) 8: 129-134.

Pace-Asciak C.R, Hahn S, Diamandis E.P, Soleas G, Goldberg D.M. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995;235:207-219.

Peterson J, Dwyer J. Flavonoids: dietary occurrence and biochemical activity. *Nutr Res* 1998;18:1995-2018.

Philbrick DJ, Bureau DP, Collins FW, Holub BJ. Evidence that soyasaponin Bb retards disease progression in a murine model of polycystic kidney disease. *Kidney International*. 2003;63:1230-1239.

Pochapin m. The effects of probiotics on *Clostridium difficile* diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 95:11-13, 2000.

Rembacken BJ, AM Snelling, PM Hawkey, DM Chalmers and AT Axon. Non-pathogenic *Escherichia coli* versus mesalazine for the treatment of ulcerative colitis: a randomized trial. *Lancet* 354:635-639, 1999.

Riemersma R.A, Rice-Evans C.A, Tyrell R.M, Clifford M.N, Lean M.C. Tea flavonoids and cardiovascular health. *QJM* 2001;94:277-282.

Roberfroid MB, Delzenne N. Dietary fructans. *Annu Rev Nutr* 1998;18:117-43.

Roberfroid MB, Van Loo JAE, Gibson GR. The bifidogenic nature of chicory inulin and its hydrolysis products. *J Nutr* 1998;128:11-9 .

Roberfroid MB. Concepts and strategy of functional food science:the European perspective. *Am J Clin Nutr* 2000;71:1660-4.

Roberfroid MB. Prebiotics and probiotics: are they functional foods?. *The Am J of Clin Nutr*. 71(6):1682-1687, 2000.

Roberfroid MB. Prebiotics and synbiotics: concepts and properties. *British Journal of Nutrition* (1998), 80(2): 197-202.

Rosengren A, Stegmayr B, Johansson I, Huhtasaari F, Wilhelmsen L. Coronary risk factors, diet and vitamins as possible explanatory factors of the Swedish north-south gradient in coronary disease: a

comparison between two MONICA centres. *J Intern Med* 1999;246:577-586.

Rotondo S, Gaetano de G. Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products: epidemiological evidence and biological mechanisms. *World Rev Nutr Diet* 2000;87:90-113.

Saavedra JM. Clinical applications of probiotic agents. *Am J Clin Nutr* 2001;73:1147-51.

Saavedra JM. Probiotics and infectious diarrhea. *Am J Gastroenterol*. 95:16-18, 2000.

Sacco R.L, Elkind M, Boden-Albala B et al. The protective effect of moderate alcohol consumption on ischemic stroke. *JAMA* 1999;281:53-60.

Sampson L, Rimm E, Hollman P.C.H, Vries de J.H.M, Katan M.B. Flavonol and flavone intakes in US health professionals. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1414-1420.

Sanbongi C, Suzuki N, Sakane T. Polyphenols in chocolate, which have antioxidant activity, modulate immune functions in human in vitro. *Cell Immunol* 1997;177:129-136.

Sanders TAB, Dean TS, Grainger D, Miller GJ, Wiseman H. Moderate intakes of intact soy protein rich in isoflavones compared with ethanol-extracted soy protein increase HDL but do not influence transforming growth factor β 1 concentrations and hemostatic risk factors for coronary heart disease in healthy subjects. *Am J Clin Nutr* 2002;76(2):373-77.

Sargeant P, Farndale R.W, Sage S.O. The tyrosine kinase inhibitors methyl 2,5-dihydroxycinnamate and genistein reduce thrombin-evoked tyrosine phosphorylation and Ca^{2+} entry in human platelets. *FEBS Lett* 1993;315:242-246.

Sasazuki S, Kodama H, Yoshimasu K et al, Relation between green tea consumption and the severity of coronary atherosclerosis among Japanese men and women. *Ann Epidemiol* 2000;10:401-408.

Sasazuki S. Case-control study of nonfatal myocardial infarction in relation to selected foods in Japanese men and woman. *Jpn Circ J* 2001;65:200-206.

Schrezenmeir J, de Vrese M. Probiotics, prebiotics, and synbiotics-approaching a definition. *Am J Clin Nutr* 2001;73:361-4.

Scultz M, Sartor RB. Probiotics and inflammatory bowel diseases. *Am J Gastroenterol*. 95:19-21, 2000.

Setchell KDR, Brown NB, Zimmer-Nechemiaw L, et al. Evidence for lack of absorption of soy isoflavone glycosides in humans, supporting the crucial role of intestinal metabolism for bioavailability. *Am J Clin Nutr* 2002;76:447-53.

Simons L.A, Konigsmark von M, Simons J, Celermajer D.S. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal woman. *Am J Cardiol* 2000;85:1297-1301.

Smith-Warner S.A, Spiegelman D, Yaun S.S, et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001;14:769-776.

Stanton C, Gardiner G, Meehan H, Collins K, Fitzgerald G, Brendan P Lynch, and Ross RP. Market potential for probiotics. *The Am J of Clin Nutr* 2001;13(2):476-483.

Stein JH, Keevil JG, Weibe DA, Aeschlimann S, Folts JD: Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation* 100: 1050-1055, 1999.

Swain JH, Alekel DL, Dent SB, Peterson CT, Reddy MB. Iron indexes and total antioxidant status in response to soy protein intake in perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2002;76(1):165-171.

Teede H.J, Dalais F.S, Kotsopoulos D, Liang Y.L, Davis S, McGrath B.P. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3053-3060.

Teede HJ, Dalais FS, Kotsopoulos D, Liang Y, Davis S & McGrath BP. Dietary soy has both beneficial and potentially adverse cardiovascular effects: a placebo-controlled study in men and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3053-3060.

Tham D.M, Gardner C.D, Haskell W.L. Potential health benefits of dietary phytoestrogens: a review of the clinical, epidemiological, and mechanistic evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2223-2235.

Tikkamen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V & Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1998;95:3106-3110.

Tjonneland A, Gronbaek M, Stripp C, Overvad K. Wine intake and diet in a random sample of 48763 Danish men and women. *Am J Clin Nutr* 1999;69:49-54.

Torres N, Martinez L, Aleman G, Bourges H, Tovar AR. Histidase expression is regulated by dietary protein at pretranslational level in rat liver. *J Nutr*. 1998;128:818-824.

Tovar AR, Murguía F, Cruz C, Hernandez-Pando R, Aguilar-Salinas CA, Pedraza-Chaverri J, Correa-Rotter, Torres N. A Soy protein diet alters hepatic lipid metabolism gene expression and reduces serum

lipids and renal fibrogenic cytokines in rats with chronic nephritic syndrome. *J Nutr.* 2002;132:2562-2569.

Tovar AR, Santos A, Halhali A, Bourges H, Torres N. Hepatic histidase gene expression responds to protein rehabilitation in undernourished growing rats. *J Nutr.* 1998;128:1631-1635.

Tuohy PG. Soy infant formula and phytoestrogens. *J Paediatr Child Health.* 2003;39:401-405.

Van Popele NM, Grobbee DE, Bots ML, Asmar R, Topouchian J, Reneman RS, Hoeks APG, Van der Kuip D.A.M., Hofman A & Witteman J.C.M. Association between arterial stiffness and atherosclerosis. *Stroke* 2001;32:454-460.

Vissers M.N, Zock P.L, Wiseman S.A, Meyboom S, Katan M.B. Effect of phenol-rich extra virgin olive oil on markers of oxidation in healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2001;55:334-341.

Walker HA, Dean TS, sanders TAB, Jakson G, Ritter JM & Chowienczyk PJ. The Phytoestrogen genistein produces acute nitric oxide-dependent dilation of human forearm vasculature with similar potency to 17B-estradiol. *Circulation* 2001;103:258-262.

Wangen KE, Duncan AM, Xu X & Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr.* 2001;73:225-231.

Watanabe S, Yamaguchi M, Sobue T, et al. Pharmacokinetics of soybean isoflavones in plasma, urine and feces of men after ingestion of 60g baked soybean powder(kinako). *J Nutr* 1998;128:1710-5.

Wiseman H, O' Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR & Sanders TA. 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.

Wolk A, Manson J.E, Stampfer M.J et al. Long-term intake of dietary fiber and decreased risk of coronary heart disease among women. *JAMA* 1999;281:1998-2004.

Worsley A, Wahlqvist ML, Dalais FS, Savage GS. Characteristics of soy bread users and their beliefs about soy products. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2002;11(1):51-55.

Wuttke W, Jarry H, Becker T, Schultens A, Christoffel V, Gorkow C, Seidlova-Wuttke. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? *The European Menopause Joynal.* 2003;44(1):9-20.

Xu X, Wang H-J, Murphy PA, Hendrich S. Neither background diet nor type of soy food affect short-term isoflavone bioavailability in women. *J Nutr.* 2000;130:798-801.

Yamakoshi J, Piskula MK, Izumi T, Tobe K, Saaaito M, Kataoka S, Obata A & Kikuchi M. Isoflavone aglycone-rich extract without soy protein attenuates atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *J Nutr* 2000;130:1887-1893.

Yang C.S, Landau J.M, Huang M.T, Newmark H.L. Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annu Rev Nutr* 2001;21:381-406.

Yang T.T, Koo M.W, Inhibitory effect of Chinese green tea on endothelial cell-induced LDL oxidation. *Atherosclerosis* 2000;148:67-73.

Young J. European market developments in prebiotic- and probiotic-containing foodstuffs. *British Journal of Nutrition.* 1998;80(2):231-233.

Zhao W, Chen J. Implications from and for food cultures for cardiovascular diseases in China. *Asia Pacific J Clin Nutr* 2001;10:146-152.