

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΜΕΛΕΤΗ
ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Φοιτήτρια: Μυλωνά Βαρβάρα
Α.Μ.: 20151

Εξεταστική επιτροπή
Κυριακού Α.
Πολυχρονόπουλος Ε.
Σκουρολιάκου Μ.

ΑΘΗΝΑ, ΙΟΥΛΙΟΣ 2005

Προλογικό σημείωμα

Η παρούσα πτυχιακή μελέτη εκπονήθηκε από τη φοιτήτρια Μυλωνά Βαρβάρα κατά τη διάρκεια του ακαδημαϊκού έτους 2004-2005.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την κ. Μαρία Σκουρολιάκου για τις χρήσιμες υποδείξεις και παρατηρήσεις της καθ'όλη τη διάρκεια συγγραφής της μελέτης.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η δράση των ενδογενών οιστρογόνων παίζει ρόλο σε αρκετές μορφές νεοπλασματικής νόσου. Η οιστρογονική δράση προάγει την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού που διαθέτουν υποδοχείς οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα παίζουν επίσης ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου του ενδομητρίου, ενώ υψηλά επίπεδά τους κατά τη διάρκεια της κύησης θεωρείται ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο των όρχεων. Αντίθετα, φαίνεται ότι έχουν προστατευτική δράση απέναντι στον καρκίνο του παχέος εντέρου και τον καρκίνο του προστάτη. Λιγότερο ξεκαθαρισμένος είναι ο ρόλος των ενδογενών οιστρογόνων στον καρκίνο των ωοθηκών.

Στα τρόφιμα έχουν διαπιστωθεί αρκετές ουσίες με οιστρογονική δράση. Αυτές είναι είτε φυσικά συστατικά των τροφίμων (φυτοοιστρογόνα) είτε συνθετικές χημικές ουσίες που μεταφέρονται στα τρόφιμα από το περιβάλλον (περιβαλλοντικά οιστρογόνα ή ξενοοιστρογόνα).

Τα φυτοοιστρογόνα είναι πολυφαινολικές ενώσεις φυτικής προέλευσης που παρουσιάζουν δομική ομοιότητα με το ενδογενές οιστρογόνο 17β-οιστραδιόλη. Η ομοιότητα αυτή τους επιτρέπει να συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς διαφόρων οργάνων και να εκδηλώνουν οιστρογονικές ή αντιοιστρογονικές δράσεις. Επιπλέον, εμφανίζουν και μία σειρά άλλων δράσεων, ανεξάρτητων των υποδοχέων οιστρογόνων. Οι κύριες τάξεις φυτοοιστρογόνων είναι οι ισοφλαβόνες, οι λιγνάνες, οι κουμεστάνες και τα στιλβένια.

Μελέτες δείχνουν ότι οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες μπορούν να βοηθήσουν στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Η προστατευτική τους δράση φαίνεται ότι αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η ηλικία που αρχίζει η κατανάλωσή τους. Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να διεγείρουν την αύξηση των νεοπλασματικών κυττάρων και να αναστείλλουν τη δράση της ταμοξιφαίνης σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού.

Για το λόγο αυτό, γυναίκες που πάσχουν ή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για εμφάνιση της νόσου, θα πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση υψηλών δόσεων φυτοοιστρογόνων. Οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες φαίνεται ότι μπορούν να δράσουν προστατευτικά απέναντι και σε άλλες μορφές καρκίνου, όπως ο καρκίνος του προστάτη και του παχέος εντέρου.

Οι ευεργετικές δράσεις των φυτοοιστρογόνων σε σχέση με τον καρκίνο φαίνεται ότι μπορούν να εκδηλωθούν με μία ελάχιστη πρόσληψη της τάξης των 30-50 mg ημερησίως. Η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων μέσα από συμπληρώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα, δεδομένου ότι λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών. Προσλήψεις έως 2 mg/kg ΣΒ ημερησίως φαίνεται, πάντως, ότι είναι ασφαλείς για τις περισσότερες ομάδες πληθυσμού.

Τα περιβαλλοντικά οιστρογόνα που περιέχονται στα τρόφιμα προέρχονται είτε από τη μόλυνση του περιβάλλοντος (PCBs και οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα) είτε από την επεξεργασία των τροφίμων (parabens και ουσίες που μεταναστεύουν από τα υλικά συσκευασίας). Οι ουσίες αυτές εμφανίζουν ασθενέστερη οιστρογονική δράση σε σχέση με τα φυτοοιστρογόνα και τα προσλαμβάνόμενα ποσά τους μέσω της τροφής είναι πολύ μικρότερα.

Η επιστημονική έρευνα για τη σχέση ξενοοιστρογόνων και καρκίνου έχει επικεντρωθεί στις οργανοχλωριωμένες ενώσεις (PCBs και οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα). Τα διαθέσιμα στοιχεία, στο σύνολό τους, δεν υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η έκθεση στις ενώσεις αυτές αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για το ρόλο των ξενοοιστρογόνων σε άλλες μορφές καρκίνου. Κάποια αποτελέσματα δείχνουν ότι η έκθεση σε οργανοχλωριωμένες ενώσεις κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής ίσως να σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου των όρχεων.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

1. Βιοσύνθεση, μεταφορά και μεταβολισμός των ενδογενών οιστρογόνων	1
1.1. Βιοσύνθεση οιστρογόνων	1
1.2. Ιστοί σύνθεσης οιστρογόνων	3
1.3. Μεταφορά και μεταβολισμός οιστρογόνων	5
2. Φυσιολογικές δράσεις των οιστρογόνων στον οργανισμό	6
2.1. Επιδράσεις στο μαστό	7
2.2. Επιδράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα	8
2.3. Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα	8
2.4. Επιδράσεις στην ομοιόσταση των οστών	9
3. Μηχανισμοί δράσης των οιστρογόνων	10
3.1. Σύνδεση με ενδοκυττάριους υποδοχείς	10
3.2. Σύνδεση με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης	11
Οιστρογονικοί υποδοχείς α και β	12
Εκλεκτικοί διαμορφωτές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs)	13
4. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος	14
4.1. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του μαστού	14
4.1.1. Ο ρόλος των οιστρογόνων στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού	14
4.1.2. Οιστρογόνα και εγκατεστημένος καρκίνος του μαστού	16
4.2. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του ενδομητρίου	17
4.3. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος των ωοθηκών	19
4.4. Ενδογενείς ορμόνες και καρκίνος του προστάτη	20
4.5. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του παχέος εντέρου	21
4.6. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος των όρχεων	22

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΦΥΣΙΚΩΣ ΑΠΑΝΤΩΜΕΝΑ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

1. Φυτοοιστρογόνα: Γενικά	24
---------------------------	----

2. Τάξεις και χημική δομή φυτοοιστρογόνων	25
3. Πηγές φυτοοιστρογόνων	26
4. Απορρόφηση και μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων	29
5. Επίπεδα φυτοοιστρογόνων σε διάφορους πληθυσμούς	31
6. Βιολογικές δράσεις φυτοοιστρογόνων	32
6.1. Σύνδεση με οιστρογονικούς υποδοχείς	32
6.2. Δράσεις ανεξάρτητες των υποδοχέων οιστρογόνων	33
6.2.α. Αναστολή της αρωματάσης	33
6.2.β. Διέγερση της σύνθεσης της SHBG	34
6.2.γ. Αναστολή των κινάσων της τυροσίνης	34
6.2.δ. Αντιοξειδωτική δράση	35
6.2.ε. Αναστολή της δράσης των κυτοκινών	37
7. Φυτοοιστρογόνα και ανθρώπινη υγεία	37
7.1. Καρδιαγγειακή νόσος	37
7.2. Οστεοπόρωση	38
7.3. Συμπτώματα εμμηνόπαυσης	39
7.4. Φυτοοιστρογόνα και νεοπλασματική νόσος	40
7.4.1. Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος του μαστού	40
Α. Επιδημιολογικές μελέτες	41
Β. Ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού	43
Γ. Φυτοοιστρογόνα και εγκατεστημένος καρκίνος του μαστού	47
7.4.2. Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος του προστάτη	47
7.4.3. Φυτοοιστρογόνα και καρκίνος του παχέος εντέρου	49
7.4.4. Άλλες μορφές καρκίνου	50
8. Διαιτητικά συμπληρώματα φυτοοιστρογόνων	51
9. Συμπεράσματα-Διαιτητικές συστάσεις	52

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος (parabens)	55
Φυτοφάρμακα	56
Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)	58
Ουσίες που μεταναστεύουν από τα υλικά συσκευασίας	60
1. Οιστρογονικές επιδράσεις ξеноοιστρογόνων	60

2. Περιβαλλοντικά οιστρογόνα και ανθρώπινη υγεία	62
2.1. Ξενοοιστρογόνα και καρκίνος του μαστού	62
2.2. Ξενοοιστρογόνα και καρκίνος των όρχεων	65
3. Συμπεράσματα	66

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ:

ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

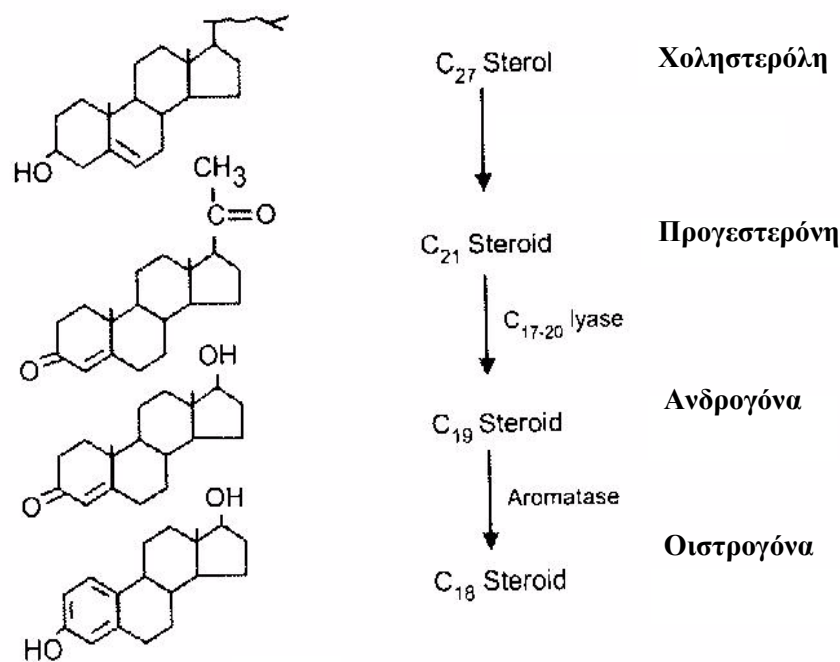
Τα ενδογενή οιστρογόνα είναι μία τάξη στεροειδών ορμονών η οποία παρουσιάζει πλήθος βιολογικών δράσεων στον ανθρώπινο οργανισμό, επηρεάζοντας την αύξηση, τη διαφοροποίηση και τη λειτουργία πολλών ιστών-στόχων.

1. ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ, ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΕΝΔΟΓΕΝΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

1.1. Βιοσύνθεση οιστρογόνων

Τα 3 είδη των κυκλοφορούντων οιστρογόνων στον άνθρωπο είναι η 17β-οιστραδιόλη (E_2), η οιστρόνη (E_1) και η οιστριόλη (E_3). Πρόκειται για στεροειδείς ενώσεις με 18 άτομα άνθρακα των οποίων η βιοσύνθεση ξεκινά από τη χοληστερόλη (στερόλη με 27 άτομα άνθρακα).

Αφού συνδεθεί με λιποπρωτεϊνικούς υποδοχείς, η χοληστερόλη εισέρχεται στα κύτταρα που παράγουν στεροειδείς ορμόνες, αποθηκεύεται και μετακινείται προς τα σημεία όπου γίνεται η σύνθεση των ορμονών (1). Η σύνθεση των στεροειδών ορμονών από τη χοληστερόλη περιλαμβάνει μία σειρά μετατροπών κατά τις οποίες (σχήμα 1): α) η πλευρική αλυσίδα του D-δακτυλίου αφαιρείται μερικώς, παράγοντας στεροειδείς ενώσεις με 21 άτομα άνθρακα (προγεστερόνη και γλυκοκορτικοειδή), β) η πλευρική αλυσίδα του D-δακτυλίου αφαιρείται ολοκληρωτικά, δημιουργώντας στεροειδή με 19 C, τα ανδρογόνα, και τελικά γ) αφαιρείται η μεθυλομάδα που βρίσκεται μεταξύ του A- και B- δακτυλίου, αντίδραση που οδηγεί στην παραγωγή στεροειδών με 18 C (οιστρογόνα). Όλες οι παραπάνω αντιδράσεις γίνονται με τη βοήθεια ενζύμων που ονομάζονται μονοοξυγονάσες ή οξειδάσες μικτής λειτουργίας (2).

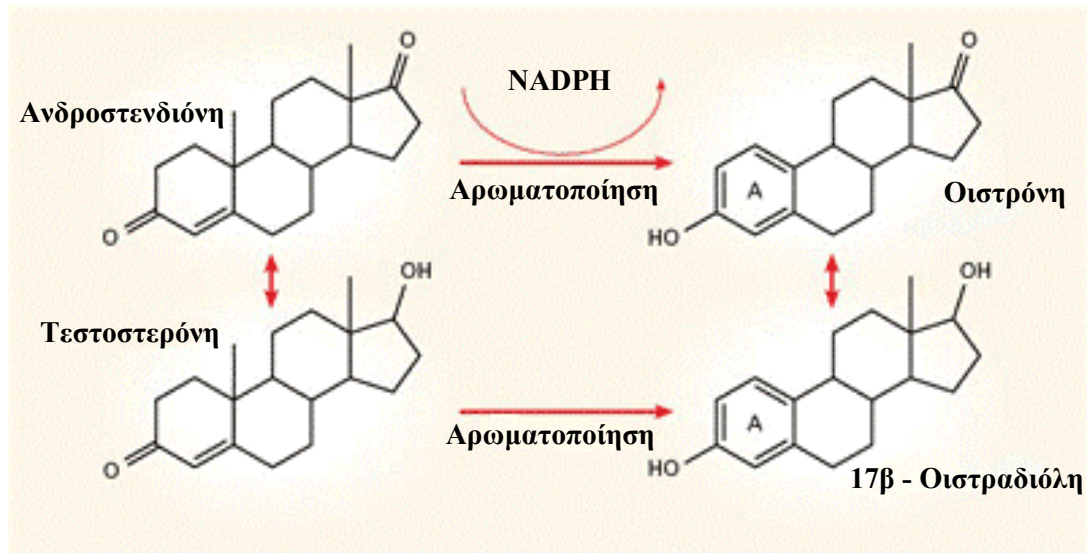


Σχήμα 1. Η βιοσύνθεση των οιστρογόνων από τη χοληστερόλη

Η τελευταία αντίδραση, αυτή της μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, καταλύεται από μία μονοοξυγονάση που ονομάζεται αρωματάση του κυτοχρώματος P-450. Η αρωματοποίηση γίνεται με 3 διαδοχικές αντιδράσεις υδροξυλίωσης, κατά τις οποίες χρησιμοποιείται μοριακό O₂ και το ανηγμένο συνένζυμο NADPH. Για το σχηματισμό κάθε τάξης οιστρογόνου χρησιμοποιείται διαφορετικό μόριο ανδρογόνου· η 17β-οιστραδιόλη σχηματίζεται από την τεστοστερόνη και η οιστρόνη από την Δ4-ανδροστενδιόνη (σχήμα 2). Στο ήπαρ, εξάλλου, η οιστραδιόλη μπορεί να μετατραπεί σε οιστριόλη (1). Η οιστραδιόλη είναι το πιο ισχυρό οιστρογόνο από τις 3 ενώσεις (3).

Το ένζυμο αρωματάση, το γονίδιο του οποίου εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 15q, είναι υπεύθυνο για τη σύνθεση όλων των οιστρογόνων, ανεξαρτήτως του ανδρογόνου που χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα ή του ιστού όπου γίνεται η σύνθεση. Το ανδρογόνο που χρησιμοποιείται ως υπόστρωμα στους περισσότερους ιστούς είναι η ανδροστενδιόνη και προκειμένου να εκδηλωθεί

πλήρης οιστρογονική δραστηριότητα, η παραγόμενη οιστρόνη μετατρέπεται σε οιστραδιόλη με τη δράση του ενζύμου δεϋδρογονάση της 17β-οιστραδιόλης (2).



Σχήμα 2. Δομή και σύνθεση των ενδογενών οιστρογόνων από τα ανδρογόνα

1.2. Ιστοί σύνθεσης οιστρογόνων

Τα κύρια σημεία βιοσύνθεσης των οιστρογόνων στον οργανισμό διαφέρουν στις προεμμηνοπαυσιακές και τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (2).

Πριν την εμμηνόπαυση, η κύρια πηγή οιστραδιόλης στις γυναίκες είναι οι ωοθήκες, και πιο συγκεκριμένα τα κοκκιώδη και τα κύτταρα της έσω θήκης των ωοθυλακίων. Σύμφωνα με τη θεωρία “των δύο κυττάρων”, τα κύτταρα της έσω θήκης εκκρίνουν ανδρογόνα, τα οποία στη συνέχεια μετατρέπονται σε οιστρογόνα από τα κοκκιώδη κύτταρα. Υπάρχουν, ωστόσο, ενδείξεις ότι και οι δύο τύποι κυττάρων (κοκκιώδη και κύτταρα έσω θήκης) είναι σε θέση να παράγουν τόσο ανδρογόνα όσο και οιστρογόνα. Τα άλλα 2 οιστρογόνα, η οιστρόνη και η οιστριόλη συντίθενται κυρίως στο ήπαρ, με πρόδρομο την οιστραδιόλη (1).

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η σύνθεση οιστρογόνων λαμβάνει χώρα και σε μία σειρά άλλων ιστών όπως είναι ο λιπώδης, ο μυϊκός ιστός, η

επιδερμίδα, το ήπαρ, ο νευρικός ιστός και τα κύτταρα Leydig των όρχεων (1, 2). Τα ποσά οιστρογόνων που παράγονται στους παραπάνω ιστούς είναι μικρότερα σε σχέση με αυτά που απελευθερώνονται από τις ωοθήκες. Αυτό οφείλεται στη χαμηλότερη δραστηριότητα του ενζύμου αρωματάση (2).

Τα επίπεδα οιστρογόνων στο πλάσμα μεταβάλλονται κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου (πίνακας 1). Όπως φαίνεται στον πίνακα, τα υψηλότερα επίπεδα οιστραδιόλης παρατηρούνται στη φάση πριν την ωορρηξία και τα χαμηλότερα στην προεμμηνορρική φάση (1).

Πίνακας 1. Συγκεντρώσεις οιστρογόνων στο πλάσμα φυσιολογικών γυναικών κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου

Φάση	17β-οιστραδιόλη	Οιστρόνη	Οιστριόλη
Συγκέντρωση πλάσματος (pg/ml)			
Θυλακική	40-200	30-100	3-11
Πριν την ωορρηξία	250-500	50-200	-
Ωχρινική	100-150	50-115	6-16
Προεμμηνορρική	40-50	15-40	-
Μετά την εμμηνόπαυση	<20	15-80	3-11

Πηγή: Gruber et al (1)

Μετά την εμμηνόπαυση, οι ωοθήκες χάνουν την ικανότητα μετατροπής των ανδρογόνων σε οιστρογόνα (2). Τα επίπεδα της οιστραδιόλης στο πλάσμα είναι συχνά χαμηλότερα από 20 pg/ml (73 pmol/l) και το μεγαλύτερο μέρος της οιστραδιόλης σχηματίζεται στους περιφερικούς ιστούς. Η οιστρόνη είναι το οιστρογόνο που επικρατεί σε αυτές τις γυναίκες (πίνακας 1) (1).

Παρά το γεγονός ότι ο λιπώδης και μυϊκός ιστός παρουσιάζουν μικρή δραστηριότητα αρωματάσης, η μεγάλη μάζα τους στο σώμα μπορεί να οδηγήσει στην παραγωγή σχετικά σημαντικών ποσών οιστρογόνων ημερησίως. In vivo μελέτες δείχνουν ότι οι μυς μπορούν να συνθέσουν έως

και το 30% των περιφερικώς παραγόμενων οιστρογόνων, ενώ για το λιπώδη ιστό το αντίστοιχο ποσοστό μπορεί να φτάσει το 15%. Φαίνεται, επομένως, ότι υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ των ποσοστών μυϊκού και λιπώδους ιστού και των επιπέδων οιστρογόνων στο πλάσμα των μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Η δραστηριότητα της αρωματάσης μπορεί επίσης να διαφέρει μεταξύ διαφορετικών εντοπίσεων του ίδιου ιστού. Για παράδειγμα, ο λιπώδης ιστός των γλουτών εμφανίζει σημαντικά υψηλότερη δραστηριότητα του ενζύμου συγκριτικά με το λιπώδη ιστό των μηρών. Οι διαφορές αυτές αντανακλούν διαφορές στον τοπικό έλεγχο της σύνθεσης των οιστρογόνων (2).

Ο έλεγχος της σύνθεσης των οιστρογόνων διαφέρει στις γυναίκες της αναπαραγωγικής ηλικίας και στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Πριν την εμμηνόπαυση, ο κύριος έλεγχος εξασκείται από τις γοναδοτροπίνες της υπόφυσης, δηλαδή τη θυλακιοτρόπο (FSH) και την ωχρινοτρόπο (LH) ορμόνη. Στους περιφερικούς ιστούς, οι ρυθμιστικοί παράγοντες δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, περιλαμβάνουν όμως γλυκοκορτικοειδή, κυτοκίνες, κυκλικά νουκλεοτίδια και προσταγλανδίνες. Παράγοντες που δρουν είτε μέσω του cAMP είτε μέσω των προσταγλανδινών E_2 είναι σε θέση να επάγουν τη δραστηριότητα της αρωματάσης σε καλλιέργειες ινοβλαστών του μαστού· μεταξύ αυτών, οι παράγοντες IL6 και TNF- α είναι ιδιαίτερα δραστικοί. Οι ρυθμιστικοί παράγοντες εξαρτώνται, κατά ένα μέρος, από το είδος του ιστού (2).

1.3. Μεταφορά και μεταβολισμός των οιστρογόνων

Μετά τη σύνθεσή της, κύρια στις ωοθήκες, η 17 β -οιστραδιόλη απελευθερώνεται στην κυκλοφορία του αίματος, όπου συνδέεται αντιστρεπτά με μία β -σφαιρίνη, τη σφαιρίνη που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (sex-hormone-binding globulin, SHBG). Με μικρότερη συγγένεια γίνεται η σύνδεσή της με την αλβουμίνη, ενώ ένα ποσοστό 2-3% κυκλοφορεί ελεύθερη.

Τα οιστρογόνα μεταβολίζονται με τη δράση είτε σουλφατασών είτε γλυκουρονιδασών και τα παράγωγά τους απεκκρίνονται μέσω της χολής ή των ούρων. Τα παράγωγα αυτά μπορούν να υδρολυθούν στη συνέχεια από

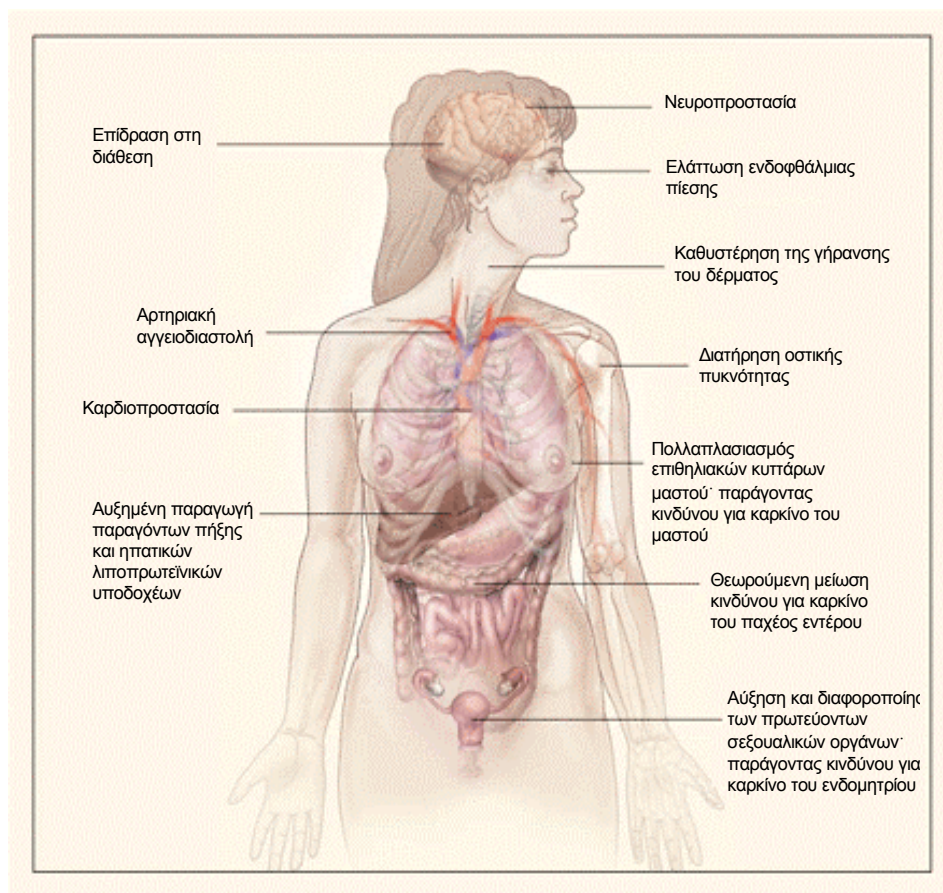
τη μικροχλωρίδα του εντέρου και τα οιστρογόνα που θα προκύψουν να επαναπορροφηθούν μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας.

Τα οιστρογόνα μεταβολίζονται επίσης μέσω υδροξυλίωσης και επακόλουθης μεθυλίωσής τους προς τα υδροξυλιωμένα και μεθυλιωμένα παράγωγά τους. Η υδροξυλίωση οδηγεί στο σχηματισμό 2-υδροξυοιστρογόνων, 4-υδροξυοιστρογόνων και 16α-υδροξυοιστρογόνων, από τα οποία η 4-υδροξυοιστρονίνη και η 16α-υδροξυοιστραδιόλη θεωρούνται καρκινογόνα. Τα υδροξυλιωμένα παράγωγα των οιστρογόνων προσδένονται στους υποδοχείς οιστρογόνων και παρουσιάζουν ασθενή οιστρογονική δράση σε ζώα. Επιπλέον, συμμετέχουν σε μία σειρά αντιδράσεων κατά τις οποίες παρατηρείται σχηματισμός ελεύθερων ριζών και ενδιαμέσων κινόνης. Εξαιτίας του σχηματισμού των ελεύθερων ριζών αλλά και της ομοιοπολικής σύνδεσης των ενδιαμέσων κινόνης με το DNA, τα υδροξυοιστρογόνα πιστεύεται ότι μπορούν να προκαλέσουν γενετικές βλάβες (1).

2. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Τα οιστρογόνα δρουν με πολλαπλούς μηχανισμούς σε πολλούς διαφορετικούς ιστούς του ανθρώπου (σχήμα 3). Επιδρούν κυρίως στους ιστούς του γυναικείου και του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, όπως οι μαστοί, η μήτρα, ο κόλπος, οι ωοθήκες, οι όρχεις και ο προστάτης (4). Στα όργανα του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος, τα οιστρογόνα διεγείρουν την αύξηση, τη ροή του αίματος και την κατακράτηση ύδατος. Παίζουν επίσης σπουδαίο ρόλο στην ομοιόσταση των οστών, στο κεντρικό νευρικό σύστημα και το καρδιαγγειακό σύστημα (1, 5). Τα οιστρογόνα παρουσιάζουν και μία σειρά άλλων δράσεων, όπως (1):

- Επηρεάζουν τη ψυχική διάθεση. Η χορήγησή τους μπορεί να μειώσει τις μεταπτώσεις της διάθεσης που παρατηρούνται κατά την περιεμμηνοπαυσιακή περίοδο.
- Ελαττώνουν την ενδοφθάλμια πίεση.
- Αυξάνουν την κυτταρική βιωσιμότητα σε πολλούς ιστούς.
- Όταν εφαρμόζονται τοπικά, αυξάνουν την παραγωγή κολλαγόνου και μειώνουν το βάθος των ρυτίδων του δέρματος.



Σχήμα 3. Επιδράσεις των οιστρογόνων στα διάφορα όργανα

2.1. Επιδράσεις στο μαστό

Στο μαστικό αδένα, τα οιστρογόνα διεγείρουν την αύξηση και τη διαφοροποίηση των επιθηλιακών κυττάρων των γαλακτοφόρων πόρων. Επάγουν τη μιτωτική δραστηριότητα των κυλινδρικών κυττάρων των γαλακτοφόρων πόρων και διεγείρουν την αύξηση του κολλαγόνου συνδετικού ιστού (1). Προκαλούν επίσης αύξηση του λιπώδους ιστού του μαστού. Η άθροιση λιπώδους και κολλαγόνου συνδετικού ιστού προκαλεί τη διόγκωση των μαστών κατά την εφηβεία (3). Τα οιστρογόνα επιδρούν και στη μικροκυκλοφορία του μαστού εκδηλώνοντας δράσεις παρόμοιες με αυτές της ισταμίνης (1). Η πυκνότητα των υποδοχέων οιστρογόνων στο μαστικό αδένα μεταβάλλεται ανάλογα με τη φάση του εμμηνορυσιακού κύκλου. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση παρατηρείται κατά τη θυλακική φάση, όπου

σημειώνεται πολλαπλασιασμός των κυττάρων των γαλακτοφόρων πόρων (3). Μετά την ωορρηξία, η συγκέντρωση των υποδοχέων ελαττώνεται (1).

2.2. Επιδράσεις στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα

Το ποσό των οιστρογόνων που συντίθεται στον εγκέφαλο είναι μικρό σε σχέση με αυτό που συντίθεται σε άλλους ιστούς. Παρόλα αυτά, πιστεύεται ότι τα οιστρογόνα που παράγονται στο όργανο αυτό εκδηλώνουν σπουδαίες δράσεις. Ένα παράδειγμα είναι η συνεργιστική τους δράση με τις νευροτροφίνες, η οποία εκδηλώνεται με την αμοιβαία ρύθμιση των υποδοχέων τους και τα συζευγμένα μονοπάτια επικοινωνίας.

Με την πάροδο της ηλικίας, τα οιστρογόνα πιστεύεται ότι έχουν νευροπροστατευτική δράση. Σε εγκεφαλικό ιστό από ενήλικους αρουραίους τα οιστρογόνα επάγουν την αναδόμηση των δενδριτών και των συνάψεων και προκαλούν ενεργοποίηση των νευρογλοιακών κυττάρων. Σε καλλιέργειες ανθρώπινων κυττάρων νευροβλαστώματος, τα οιστρογόνα παρουσιάζουν νευροπροστατευτική δράση και μειώνουν την παραγωγή των πεπτιδίων β-αμυλοειδούς. Υπάρχουν επιδημιολογικά δεδομένα που υποδεικνύουν ότι, η πτώση στα επίπεδα των οιστρογόνων, η οποία σημειώνεται μετά την εμμηνόπαυση, σχετίζεται με έκπτωση της γνωσιακής λειτουργίας και με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου του Alzheimer. Σε μία τυχαιοποιημένη μελέτη, ωστόσο, η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων δεν είχε καμία ευεργετική επίδραση σε γυναίκες με νόσο του Alzheimer (1).

2.3. Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα

Τα οιστρογόνα θεωρούνται φυσικοί αγγειοπροστατευτικοί παράγοντες. Υποδοχείς οιστρογόνων έχουν εντοπιστεί στα λεία μυϊκά κύτταρα των στεφανιαίων αρτηριών και σε ενδοθηλιακά κύτταρα σε διάφορα σημεία. Τα οιστρογόνα προκαλούν βραχείας διάρκειας αγγειοδιαστολή μέσω αυξημένης σύνθεσης και απελευθέρωσης νιτρικού οξειδίου και προστακυκλίνης στα ενδοθηλιακά κύτταρα. Προκαλούν επίσης ελάττωση του λείου μυϊκού τόνου

των αγγείων, ανοίγοντας συγκεκριμένα κανάλια ασβεστίου. Αυτό επιτυγχάνεται μέσω ενός μηχανισμού που εξαρτάται από το κυκλικό GMP.

Στο ήπαρ, τα οιστρογόνα αυξάνουν τους υποδοχείς των λιποπρωτεϊνών, με επακόλουθο τη μείωση της συγκέντρωσης της LDL-χοληστερόλης στο πλάσμα. Από την άλλη πλευρά, αυξάνουν τη σύνθεση των παραγόντων πήξης με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο θρομβώσεων.

Τα οιστρογόνα μπορούν να δράσουν προστατευτικά απέναντι στην αθηρωσκλήρωση. Αυτό έδειξαν πειράματα σε μαϊμούδες, στα οποία η χορήγηση οιστρογόνων επιβράδυνε το σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών στις στεφανιαίες αρτηρίες. Δεν είχε, ωστόσο, καμία επίδραση σε ήδη σχηματισμένες αθηρωματικές πλάκες. Σε κυτταρικό επίπεδο, τα οιστρογόνα αναστέλλουν την απόπτωση των κυττάρων του ενδοθηλίου και προάγουν την αγγειογενετική τους δραστηριότητα *in vitro* (1).

2.4. Επιδράσεις στην ομοιόσταση των οστών

Παρά το γεγονός ότι υποδοχείς οιστρογόνων υπάρχουν και στους οστεοβλάστες και στους οστεοκλάστες, η κύρια δράση των οιστρογόνων στα οστά συνίσταται στην αναστολή της λειτουργίας των οστεοκλαστών. Σε ποντικούς, η έλλειψη οιστρογόνων οδήγησε σε αύξηση της παραγωγής ιντερλευκίνης-6, ιντερλευκίνης-1 και TNF (tumor necrosis factor) στους οστεοβλάστες και άλλα κύτταρα των οστών. Οι παράγοντες αυτοί διεγείρουν έμμεσα τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Σε δείγματα οστών που ελήφθησαν από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση, τα mRNA της ιντερλευκίνης-6 και ιντερλευκίνης-1 βρέθηκαν σε υψηλά επίπεδα. Τα χαμηλά επίπεδα οιστρογόνων φαίνεται να επιταχύνουν την απώλεια του οστίτη ιστού και να αυξάνουν τον κίνδυνο καταγμάτων. Η θεραπεία με οιστρογόνα ελαττώνει την απώλεια οστίτη ιστού και τον κίνδυνο καταγμάτων τόσο σε υγιείς γυναίκες όσο και σε γυναίκες με οστεοπόρωση (1).

3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Τα οιστρογόνα, όπως όλες οι ορμόνες, δυνητικά μπορούν να επιδράσουν πάνω σε όλους τους ιστούς, αφού κυκλοφορούν μέσω της αιματικής ροής σε ολόκληρο το ανθρώπινο σώμα. Παρόλα αυτά, η απόκριση σε μία ορμόνη δεν είναι καθολική. Απεναντίας, υπάρχει υψηλή εξειδίκευση η οποία αφορά μόνο τα κύτταρα-στόχους πάνω στα οποία δρα η ορμόνη αυτή. Η ικανότητα ορμονικής απόκρισης εξαρτάται από την παρουσία εξειδικευμένων υποδοχέων πάνω ή μέσα στα κύτταρα-στόχους (6).

3.1 Σύνδεση με ενδοκυττάριους υποδοχείς

Πρόκειται για τον κύριο μηχανισμό δράσης των οιστρογόνων. Οι ενδοκυττάριοι υποδοχείς των οιστρογόνων ανήκουν σε μία μεγάλη οικογένεια υποδοχέων, την «υπεροικογένεια» των υποδοχέων των στεροειδών ορμονών. Οι υποδοχείς αυτοί εντοπίζονται κυρίως στον πυρήνα των κυττάρων-στόχων (7, 4, 6). Σε ελάχιστες μόνο περιπτώσεις εμπλέκονται κυτοσολικοί υποδοχείς (6).

Το ελεύθερο οιστρογόνο διαχέεται μέσω της κυτταρικής μεμβράνης και εισέρχεται στο κυτοσόλιο. Όταν ο υποδοχέας είναι πυρηνικός, η ορμόνη διαχέεται μόνη της μέχρι τον πυρήνα και συνδέεται με τον υποδοχέα εκεί. Στην περίπτωση κυτοσολικού υποδοχέα, το σύμπλοκο σχηματίζεται στο κυτοσόλιο και στη συνέχεια διαχέεται προς τον πυρήνα. Ο υποδοχέας, ο οποίος είναι ανενεργός για όσο διάστημα δεν είναι δεσμευμένος με την ορμόνη, μετά τη σύνδεσή του με αυτήν αλλάζει διαμόρφωση (ενεργοποιείται) (6). Ο ενεργοποιημένος υποδοχέας δεσμεύεται σε μία συγκεκριμένη αλληλουχία βάσεων κοντά σε ένα γονίδιο του DNA, η οποία ονομάζεται στοιχείο απόκρισης (estrogen-response element) και μεταβάλλει το ρυθμό μεταγραφής του γονιδίου (4, 6). Προκαλείται έτσι αλλαγή στο ρυθμό σύνθεσης της πρωτεΐνης που κωδικοποιείται από το συγκεκριμένο γονίδιο. Το τελικό αποτέλεσμα της αλλαγής της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης είναι η ένταση ή η αναστολή κάποιων διαδικασιών οι οποίες επιτελούνται στο κύτταρο ή η αλλαγή του ρυθμού πρωτεϊνικής έκκρισης. Για παράδειγμα, αν η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο είναι ένζυμο, τότε η απόκριση

του κυττάρου θα εκδηλωθεί με μεταβολή της ταχύτητας της αντίδρασης που καταλύεται από το ένζυμο αυτό. Μεταξύ των πρωτεϊνών, των οποίων η σύνθεση προάγεται από τα οιστρογόνα, συγκαταλέγεται και η ειδική πρωτεΐνη, που αποτελεί τον υποδοχέα της προγεστερόνης (6).

Τα οιστρογόνα μπορούν επίσης να μεταβάλλουν τη μεταγραφή γονιδίων που δεν διαθέτουν λειτουργικό στοιχείο απόκρισης. Αυτό επιτυγχάνεται με ρύθμιση της δραστηριότητας άλλων μεταγραφικών παραγόντων. Για παράδειγμα, η σύνδεση του υποδοχέα με υπομονάδες της πρωτεΐνης ενεργοποίησης 1 (activating protein 1), οδηγεί στο σχηματισμό ενός μεταγραφικού παράγοντα (1).

3.2. Σύνδεση με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης

Οι μεταβολές στην πρωτεϊνική σύνθεση που εκκινούνται από τους ενδοκυττάριους υποδοχείς είναι σχετικά αργές (απαιτούν κάποια λεπτά ή ώρες για να εκδηλωθούν). Τα οιστρογόνα παρουσιάζουν όμως και κάποιες δράσεις που δεν μπορούν να εξηγηθούν με τον παραπάνω μηχανισμό, εξαιτίας της γρήγορης εμφάνισής τους. Οι δράσεις αυτές είναι αποτέλεσμα της σύνδεσης των οιστρογόνων με υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης, οι οποίοι παρουσιάζουν ομοιότητες με τους ενδοκυττάριους υποδοχείς. Παραδείγματα τέτοιων δράσεων είναι η ταχεία αγγειοδιαστολή των στεφανιαίων αρτηριών και η ταχεία ινσουλινότροπη επίδραση της οιστραδιόλης στα β-κύτταρα του παγκρέατος (1).

Η ενεργοποίηση των οιστρογονικών υποδοχέων είναι δυνατό να επιτευχθεί κάποιες φορές χωρίς να έχει προηγηθεί η σύνδεσή τους με την ορμόνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η ενεργοποίηση είναι αποτέλεσμα φωσφορυλίωσης του υποδοχέα από ειδικές κινάσες. Η φωσφορυλίωση γίνεται κυρίως σε συγκεκριμένα υπολείμματα σερίνης ή τυροσίνης και καταλύεται από ένζυμο όπως η κινάση της τυροσίνης και οι κινάσες που ενεργοποιούνται από τη μίτωση. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι ως ενεργοποιητές των κινασών μπορούν να δράσουν ουσίες όπως η ντοπαμίνη, ο επιδερμικός αυξητικός

παράγοντας (EGF), η ινσουλίνη ή ο ινσουλινόμορφος αυξητικός παράγοντας 1 (IGF 1) και το κυκλικό AMP (1).

Οιστρογονικοί υποδοχείς α και β

Υπάρχουν 2 κύριες κατηγορίες οιστρογονικών υποδοχέων, ο υποδοχέας α (ER-α) και ο υποδοχέας β (ER-β). Ο υποδοχέας α κλωνοποιήθηκε για πρώτη φορά το 1986, ενώ ο υποδοχέας β ανακαλύφθηκε πιο πρόσφατα. Οι δύο τύποι υποδοχέων διαφέρουν στη δομή και τα γονίδιά τους εντοπίζονται σε διαφορετικά χρωμοσώματα. Το γονίδιο του υποδοχέα α έχει χαρτογραφηθεί στο μεγάλο βραχίονα του χρωμοσώματος 6, ενώ αυτό του υποδοχέα β εντοπίζεται στην περιοχή q22-24 του χρωμοσώματος 14 (1).

Οι δύο τύποι υποδοχέων παρουσιάζουν μεγάλη ομοιότητα στην περιοχή του υποδοχέα που συνδέεται με το DNA, αλλά δε συμβαίνει το ίδιο με την περιοχή που συνδέεται με το υπόστρωμα. Μόνο το 55% των αμινοξέων της περιοχής αυτής είναι κοινό στις δύο κατηγορίες υποδοχέων. Αποτέλεσμα αυτού είναι ότι μερικά υποστρώματα προσδένονται με διαφορετική συγγένεια στους δύο υποδοχείς (πίνακας 2). Για παράδειγμα, η 17-α οιστραδιόλη και η οιστρόνη εμφανίζουν μεγαλύτερη συγγένεια προς τους υποδοχείς α, ενώ η 17β-οιστραδιόλη προσδένεται με την ίδια υψηλή τάση και στους δύο υποδοχείς (1).

Οι υποδοχείς α βρίσκονται κυρίως σε ιστούς του αναπαραγωγικού συστήματος, όπως είναι το ενδομήτριο, ο μαστός και το στρώμα των ωοθηκών. Τέτοιους υποδοχείς διαθέτουν επίσης ο εγκέφαλος, το ήπαρ και οι νεφροί. Οι υποδοχείς β εντοπίζονται κυρίως στα οστά, στον εγκέφαλο, στο ενδοθήλιο, στον προστάτη, στο βλεννογόνο του εντέρου και το παρέγχυμα των πνευμόνων. Υποδοχείς β διαθέτουν επίσης οι νεφροί, τα κοκκιώδη κύτταρα των ωοθηκών και οι αναπτυσσόμενες σπερματίδες (1, 7, 8).

Έχει αναφερθεί η περίπτωση άνδρα με μη λειτουργικούς υποδοχείς οιστρογόνων, ο οποίος παρουσίαζε μειωμένη γονιμότητα και σοβαρής μορφής οστεοπόρωση. Έρευνες σε ποντικούς έδειξαν ότι η αδρανοποίηση

του γονιδίου του ER-α προκαλεί στειρότητα, τόσο στα θηλυκά όσο και στα αρσενικά άτομα. Επιπρόσθετα, η οστική πυκνότητα του μηριαίου οστού παρουσίαζε ελαφρά μείωση στα θηλυκά και σημαντική μείωση στα αρσενικά. Οι θηλυκοί ποντικοί με αδρανοποιημένο το γονίδιο του ER-β ήταν στείροι, ενώ οι αρσενικοί εμφάνιζαν υπερπλασία του προστάτη και απώλεια του λίπους της κοιλιακής χώρας (1).

Πίνακας 2. Σχετική συγγένεια πρόσδεσης διαφόρων υποστρωμάτων προς τους υποδοχείς οιστρογόνων α και β*

Υπόστρωμα	Υποδοχέας α	Υποδοχέας β
17β-οιστραδιόλη	100	100
17-α οιστραδιόλη	58	11
Οιστριόλη	14	21
Οιστρόνη	60	37
4-υδροξυοιστραδιόλη	13	7
2-υδροξυοιστρόνη	2	0,2

* Οι τιμές κυμαίνονται από 0 έως 100, με τις μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης.
Πηγή: Gruber et al (1)

Εκλεκτικοί διαμορφωτές των οιστρογονικών υποδοχέων (SERMs)

Ο όρος "εκλεκτικοί διαμορφωτές των οιστρογονικών υποδοχέων" χρησιμοποιείται για να περιγράψει ουσίες μη στεροειδείς, οι οποίες ανταγωνίζονται τη δράση των οιστρογόνων σε ορισμένους ιστούς και τη μιμούνται σε κάποιους άλλους. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η ταμοξιφαίνη (tamoxifen), μία φαρμακευτική ουσία που ανταγωνίζεται τη δράση των οιστρογόνων στο μαστό, αλλά τη μιμείται στο ενδομήτριο. Μία άλλη ουσία, η ραλοξιφαίνη (raloxifene), εμφανίζει παρόμοια με των οιστρογόνων δράση στα οστά και τα επίπεδα των λιπιδίων του ορού, όχι όμως στο μαστό και το ενδομήτριο. Τέτοιες δράσεις είναι επιθυμητές μετά την εμμηνόπαυση, για τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και την καλή λειτουργία του καρδιαγγειακού συστήματος (1).

4. ΕΝΔΟΓΕΝΗ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

Η υπάρχουσα βιβλιογραφία υποστηρίζει ότι υπάρχει στενή σχέση ανάμεσα στη δράση των ορμονών και σε συγκεκριμένες μορφές καρκίνου. Όσον αφορά τα οιστρογόνα, θεωρείται ότι παίζουν ρόλο στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, του ενδομητρίου και των όρχεων, ενώ η δράση τους θεωρείται προστατευτική απέναντι στον καρκίνο του προστάτη και του παχέος εντέρου.

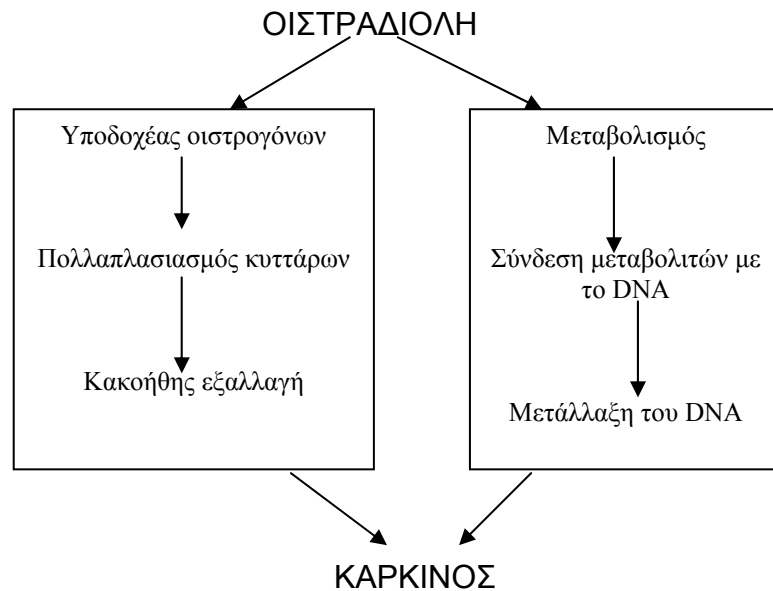
4.1. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του μαστού

4.1.1. Ο ρόλος των οιστρογόνων στην παθογένεια του καρκίνου του μαστού

Επιδημιολογικές έρευνες υποδεικνύουν ότι τα οιστρογόνα, ιδιαίτερα η οιστραδιόλη, παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια αυτής της μορφής καρκίνου. Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης καρκινώματος μαστού σε γυναίκες που έχουν μακρά διάρκεια αναπαραγωγικής ζωής (πρώιμη εμμηναρχή-όψιμη εμμηνόπαυση), σε ατόκους ή σε γυναίκες που απέκτησαν το πρώτο τους παιδί σε μεγάλη ηλικία, έχει ως κοινό χαρακτηριστικό την παρατεταμένη ή/και σε υψηλά επίπεδα δράση των οιστρογόνων (9). Αντίθετα, καθυστέρηση της εμμηναρχής ή/και πρώιμη (προκλητή) εμμηνόπαυση (πριν από την ηλικία των 35), σχετίζεται με ελάττωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου κατά 65% περίπου (2). Ο μηχανισμός με τον οποίο τα οιστρογόνα προάγουν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, υπάρχουν ωστόσο δύο πιθανές εξηγήσεις (σχήμα 5):

- 1) Τα οιστρογόνα, με το να διεγείρουν τα επιθηλιακά κύτταρα των πόρων σε έντονο πολλαπλασιασμό, αυξάνουν τις πιθανότητες για κακοήγη εξαλλαγή (9).
- 2) Κάποιοι μεταβολίτες τους εμφανίζουν μεταλλαξιογόνο δράση. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα υδροξυλιωμένα παράγωγα των οιστρογόνων, μέσω μιας σειράς αντιδράσεων, οδηγούν στο σχηματισμό δραστικών κινονών, οι οποίες μπορούν να αλληλεπιδράσουν άμεσα με το DNA και

να προκαλέσουν μετάλλαξη του (1, 2). Τα ένζυμα αυτής της μεταβολικής οδού μπορεί να είναι αυξημένα σε γυναίκες σε υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (2).



Σχήμα 4. Ενδεχόμενοι μηχανισμοί με τους οποίους τα οιστρογόνα αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού

Η κύρια πηγή οιστρογόνων στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι η μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη που λαμβάνει χώρα στο λιπώδη ιστό. Γι'αυτό, η παχυσαρκία μετά την εμμηνόπαυση αποτελεί παράγοντα που αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Η παχυσαρκία σχετίζεται επίσης με μειωμένη παραγωγή SHBG και αυξημένες αναλογίες ελεύθερων και συνδεδεμένων με αλβουμίνη οιστρογόνων (10).

Εκτός από τα ενδογενή οιστρογόνα, αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού φαίνεται ότι προκαλεί και η παρατεταμένη λήψη υψηλών δόσεων οιστρογόνων κατά την εμμηνόπαυση, στα πλαίσια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (HRT) (2, 9, 10, 11). Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση που περιλάμβανε πάνω από 160.000 γυναίκες έδειξε ότι ο κίνδυνος για εμφάνιση καρκίνου αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια λήψης της θεραπείας (10).

Η σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και της λήψης αντισυλληπτικών από το στόμα έχει αποτελέσει το επίκεντρο πολλών μελετών. Μία πρόσφατη μετα-ανάλυση 54 μελετών, η οποία περιλάμβανε πάνω από 150.000 γυναίκες, παρείχε σημαντικά στοιχεία για τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που έκαναν χρήση συνδυασμένων από του στόματος αντισυλληπτικών (σκευάσματα που περιλαμβάνουν ένα οιστρογόνο και υψηλή δόση προγεστερόνης). Από τη μετα-ανάλυση προέκυψε μία μέτρια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε γυναίκες με σύγχρονη ή πρόσφατη λήψη αντισυλληπτικών (στην πρώτη περίπτωση ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,24 και στη δεύτερη 1,16). Δεν υπάρχουν ενδείξεις ότι ο αυξημένος κίνδυνος εξακολουθεί να υπάρχει μετά την πάροδο δεκαετίας από τη διακοπή λήψης του σκευάσματος. Προέκυψε επίσης ότι, σε γυναίκες με πρόσφατη λήψη συνδυασμένων αντισυλληπτικών, ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος για όσες άρχισαν τη λήψη πριν την ηλικία των 20 (10).

4.1.2. Οιστρογόνα και εγκατεστημένος καρκίνος του μαστού

Σε πολλές περιπτώσεις καρκινωμάτων του μαστού, τα νεοπλασματικά κύτταρα περιέχουν υποδοχείς οιστρογόνων, όπως τα αντίστοιχά τους φυσιολογικά κύτταρα. Η ύπαρξη και τα επίπεδα των υποδοχέων οιστρογόνων έχουν άμεση σχέση με τα επίπεδα της ωοθηκικής ενδοκρινικής δραστηριότητας. Η μεγαλύτερη συγκέντρωση υποδοχέων εμφανίζεται σε κακοήγη νεοπλάσματα γυναικών μετά την εμμηνόπαυση, όπου υπολογίζεται ότι τα 2/3 των περιπτώσεων καρκίνου είναι θετικά σε οιστρογονικούς υποδοχείς (9, 20).

Λόγω της παρουσίας των υποδοχέων, τα νεοπλασματικά κύτταρα μπορούν να ανταποκριθούν σε ενδοκρινική θεραπεία. Ήδη, από τα τέλη του περασμένου αιώνα υπάρχει ανακοίνωση υποστροφής 2 περιπτώσεων καρκινώματος μαστού μετά από ωοθηκεκτομή σε 2 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (9). Παρόμοιο αποτέλεσμα έχει η υποφυσεκτομή και η επινεφριδεκτομή σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (2). Ωστόσο, οι παραπάνω επεμβάσεις τα τελευταία χρόνια έχουν αντικατασταθεί σε μεγάλο

βαθμό από φαρμακευτικούς παράγοντες. Οι ουσίες αυτές διακρίνονται σε δύο κατηγορίες (2, 13):

- Σε εκείνες που μπλοκάρουν τους υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων, εμποδίζοντας έτσι τη δράση των ενδογενών οιστρογόνων. Στην κατηγορία αυτή ανήκει η ταμοξιφαίνη (Nolvadex).
- Σε εκείνες που αναστέλλουν τη δράση της αρωματάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα.

Ευνοϊκή ανταπόκριση στην ενδοκρινική θεραπεία παρατηρείται στο 50-65% των γυναικών με θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς. Αντίθετα, σε γυναίκες με καρκίνωμα αρνητικό για υποδοχείς οιστρογόνων, το αντίστοιχο ποσοστό είναι μόνον 10% (9).

4.2. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του ενδομητρίου

Σύμφωνα με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη ενδομητρικού καρκινώματος παίζει η παρατεταμένη οιστρογονική δράση χωρίς συνοδό προγεστερονική επίδραση (9, 12, 10, 14). Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση, ο κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου αυξάνεται στις γυναίκες με υψηλά επίπεδα κυκλοφορούντων οιστρογόνων και/ή χαμηλά επίπεδα προγεστερόνης. Το χαρακτηριστικό σ' αυτήν την περίπτωση είναι ότι η προγεστερόνη δεν επαρκεί για να αντισταθμίσει τις μιτογόνες επιδράσεις των οιστρογόνων στο ενδομήτριο. Η θεωρία αυτή στηρίζεται σε δύο σημαντικές παρατηρήσεις (12, 10):

- 1) Στους αυξημένους ρυθμούς πολλαπλασιασμού των κυττάρων του ενδομητρίου κατά τη θυλακική φάση του εμμηνορρυσιακού κύκλου. Κατά τη φάση αυτή, τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι χαμηλά, ενώ η συγκέντρωση των οιστρογόνων αυξάνεται προοδευτικά φθάνοντας στο υψηλότερο επίπεδό της λίγο πριν την ωορρηξία.
- 2) Στον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του ενδομητρίου σε γυναίκες που λάμβαναν σκευάσματα οιστρογόνων, τα οποία δεν περιείχαν προγεστερόνη. Τέτοια σκευάσματα ήταν τα από του στόματος αντισυλληπτικά που κυκλοφορούσαν στην αγορά έως το 1976.

Αντίθετα, τα συνδυασμένα αντισυλληπτικά που λαμβάνονται τις 21 από τις 28 ημέρες του κύκλου, μειώνουν τον κίνδυνο ενδομητρικού καρκινώματος

(10, 14). Μία έρευνα πάνω στη σχέση καρκίνου και στεροειδών ορμονών (έρευνα CASH) έδειξε ότι στις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν συνδυασμένα αντισυλληπτικά για τουλάχιστον 12 μήνες, η συχνότητα του καρκίνου του ενδομητρίου ήταν 40% μικρότερη σε σχέση με τις γυναίκες που δεν χρησιμοποίησαν ποτέ αντισυλληπτικά από το στόμα. Η προστατευτική δράση των σκευασμάτων φάνηκε να παραμένει ακόμη και 15 χρόνια μετά τη διακοπή της χρήσης τους (14).

Η παχυσαρκία αποτελεί επίσης σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη αυτής της μορφής καρκίνου, λόγω της αυξημένης μετατροπής της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη στο λιπώδη ιστό (9, 10, 14).

Ο αριθμός παιδιών που αποκτά η γυναίκα φαίνεται να επηρεάζει επίσης τον κίνδυνο για καρκίνο του ενδομητρίου. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε άτοκες γυναίκες, ενώ μειώνεται με κάθε εγκυμοσύνη. Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν παρατηρείται μитωτική δραστηριότητα στο ενδομήτριο, λόγω των υψηλών επιπέδων προγεστερόνης (10).

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου είναι επίσης αυξημένη σε γυναίκες που λαμβάνουν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, ακόμη κι αν αυτή περιλαμβάνει κυκλική χορήγηση προγεστερόνης. Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων, ο Beresford και συνεργάτες βρήκαν ότι σε γυναίκες που ελάμβαναν θεραπεία μόνο με οιστρογόνα, ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη καρκίνου του ενδομητρίου ήταν 4,0 (95% CI, 3,1-5,1). Σε γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία πάνω από 5 έτη, με λήψη προγεστερόνης για λιγότερο από 10 μέρες το μήνα, ο σχετικός κίνδυνος ήταν 4,8 (95% CI, 2,0-11,4). Τέλος, όσες λάμβαναν θεραπεία με προγεστερόνη για 10 έως 21 ημέρες το μήνα είχαν έναν σχετικό κίνδυνο 2,7 (95% CI, 1,2-6,0) (14).

4.3. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος των ωοθηκών

Παρότι τα οιστρογόνα έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες του καρκίνου των ωοθηκών, ο ρόλος τους δεν έχει ακόμη διευκρινιστεί πλήρως.

Τα επίπεδα των οιστρογόνων στην ωοθήκη (και ιδιαίτερα στο υγρό των ωοθυλακίων) είναι πολύ υψηλότερα από αυτά στην κυκλοφορία του αίματος. Έτσι, τα επιθηλιακά κύτταρα της επιφάνειας της ωοθήκης (από τα οποία προέρχεται η πλειοψηφία των ωοθηκικών καρκίνων), είναι πιθανόν εκτεθειμένα σε υψηλές δόσεις οιστρογόνων. Η έρευνα πάνω στον καρκίνο του μαστού έχει δείξει ότι τα οιστρογόνα μπορούν να προκαλέσουν βλάβες στο κυτταρικό DNA. Έχοντας αυτό ως δεδομένο, μπορούμε να υποθέσουμε ότι η γενετική βλάβη στα επιθηλιακά κύτταρα μπορεί να οφείλεται, κατά ένα μέρος, στα υψηλά επίπεδα οιστρογόνων του θυλακικού υγρού ή του στρώματος των ωοθηκών. Επιπρόσθετα, ο Syed και συν. ανέφεραν ότι η 17β-οιστραδιόλη και η οιστρόνη μπορούν, μέσω οιστρογονικών υποδοχέων, να διεγείρουν την αύξηση σε φυσιολογικά και καρκινικά κυττάρων του επιθηλίου των ωοθηκών. Τέλος, σε μία πρόσφατη μελέτη που περιλάμβανε 25 ασθενείς με καρκίνο των ωοθηκών, βρέθηκε ότι τα νεοπλασματικά κύτταρα εκκρίνουν 17β-οιστραδιόλη η οποία φάνηκε να εμποδίζει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων (15). Από τα παραπάνω μπορεί να συναχθεί ότι τα κυκλοφορούντα και τα τοπικώς παραγόμενα οιστρογόνα παίζουν πιθανόν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη των όγκων των ωοθηκών.

Αρκετοί ερευνητές έχουν παρατηρήσει σημαντικά μικρότερη συχνότητα καρκίνου των ωοθηκών σε γυναίκες που λαμβάνουν αντισυλληπτικά από το στόμα (9, 10, 15, 16). Η προστατευτική αυτή δράση αποδίδεται κυρίως στη μειωμένη συχνότητα ωορρηξίας (15).

Αναφορικά με τη σχέση του καρκίνου των ωοθηκών και της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά. Κάποιες μελέτες υποδεικνύουν ότι μπορεί να υπάρχει μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε μακρόχρονη λήψη HRT. Κάποιοι άλλοι

μελετητές, ωστόσο, αναφέρουν αμετάβλητο ή και μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη HERS II (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), μία τυχαιοποιημένη μελέτη, κατά την οποία δεν φάνηκε καμία διαφορά στην επίπτωση καρκίνου των ωοθηκών ανάμεσα στην ομάδα του placebo και την ομάδα που έκανε χρήση HRT (15).

4.4. Ενδογενείς ορμόνες και καρκίνος του προστάτη

Υπάρχουν ενδείξεις, βάση κλινικών παρατηρήσεων, ότι οι ενδοκρινικοί παράγοντες παίζουν ρόλο στη γένεση του καρκίνου του προστάτη.

Η τεστοστερόνη, η οποία εκκρίνεται από τους όρχεις, είναι απαραίτητη για τη φυσιολογική αύξηση των επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη. Η δράση της στον αδένα εκδηλώνεται μέσω του ενεργού μεταβολίτη της, της διϋδροτεστοστερόνης (6, 17, 5). Ο Noble κατάφερε να προκαλέσει την ανάπτυξη προστατικού αδενοκαρκινώματος σε αρουραίους μέσω της παρατεταμένης χορήγησης τεστοστερόνης (17). Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η επίπτωση του καρκίνου είναι πολύ χαμηλή σε ευνουχισμένους άνδρες (18, 9, 17), ενώ ο πρωτοπαθής και μεταστατικός καρκίνος ανταποκρίνονται σε θεραπευτικό ευνουχισμό (9). Εξάλλου, το μεγαλύτερο ποσοστό των κακοήθων νεοπλασμάτων του προστάτη αναπτύσσεται στην περιφερική μοίρα του αδένα που είναι πιο ευαίσθητη στη δράση των ανδρογόνων. Τέλος, στα κύτταρα προστατικού καρκινώματος έχουν βρεθεί υποδοχείς ανδρογόνων και προγεστερόνης (9).

Σε ασθενείς με καρκίνο του προστάτη δεν έχουν παρατηρηθεί συστηματικά υψηλότερα επίπεδα τεστοστερόνης στο αίμα. Ωστόσο, ο Ross και συν. έδειξαν σε μία μελέτη τους, ότι σε νεαρούς Αфро-Αμερικανούς τα επίπεδα τεστοστερόνης του πλάσματος ήταν περίπου 15% υψηλότερα από αυτά ανδρών της λευκής φυλής. Υπέθεσαν έτσι ότι η διαφορά αυτή είναι υπεύθυνη για την αυξημένη συχνότητα καρκίνου του προστάτη στους Αфро-Αμερικανούς. Ο Meikle και συν., από την άλλη, έδειξαν ότι άνδρες με καρκίνο είχαν υψηλότερα επίπεδα SHBG σε σχέση με υγιείς άνδρες. Στους ασθενείς

ήταν επίσης υψηλότερος ο ρυθμός μετατροπής της τεστοστερόνης σε διϋδροτεστοστερόνη (17).

Ο ρόλος των οιστρογόνων είναι λιγότερο διευκρινισμένος. Ωστόσο, η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων δρα αποτελεσματικά στην αντιμετώπιση του μεταστατικού καρκίνου του προστάτη (9, 17).

Αρκετές μελέτες υποδεικνύουν ότι μία δίαιτα χαμηλή σε λίπος και πλούσια σε φυτικές ίνες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του προστάτη. Μία τέτοια δίαιτα μπορεί να αυξήσει το ποσό των στεροειδών ορμονών που απεκκρίνονται με τα κόπρανα, μειώνοντας έτσι τα επίπεδά τους στο αίμα. Το ενδεχόμενο αυτό διερευνήθηκε από τον Ross και συν., οι οποίοι ανέφεραν ότι σε φυτοφάγους άνδρες, το ποσό των φυτικών ινών στα κόπρανα ήταν μεγαλύτερο σε σχέση με άνδρες μη φυτοφάγους. In vitro πειράματα έδειξαν ότι οι ίνες αυτές συνδέονται με τα οιστρογόνα και την τεστοστερόνη. Αυτό θα εξηγούσε, τουλάχιστον κατά ένα μέρος, πώς μία δίαιτα πλούσια σε φυτικές ίνες και φτωχή σε λίπος μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για καρκίνο του προστάτη (17).

4.5. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος του παχέος εντέρου

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι τα οιστρογόνα μπορούν να δράσουν προστατευτικά στην εμφάνιση και εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Οιστρογονικοί υποδοχείς τύπου α και β έχουν εντοπιστεί σε φυσιολογικό παχύ έντερο τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Ο επικρατέστερος τύπος υποδοχέα είναι ο ER-β και μειωμένα επίπεδα ER-β-1 και ER-β-2 mRNA φαίνεται να σχετίζονται με καρκινογένεση του εντέρου στις γυναίκες. Έχει δειχθεί ότι στο 90% των καρκινικών ιστών του παχέος εντέρου, το γονίδιο του υποδοχέα έχει υποστεί μεθυλίωση. Η μεθυλίωση αυτή ισοδυναμεί με αδρανοποίηση του γονιδίου και θα μπορούσε να είναι ένα από τα πρώτα γεγονότα στη διαδικασία της καρκινογένεσης. In vitro, τα οιστρογόνα περιορίζουν τη μεθυλίωση του γονιδίου και αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Επιπλέον, τα οιστρογόνα έχει φανεί ότι αυξάνουν την

έκφραση των υποδοχέων της βιταμίνης D σε μία ποικιλία ιστών. Η 1,25-διϋδροξυβιταμίνη D και αρκετά ανάλογά της είναι γνωστό ότι αποτελούν ισχυρούς αντινεοπλασματικούς παράγοντες σε αρκετούς τύπους κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων και των κυττάρων του παχέος εντέρου. Επιπλέον, η λήψη εξωγενών οιστρογόνων και προγεστερόνης μειώνει την παραγωγή χολικών οξέων, ελαττώνοντας έτσι το χρόνιο ερεθισμό του βλεννογόνου του εντέρου.

Μία σειρά από μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει αρνητική συσχέτιση μεταξύ της έκθεσης σε οιστρογόνα και του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Μία μετα-ανάλυση σχετικά με τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης έδειξε ότι, σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που είχαν κάνει χρήση HRT, ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν 20% μικρότερος σε σχέση με γυναίκες που δεν είχαν λάβει ποτέ τέτοια θεραπεία. Τη μεγαλύτερη προστασία φαίνεται να έχουν οι γυναίκες που λαμβάνουν HRT για περισσότερο από 5 χρόνια. Μία ελεγχόμενη τυχαιοποιημένη έρευνα πρωτογενούς πρόληψης έδειξε ότι η συχνότητα του καρκίνου ήταν μειωμένη κατά 37% σε γυναίκες που έλαβαν για 5 έτη συνδυασμένη ορμονοθεραπεία (0,625 mg CEE + 2,5 mg medroxyprogesterone acetate ημερησίως). Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης βρέθηκε επίσης ότι μπορεί να βελτιώσει την βραχυπρόθεσμη επιβίωση σε γυναίκες με καρκίνο του παχέος εντέρου (16).

4.6. Ενδογενή οιστρογόνα και καρκίνος των όρχεων

Ο καρκίνος των όρχεων είναι η πιο συχνή μορφή καρκίνου στους νεαρούς άνδρες (20-40 ετών) και η επίπτωσή του παρουσιάζει σημαντική αύξηση τις τελευταίες δεκαετίες σε αρκετές χώρες του Δυτικού Κόσμου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων κατά την ενδομήτριο ζωή, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, αυξάνουν τον κίνδυνο αυτής της μορφής καρκίνου (18, 69, 70, 71). Για παράδειγμα, σε μία μελέτη νεαρών ενήλικων διδύμων στη Μεγάλη Βρετανία, ο συνολικός κίνδυνος καρκίνου των όρχεων ήταν υψηλότερος στους διζυγωτικούς απ' ό,τι στους μονοζυγωτικούς διδύμους (69, 70). Η παρατήρηση αυτή δείχνει ότι τα

ενδογενή οιστρογόνα έχουν κάποιο ρόλο στην αιτιολογία της νόσου. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έκθεση στο συνθετικό οιστρογόνο διαιθυλστυλβεστρόλη (DES) κατά τη διάρκεια της κύησης, μπορεί επίσης να αυξήσει τον κίνδυνο καρκίνου των όρχεων (69).

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ

Τα συστατικά των τροφίμων με οιστρογονική δράση διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- 1) Σε εκείνα που αποτελούν φυσικά συστατικά των τροφίμων
- 2) Σε συνθετικές χημικές ουσίες που μεταφέρονται στα τρόφιμα από το περιβάλλον.

1

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΦΥΣΙΚΩΣ ΑΠΑΝΤΩΜΕΝΑ ΣΤΑ ΤΡΟΦΙΜΑ

Τα τρόφιμα περιέχουν αρκετές ουσίες με οιστρογονική δράση. Πρόκειται για μη στεροειδείς ενώσεις, οι οποίες είναι δομικά όμοιες με τα φυσικά και συνθετικά οιστρογόνα και αντιοιστρογόνα. Τα διαιτητικά αυτά οιστρογόνα είτε παράγονται από τα φυτά (φυτοοιστρογόνα) είτε από μύκητες, οι οποίοι μολύνουν τα φυτά (μυκητοοιστρογόνα) (4). Από τις δύο κατηγορίες, καλύτερα μελετημένα είναι τα φυτοοιστρογόνα.

1. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ: ΓΕΝΙΚΑ

Τα φυτοοιστρογόνα (γνωστά και ως φυτοστερόλες) είναι μία ομάδα πολυφαινολικών ενώσεων φυτικής προέλευσης, οι οποίες εμφανίζουν δομική ομοιότητα με το ενδογενές οιστρογόνο 17β-οιστραδιόλη. Λόγω αυτής της ομοιότητας, μπορούν να συνδέονται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς διαφόρων κυττάρων και να εκδηλώνουν οιστρογονικές ή αντιοιστρογονικές δράσεις (7, 19-22).

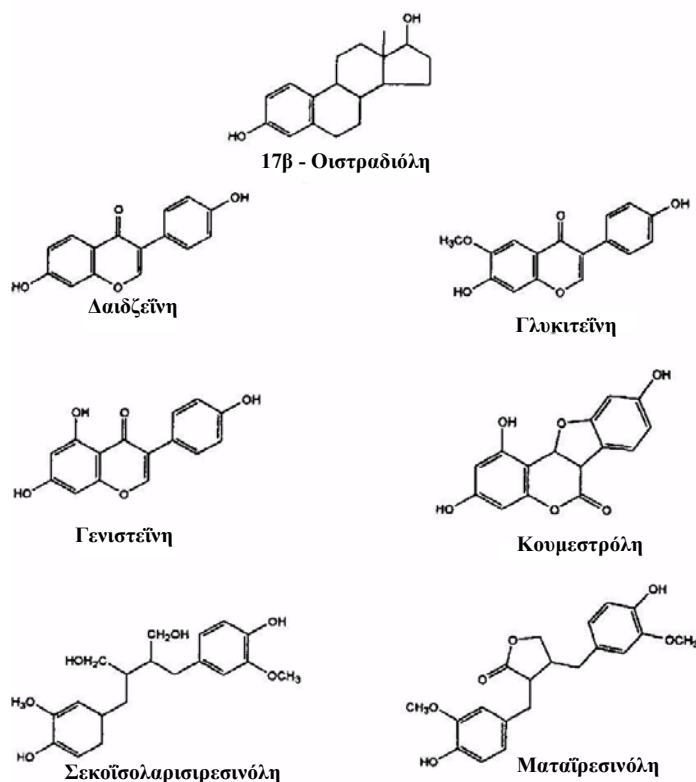
2. ΤΑΞΕΙΣ ΚΑΙ ΧΗΜΙΚΗ ΔΟΜΗ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Οι κύριες τάξεις φυτοοιστρογόνων είναι (4, 7, 8, 19, 20, 23):

- οι ισοφλαβόνες
- οι λιγνάνες
- οι κουμεστάνες και
- τα στιλβένια

Οι κυριότερες βιοδραστικές ισοφλαβόνες είναι η γενιστεΐνη, η δαϊδζεΐνη και η γλυκιτεΐνη. Η γενιστεΐνη και η δαϊδζεΐνη σχηματίζονται από τις πρόδρομες ενώσεις βιοχανίνη Α και φορμονονετίνη, αντίστοιχα. Οι λιγνάνες αποτελούν συστατικά πολλών φυτών και είναι απαραίτητες για το σχηματισμό της λιγνίνης στο κυτταρικό τοίχωμα. Είναι περισσότερο διαδεδομένες στο φυτικό βασίλειο απ'ό,τι οι ισοφλαβόνες. Οι 2 σπουδαιότερες λιγνάνες, η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη, σχηματίζονται από τη ματαΐρεσινόλη και τη σεκοΐσολαρισιρεσινόλη, αντίστοιχα. Από τις κουμεστάνες, η πιο σημαντική είναι η κουμεστρόλη και από τα στιλβένια, η ρεσβερατρόλη (20).

Η χημική δομή των ουσιών αυτών παρουσιάζει ομοιότητες με τη δομή της 17β-οιστραδιόλης (σχήμα 5). Τα κοινά χαρακτηριστικά είναι η παρουσία ενός ζεύγους υδροξυλομάδων και ενός φαινολικού δακτυλίου, ο οποίος είναι απαραίτητος για τη σύνδεση του μορίου με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (8, 21, 19). Η θέση των υδροξυλομάδων φαίνεται να παίζει καθοριστικό ρόλο στην ικανότητα σύνδεσης με τον υποδοχέα και την επαγόμενη μεταβολή του μεταγραφικού ρυθμού. Η μεγαλύτερη δραστικότητα παρατηρείται όταν οι ομάδες υδροξυλίου βρίσκονται στις θέσεις 4, 6 και 7 (19).



Σχήμα 5. Χημικές δομές 17β-οιστραδιόλης, ισοφλαβονών (δαϊδζεΐνη, γλυκιτεΐνη και γενιστεΐνη), κουμεστρόλης και λιγνανών (ματαΐρεσινόλη και σεκοΐσολαρισιρεσινόλη)

3. ΠΗΓΕΣ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΩΝΩΝ

Τα φυτοοιστρογόνα είναι ευρέως διαδεδομένα στο φυτικό βασίλειο. Η πιο πλούσια πηγή ισοφλαβονών είναι η σόγια και τα προϊόντα της (7, 19, 20, 8, 21, 22). Πολύ μικρότερες ποσότητες περιέχονται στα φασόλια, τις φακές, τα μπιζέλια και το τριφύλλι (clover). Η ποσότητα των ισοφλαβονών στη σόγια ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο του φυτού, τη γεωγραφική περιοχή όπου γίνεται η καλλιέργεια και την εποχή της συγκομιδής. Το περιεχόμενο των ισοφλαβονών διαφέρει επίσης σημαντικά στα διάφορα προϊόντα σόγιας, ως αποτέλεσμα των διαφορετικών μεθόδων επεξεργασίας (20). Στον πίνακα 3 φαίνεται η μέση συγκέντρωση ισοφλαβονών σε διάφορα τρόφιμα.

Πίνακας 3. Μέση συγκέντρωση ισοφλαβονών σε διάφορα τρόφιμα

Τρόφιμα	Ολικές ισοφλαβόνες (mg/100 g)
Φασόλια, κόκκινα, ωμά	0,01
Φασόλια, κόκκινα, μαγειρεμένα	0
Φασόλια, μικρά άσπρα, ωμά	0,74
Φακές, ωμές	0,01
Βλαστοί τριφυλλιού, ωμοί	0,35
Λάδι σόγιας	0
Ρόφημα σόγιας	7
Γάλα σόγιας	9,65
Αλεύρι σόγιας, χωρίς λιπαρά	131,19
Αλεύρι σόγιας, πλήρες λιπαρών, ψημένο	198,95
Συμπύκνωμα πρωτεΐνης σόγιας, εκχυλισμένο με αλκοόλη	12,47
Υπερσυμπύκνωμα πρωτεΐνης σόγιας	97,43
Σάλτσα σόγιας, από σόγια και σιτάρι (shoyu)	1,64
Σόγια Ιαπωνίας, ωμή	118,51
Σόγια Κορέας, ωμή	144,99
Σόγια Ταϊβάν, ωμή	59,75
Σόγια πράσινη, ώριμη, ωμή	151,17
Σόγια ώριμη, βρασμένη	54,66
Σόγια ώριμη, ψημένη	128,35
Τέμπε, μαγειρεμένο	53
Τοφού, ωμό, παρασκευασμένο με CaSO ₄	23,61

Πηγή: USDA-Iowa State University database on the isoflavone content of foods-1999

Στη σόγια, οι ισοφλαβόνες είναι στενά συνδεδεμένες με τις πρωτεΐνες (20). Η περιεκτικότητα της σόγιας σε πρωτεΐνη είναι $\approx 36\%$ κατά βάρος και η πρωτεΐνη αυτή έχει την ίδια βιολογική αξία με τις πρωτεΐνες ζωικής προέλευσης (γάλα, αυγό και κρέας) (20, 22). Η ώριμη και ψημένη σόγια και τα διαθέσιμα στην αγορά προϊόντα σόγιας (π.χ. αλεύρι σόγιας) περιέχουν 0,1-5 mg ισοφλαβονών/g πρωτεΐνης. Η πράσινη σόγια και το τέμπε (tempeh,

προϊόν ζύμωσης της σόγιας) είναι ενδιάμεσες πηγές ισοφλαβονών, παρέχοντας 0,3 mg/g πρωτεΐνης. Το τοφού (tofu, μαλακό τυρί από σόγια), η απομονωμένη πρωτεΐνη σόγιας και μερικές παρασκευές με γάλα σόγιας περιέχουν 0,1-2 mg ισοφλαβονών/g πρωτεΐνης. Η εκχύλιση με αλκοόλη προκαλεί διαχωρισμό των ισοφλαβονών από τις πρωτεΐνες, γι'αυτό και η μετουσιωμένη με αλκοόλη πρωτεΐνη σόγιας στερείται σημαντικών ποσών ισοφλαβονών. Μία μερίδα παραδοσιακού φαγητού με σόγια παρέχει 0,25-40 mg ισοφλαβονών (20).

Η σόγια και οι πρωτεΐνες της αποτελούν εδώ και πάρα πολλά χρόνια ένα από τα κύρια συστατικά της δίαιτας των λαών της Κίνας και της Ιαπωνίας (8). Στους πληθυσμούς αυτούς, η μέση πρόσληψη ισοφλαβονών είναι περίπου 40 mg ημερησίως (24,22).

Οι λιγνάνες απαντούν σε σπόρους, δημητριακά ολικής αλέσεως, όσπρια, φρούτα και λαχανικά (24, 19, 20,25) (πίνακας 4). Η πλουσιότερη πηγή τους είναι ο λιναρόσπορος, όπου η περιεκτικότητα σε λιγνάνες είναι περίπου 100 φορές μεγαλύτερη από αυτήν των περισσότερων άλλων τροφίμων (κυμαίνεται από 800 έως 3700 μg/g). Στα δημητριακά, η μεγαλύτερη συγκέντρωση λιγνανών παρατηρείται στο φλοιό (πίτουρο). Γι'αυτό, με τις σύγχρονες μεθόδους επεξεργασίας, κατά τις οποίες αφαιρείται ο φλοιός των δημητριακών, απομακρύνεται από αυτά σημαντικό ποσό λιγνανών (24,20).

Οι κύριες πηγές κουμεστρόλης είναι οι βλαστοί του τριφυλλιού (clover sprouts), οι βλαστοί της μηδικής (alfalfa sprouts), τα μπιζέλια και κάποια άλλα όσπρια (20,26). Αν και δεν καταναλώνεται τόσο συχνά από τον άνθρωπο, η κουμεστρόλη είναι πιο ισχυρός ενεργοποιητής των οιστρογονικών υποδοχέων σε σχέση με τις ισοφλαβόνες γενιστεΐνη και δαϊδζεΐνη (7,19).

Όσον αφορά τα στιλβένια, οι πιο σημαντικές πηγές τους είναι τα φυστίκια, τα σταφύλια και το κόκκινο κρασί (19).

Πίνακας 4. Λιγνάνες σε επιλεγμένα τρόφιμα

Τρόφιμα	Σεκοΐσολαρισιρεσινόλη	Ματαΐρεσινόλη
	μg/g	
Σπόροι		
Λιναρόσπορος	3699	10,9
Ηλιόσπορος	6,1	0
Κολοκυθόσπορος	213,7	0
Ύσπρια		
Σόγια	2,73	Ίχνη
Φασόλι urid dahl	2,4	0,79
Ξηροί καρποί		
Φυστίκι	3,33	Ίχνη
Καρύδι	1,63	0,05
Φρούτα		
Βατόμουρο	37,1	0,23
Φράουλα	12,1	0,05
Cranberry (μούρο)	15,1	0
Δημητριακά		
Πίτουρο βρώμης	0,24	1,55
Πίτουρο σίκαλης	1,32	1,67
Λαχανικά		
Μπρόκολο	4,14	0,23
Σκόρδο	3,79	0,04
Καρότο	1,92	0,03
Καφές και τσάι		
Αραβικός καφές (στιγμιαίος)	7,16	0
Πράσινο τσάι	24,6	1,86
Μαύρο τσάι	15,9	1,97
Πηγή: Bhathena και Velasquez (21)		

4. ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΩΝ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Οι ισοφλαβόνες απαντούν στα φυτά με την ανενεργή μορφή τους, συζευγμένες με υδατάνθρακες μέσω των υδροξυλίων τους (19, 20, 8, 11). Μετά την πρόσληψή τους, οι γλυκοζυλιωμένες μορφές (γενιστίνη και δαϊδζίνη) υδρολύονται στο έντερο από βακτηριακές β-γλυκοζιδάσες και

μετατρέπονται στις αντίστοιχες βιοενεργές αγλυκόνες (γενιστεΐνη και δαΐδζεΐνη). Οι αγλυκόνες στη συνέχεια απορροφώνται και μεταβολίζονται στο ήπαρ προς γλυκουρονίδια, τα οποία είτε απεκκρίνονται με τη χολή και επαναπορροφώνται μέσω της εντεροηπατικής κυκλοφορίας είτε απεκκρίνονται αμετάβλητα στα ούρα (20). Η δαΐδζεΐνη μπορεί να μεταβολιστεί περαιτέρω προς εκουόλη, διϋδροδαΐδζεΐνη ή Ο-διμεθυλανγκολενσίνη, ενώ η γενιστεΐνη μπορεί να μεταβολιστεί στο παχύ έντερο προς π-αιθυλφαινόλη (24, 19, 20). Η δαΐδζεΐνη, η γενιστεΐνη, η εκουόλη και η Ο-διμεθυλανγκολενσίνη είναι οι κύριες ισοφλαβόνες που έχουν ανιχνευθεί στο αίμα και τα ούρα ανθρώπων και ζώων. Η διϋδροδαΐδζεΐνη, η π-αιθυλφαινόλη και η γλυκιτεΐνη έχουν επίσης ανιχνευθεί στο ανθρώπινο πλάσμα (20).

Οι φυτικές λιγνάνες υφίστανται κι αυτές υδρόλυση από βακτηριακές β-γλυκοζιδάσες. Οι γλυκοζυλιωμένες μορφές ματαΐρεσινόλη και σεκοΐσολαρισιρεσινόλη μετατρέπονται στις αντίστοιχες αγλυκόνες εντερολακτόνη και εντεροδιόλη με τη δράση βακτηρίων του παχέος εντέρου. Η εντεροδιόλη μπορεί εύκολα να οξειδωθεί προς εντερολακτόνη (24, 20). Αξίζει να σημειωθεί ότι η λήψη αντιβιοτικών κάνει σχεδόν αδύνατο το σχηματισμό της εντεροδιόλης και της εντερολακτόνης (24, 8). Οι μεταβολίτες αυτοί απορροφώνται στη συνέχεια από το παχύ έντερο και ενώνονται με γλυκουρονικό ήθειικό οξύ στο ήπαρ. Κάποιοι μεταβολίτες μπορεί επίσης να εισέλθουν στην εντεροηπατική κυκλοφορία. Οι λιγνάνες απεκκρίνονται στη χολή και τα ούρα με τη μορφή των γλυκουρονιδίων και στα κόπρανα με τη μη γλυκοζυλιωμένη τους μορφή. Οι κύριοι μεταβολίτες, η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη απεκκρίνονται στα ούρα (20).

Οι συγκεντρώσεις των φυτοοιστρογόνων και των μεταβολιτών τους στο πλάσμα και τα ούρα έχουν αποτελέσει το αντικείμενο αρκετών μελετών, τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα. Σε υγιείς ανθρώπους που καταναλώνουν δίαιτες χωρίς σόγια, οι συγκεντρώσεις των ισοφλαβονών στο πλάσμα είναι συνήθως σχετικά χαμηλές, μικρότερες από 40 nmol/L (10 ng/mL). Αντίθετα, οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις αυξάνονται σημαντικά μετά την πρόσληψη ισοφλαβονών που προέρχονται από γάλα σόγιας, γεύμα σόγιας ή σκόνη

ψημένης σόγιας. Συγκεντρώσεις ισοφλαβονών 1-4 $\mu\text{mol/L}$ έχουν αναφερθεί σε διάφορες πληθυσμιακές ομάδες που καταναλώνουν τρόφιμα πλούσια σε ισοφλαβόνες. Η απέκκριση των ισοφλαβονών στα ούρα αυξάνεται επίσης σημαντικά μετά την κατανάλωση τροφίμων πλούσιων σε ισοφλαβόνες (20, 8). Σε μία μελέτη που περιλάμβανε υγιείς νεαρές γυναίκες, βρέθηκε ότι η συγκέντρωση των λιγνανών στο πλάσμα αυξήθηκε από τα 29 στα 52 nmol/L μετά την κατανάλωση λιναρόσπορου. Η αυξημένη διαιτητική πρόσληψη λιγνανών φάνηκε επίσης να αυξάνει την απέκκρισή τους στα ούρα. Μία μελέτη έδειξε ότι, σε γυναίκες που ακολουθούσαν φυτοφαγική διαίτα, ο ρυθμός απέκκρισης των λιγνανών στα ούρα ήταν 2 έως 3 φορές υψηλότερος σε σχέση με γυναίκες που κατανάλωναν όλες τις ομάδες τροφίμων (20).

5. ΕΠΙΠΕΔΑ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΕ ΔΙΑΦΟΡΟΥΣ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥΣ

Τα επίπεδα των ισοφλαβονών στο πλάσμα είναι αρκετά υψηλότερα σε πληθυσμούς της Ασίας σε σύγκριση με πληθυσμούς Δυτικών χωρών. Αυτό αποδίδεται στο γεγονός ότι στους λαούς της Ασίας είναι πολύ μεγαλύτερη η κατανάλωση προϊόντων σόγιας. Μία πρόσφατη σύγκριση ανάμεσα σε γυναίκες της Ιαπωνίας και της Βρετανίας, έδειξε ότι τα επίπεδα της γενιστεΐνης και της δαϊδζεΐνης ήταν 20 και 18 φορές υψηλότερα, αντίστοιχα, στις γυναίκες της Ιαπωνίας (19). Σε άνδρες από την Ιαπωνία, οι συγκεντρώσεις των ουσιών αυτών ήταν 7 έως 110 φορές υψηλότερες σε σχέση με Φινλανδούς άνδρες της ίδιας ηλικίας και σε ορισμένες περιπτώσεις υπερέβαιναν τα 2,4 $\mu\text{mol/L}$ (600 ng/mL) (8).

Μία άλλη μελέτη συνέκρινε τα επίπεδα λιγνανών των ούρων σε πληθυσμιακές ομάδες γυναικών με διαφορετικές διαιτητικές συνήθειες. Οι υψηλότερες τιμές ανιχνεύθηκαν σε μία ομάδα γυναικών της Βοστόνης που εφάρμοζαν μακροβιοτική διαίτα και ακολουθούσαν γυναίκες της Βοστόνης και του Ελσίνκι που ήταν γαλακτοφυτοφάγοι (lactovegetarian). Οι χαμηλότερες τιμές βρέθηκαν σε γυναίκες της Βοστόνης και του Ελσίνκι που κατανάλωναν όλες τις ομάδες τροφίμων. Σε γυναίκες που διέμεναν στη Χαβάι, αλλά είχαν μεταναστεύσει πρόσφατα από την Ασία, βρέθηκαν ακόμη πιο χαμηλά επίπεδα λιγνανών. Αυτές οι γυναίκες είχαν παρόμοιες τιμές ισοφλαβονών με

όσες ακολουθούσαν Δυτικού τύπου δίαιτα, γεγονός που δείχνει ότι πολύ γρήγορα σταμάτησαν την κατανάλωση προϊόντων σόγιας (24) .

6. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Τα φυτοοιστρογόνα εκδηλώνουν τις δράσεις τους είτε μέσω της σύνδεσής τους με τους υποδοχείς οιστρογόνων είτε με άλλους μηχανισμούς, ανεξάρτητους των υποδοχέων οιστρογόνων.

6.1. Σύνδεση με οιστρογονικούς υποδοχείς

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι τα διαιτητικά οιστρογόνα συνδέονται στους υποδοχείς των ενδογενών οιστρογόνων. Η δράση τους, ωστόσο, είναι 100 έως 1000 φορές πιο ασθενής από τη δράση της οιστραδιόλης και της οιστρόνης (8, 7, 19). Μελέτες ανταγωνιστικής σύνδεσης έδειξαν ότι η συγγένεια σύνδεσης της γενιστεΐνης για τους κυτοπλασματικούς υποδοχείς οιστρογόνων είναι 50 φορές μικρότερη σε σχέση με τη 17β-οιστραδιόλη (19). Στον πίνακα 5 φαίνονται οι σχετικές συγγένειες σύνδεσης διαφόρων φυτοοιστρογόνων για τους υποδοχείς ER-α και ER-β. Όπως φαίνεται από τον πίνακα, τα φυτοοιστρογόνα προσδένονται επιλεκτικά στους ER-β, γι'αυτό και συχνά αναφέρονται ως φυσικοί SERMs (4, 7, 1, 8). Η επιλεκτική αυτή σύνδεση θεωρείται ότι είναι ευεργετική στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, στις οποίες η οιστρογονική δράση είναι επιθυμητή στα οστά, τον εγκέφαλο και το καρδιαγγειακό σύστημα. Αντίθετα, στο μαστό και το ενδομήτριο, η οιστρογονική δράση είναι ανεπιθύμητη λόγω του αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου (7).

Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να δράσουν είτε ως ασθενή οιστρογόνα (αγωνιστές) είτε ως αντιοιστρογόνα (ανταγωνιστές των ενδογενών οιστρογόνων) (21). Ο τρόπος δράσης τους εξαρτάται από τα επίπεδα οιστρογόνων του ατόμου και τις σχετικές συγκεντρώσεις των ενεργών φυτοοιστρογόνων στην κυκλοφορία του αίματος (24, 7, 8). Για παράδειγμα, ένα φυτοοιστρογόνο μπορεί να εκδηλώσει οιστρογονική δράση σε μία εμμηνοπαυσιακή γυναίκα αλλά να δράσει ως ανταγωνιστής των οιστρογόνων σε μία γυναίκα πριν την εμμηνοπαυση. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι

ισοφλαβόνες εμφανίζουν σημαντικές οιστρογονικές δράσεις τόσο στον άνθρωπο όσο και στα ζώα. Η πιο γνωστή επίδρασή τους είναι το σύνδρομο στειρότητας στα πρόβατα της Αυστραλίας, το οποίο είναι γνωστό ως νόσος του τριφυλλιού (clover disease) (24, 8). Επιπλέον, οι ισοφλαβόνες έχουν εμφανίσει in vivo, σαφείς αντιοιστρογονικές δράσεις, αφού η παρουσία τους στη δίαιτα φαίνεται να αντισταθμίζει τα υψηλά επίπεδα των συνθετικών οιστρογόνων (24).

Πίνακας 5. Σχετική συγγένεια πρόσδεσης διαφόρων φυτοοιστρογόνων προς τους υποδοχείς οιστρογόνων α και β *

Φυτοοιστρογόνο	ER- α	ER- β
Γενιστεΐνη	4	87
Κουμεστρόλη	20	140
Δαϊδεΐνη	0,1	0,5
4-Οκτυλφαινόλη	0,02	0,07
Νονυλφαινόλη	0,05	0,09

* Οι τιμές κυμαίνονται από 0 έως 100, με τις μεγαλύτερες τιμές να υποδηλώνουν μεγαλύτερη συγγένεια πρόσδεσης

Πηγή: Gruber et al (1)

6.2. ΔΡΑΣΕΙΣ ΑΝΕΞΑΡΤΗΤΕΣ ΤΩΝ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

6.2.α. Αναστολή της αρωματάσης

Τα φυτοοιστρογόνα, όταν απαντούν σε μεγάλα ποσά στη δίαιτα, μπορούν να δράσουν ως αναστολείς της αρωματάσης. Μελέτες σε ανθρώπινα προ-λιποκύτταρα έχουν δείξει ότι οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες μπορούν να αναστείλλουν τη δράση της αρωματάσης σε διάφορους βαθμούς. Τα περισσότερα από αυτά τα φυτοοιστρογόνα είναι ασθενείς αναστολείς του ενζύμου. Παρόλα αυτά, μία δίαιτα πλούσια σε λαχανικά μπορεί να οδηγήσει σε επαρκείς συγκεντρώσεις φυτοοιστρογόνων (π.χ. στα λιποκύτταρα), ώστε να μειωθεί ο ρυθμός μετατροπής της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη. Μέσω

αυτού του μηχανισμού μπορεί να μειωθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης οιστρογόνο-εξαρτώμενων μορφών καρκίνου (24, 7, 8).

6.2.β. Διέγερση της σύνθεσης της SHBG

Οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες διεγείρουν, *in vitro*, την ηπατική σύνθεση της σφαιρίνης που συνδέεται με τις ορμόνες του φύλου (SHBG). Η αυξημένη σύνθεση της SHBG οδηγεί σε μείωση του ποσοστού της ελεύθερης τεστοστερόνης και οιστραδιόλης καθώς και του κλάσματος των δύο ορμονών που είναι συνδεδεμένο με την αλβουμίνη. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να μειωθεί η βιολογική δράση των ορμονών του φύλου (24, 7, 8). Μελέτες διαιτητικής ανάκλησης έδειξαν ότι οι φυτοφάγοι και τα άτομα με υψηλή απέκκριση φυτοοιστρογόνων στα ούρα, έχουν μεγαλύτερες συγκεντρώσεις SHBG. Από την άλλη πλευρά, προοπτικές μελέτες διαιτητικής παρέμβασης στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν δίαιτες πλούσιες σε φυτοοιστρογόνα δεν έδειξαν καμία επίδραση στις συγκεντρώσεις της SHBG του πλάσματος (8).

6.2.γ. Αναστολή των κινασών της τυροσίνης

Η γενιστεΐνη είναι ισχυρός αναστολέας των κινασών της τυροσίνης, των τοποϊσομερασών I και II του DNA και της κινάσης της ιστιδίνης (1, 24, 8, 11). Η δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης σχετίζεται με την ενεργοποίηση των κυτταρικών υποδοχέων από τον επιδερμικό αυξητικό παράγοντα (EGF), την ινσουλίνη, τον ινσουλινόμορφο αυξητικό παράγοντα I και II (IGF-I και IGF-II) και τον αυξητικό παράγοντα των μονοπύρηνων φαγοκυττάρων (24, 1, 19). Η κινάση της τυροσίνης φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο στον πολλαπλασιασμό και μετασχηματισμό των κυττάρων. Η δράση του ενζύμου έχει συσχετιστεί με την έκφραση των ογκογονιδίων στον καρκίνο του μαστού (24, 19).

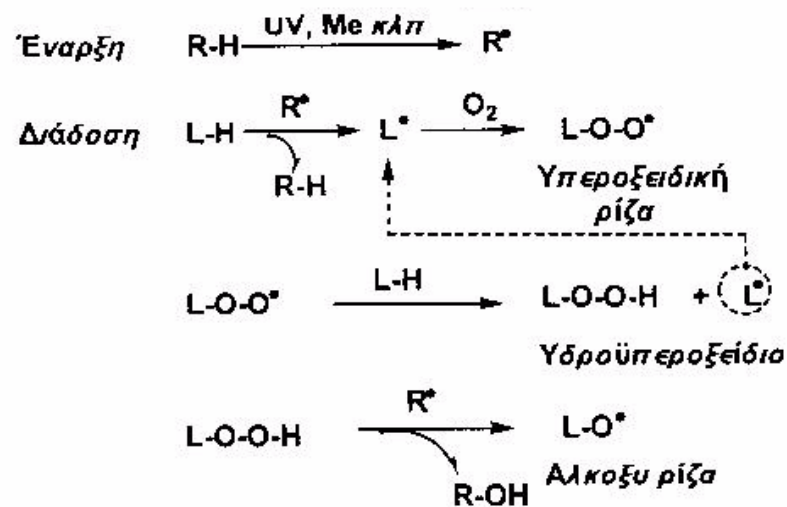
6.2.δ. Αντιοξειδωτική δράση

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα φυτοοιστρογόνα είναι πολυφαινολικές ενώσεις. Οι πολυφαινόλες έχουν βρεθεί τα τελευταία χρόνια στο επίκεντρο του ερευνητικού ενδιαφέροντος κυρίως λόγω της αντιοξειδωτικής δράσης που τους έχει αποδοθεί. Οι ενώσεις αυτές έχουν την ικανότητα να δρουν ως "δεσμευτές" ελευθέρων ριζών, γεγονός το οποίο τις καθιστά ιδιαίτερα σημαντικές για την πρόληψη διάφορων παθολογικών καταστάσεων όπως του καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων (28-30).

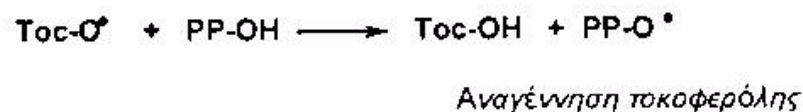
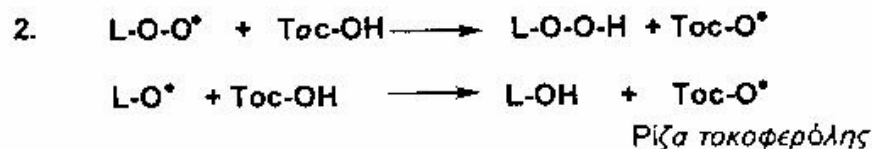
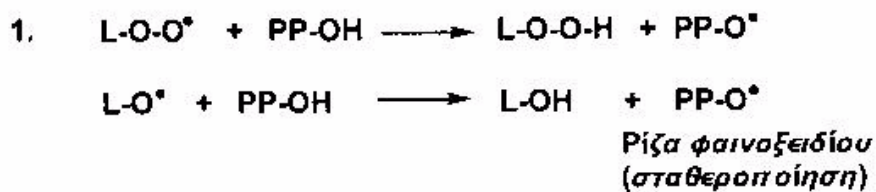
Οι πολυφαινόλες παρεμβαίνουν και αναστέλλουν την οξείδωση μέσω ελεύθερων ριζών με 3 τρόπους (σχήμα 6) (28):

- α) Αντιδρούν με τις ελεύθερες ρίζες που παράγονται στον οργανισμό και τις εξουδετερώνουν. Μέσω αυτής της πορείας καθίστανται οι ίδιες ελεύθερες ρίζες, οι οποίες όμως είναι πολύ σταθερές, λόγω της πολυφαινολικής δομής, η οποία μέσω συντονισμού σταθεροποιείται σημαντικά.
- β) Δρουν ως δεσμευτές μεταλλικών ιόντων (Fe^{+2} , Fe^{+3}), τα οποία συμβάλλουν στη δημιουργία ελευθέρων ριζών. Αυτό γίνεται μέσω της δημιουργίας ενός χηλικού συμπλόκου με το μεταλλικό ιόν.
- γ) Αναγγενούν τη βιταμίνη Ε, ένα σημαντικό αντιοξειδωτικό του οργανισμού.

Η αντιοξειδωτική ικανότητα των φυτοοιστρογόνων αυξάνεται με την αύξηση του βαθμού υδροξυλίωσης της ένωσης και μειώνεται με την αύξηση του βαθμού γλυκοζυλίωσης (28).



Δράση (αναστολή) πολυφαινολών (PP-OH)



3. Δεσμευτές μεταλλικών ιόντων (μέσω των ortho διφαινολικών OH)

Σχήμα 6. Μηχανισμός ελευθέρων ριζών και δράση των πολυφαινολών

6.2.ε. Αναστολή της δράσης των κυτοκινών (8)

Τα φυτοοιστρογόνα εμφανίζουν επίσης **αντιική, βακτηριοκτόνο και μυκητοστατική** δράση (24), ενώ **δρουν ανασταλτικά στην αγγειογένεση** (24, 8, 21).

7. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ

Τα τελευταία χρόνια έχει διεξαχθεί μεγάλος αριθμός μελετών σχετικά με την επίδραση των φυτοοιστρογόνων σε διάφορες παραμέτρους της ανθρώπινης υγείας. Τα στοιχεία δείχνουν ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να δράσουν προστατευτικά, ιδιαίτερα απέναντι σε χρόνιες και εκφυλιστικές νόσους, όπως η καρδιαγγειακή νόσος, οι ορμονο-εξαρτώμενες μορφές καρκίνου και η οστεοπόρωση. Φαίνεται επίσης να βοηθούν στην ανακούφιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης.

7.1. Καρδιαγγειακή νόσος

Μελέτες τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα έχουν επανειλημμένα δείξει ότι η κατανάλωση προϊόντων που περιέχουν πρωτεΐνη σόγιας έχει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα λιπιδίων του αίματος (31). Από την μετα-ανάλυση 38 ελεγχόμενων κλινικών δοκιμών προέκυψε ότι η πρωτεΐνη σόγιας μειώνει σημαντικά τα επίπεδα της ολικής και της LDL-χοληστερόλης του πλάσματος σε άτομα με υπερχοληστερολαιμία. Στις 34 από τις 38 μελέτες, τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης ελαττώθηκαν κατά 9,3% (23 mg/dL) σε σχέση με την αρχική τιμή, με μία μέση πρόσληψη 47 g πρωτεΐνης σόγιας/ημέρα (32). Η έκταση της μείωσης εξαρτάται από την αρχική συγκέντρωση χοληστερόλης στο πλάσμα. Σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με φυσιολογικές τιμές χοληστερόλης, η κατανάλωση 60 g πρωτεΐνης σόγιας/ημέρα οδήγησε, έπειτα από ένα μήνα, σε μείωση των επιπέδων της ολικής χοληστερόλης κατά 9,6 % (8).

Μελέτες σε μαϊμούδες, όπου χρησιμοποιήθηκαν δίαιτες σόγιας με και χωρίς ισοφλαβόνες, έδειξαν ότι τα φυτοοιστρογόνα της σόγιας πιθανόν να

συνεισφέρουν στη μείωση της χοληστερόλης. Στα ζώα που έλαβαν τροφή με ισοφλαβόνες παρατηρήθηκαν σχετικά μεγάλες μειώσεις στην ολική, την LDL και την VLDL χοληστερόλη, τόσο στα αρσενικά όσο και στα θηλυκά (8, 32).

Εκτός από τη μείωση της χοληστερόλης, οι ισοφλαβόνες έχουν κι άλλες ιδιότητες που μπορούν να συνεισφέρουν στη μείωση του κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο. Μία από αυτές είναι η ικανότητά τους να επιβραδύνουν το σχηματισμό των αθηρωματικών πλακών μεταβάλλοντας τη δραστηριότητα συγκεκριμένων αυξητικών παραγόντων, όπως ο αυξητικός παράγοντας των αιμοπεταλίων και οι κυτοκίνες. Οι επιδράσεις αυτές είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της αναστολής των κινασών της τυροσίνης. Η αντιοξειδωτική ικανότητα των ισοφλαβονών φαίνεται επίσης να είναι σημαντική, αφού μπορούν να μειώσουν την οξειδωση της LDL-χοληστερόλης. Η οξειδωμένη μορφή της LDL εμπλέκεται στο σχηματισμό αθηρωματικής πλάκας και κατά συνέπεια στην εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων (8, 33).

Μελέτες σε ανθρώπους και ζώα δείχνουν ότι η πρόσληψη ισοφλαβονών δεν προκαλεί υπετριγλυκεριδαιμία, η οποία αποτελεί συνήθη παρενέργεια της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης (34).

7.2. Οστεοπόρωση

Τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να είναι αποτελεσματικά στην πρόληψη της οστεοπόρωσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Εξάλλου, η επίπτωση της οστεοπόρωσης και η συχνότητα καταγμάτων ισχίου είναι σημαντικά μικρότερες στις γυναίκες της Ιαπωνίας σε σχέση με τις γυναίκες Δυτικών χωρών (8).

Μία μελέτη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η μέτρια πρόσληψη ισοφλαβονών (56 mg ημερησίως) για ένα διάστημα 6 μηνών, δεν επέφερε σημαντική μεταβολή της οστικής πυκνότητας. Μία μεγαλύτερη, ωστόσο, πρόσληψη (90 mg ημερησίως) προκάλεσε σημαντική αύξηση στην οστική πυκνότητα της οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (31). Μελέτες σε ζώα έδειξαν επίσης τη θετική επίδραση των ισοφλαβονών στον οστικό

μεταβολισμό. Σε αρουραίους, στους οποίους είχαν αφαιρεθεί οι ωοθήκες, η προσθήκη ισοφλαβονών στη δίαιτα εμπόδισε την απώλεια οστίτη ιστού σε διάφορους βαθμούς. Αυτό δείχνει ότι οι ισοφλαβόνες μπορούν να προστατεύσουν από την απώλεια οστίτη ιστού σε καταστάσεις ανεπάρκειας των ενδογενών οιστρογόνων (8, 21).

Ένα συνθετικό φυτοοιστρογόνο, η ιπριφλαβόνη, χρησιμοποιείται σε αρκετές χώρες για την πρόληψη και θεραπεία της οστεοπόρωσης και έχει ελεγχθεί διεξοδικά σε κλινικές δοκιμές στην Ιταλία, την Ιαπωνία και την Ουγγαρία (21). Η συνθετική αυτή ισοφλαβόνη υπόκειται σε εκτεταμένη βιομετατροπή από βακτήρια του εντέρου προς διάφορους μεταβολίτες, μεταξύ των οποίων είναι και η δαϊδεΐνη (8). Μία πρόσφατη ανασκόπηση κλινικών μελετών, στις οποίες εξετάστηκαν οι επιδράσεις της ιπριφλαβόνης και των ισοφλαβονών σε ανθρώπους και ζώα, υποδεικνύει ότι οι ουσίες αυτές αυξάνουν την οστική πυκνότητα και μπορούν να αποτελέσουν ασφαλή υποκατάστατα της οιστρογονικής θεραπείας σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που πάσχουν από οστεοπόρωση. Επειδή, ωστόσο, πρόκειται για σχετικά νέους παράγοντες, απαιτείται περισσότερη έρευνα για τις μακροπρόθεσμες συνέπειες της χρήσης τους και για την επίδρασή τους στη μείωση των καταγμάτων (21).

7.3. Συμπτώματα εμμηνόπαυσης

Επιδημιολογικές έρευνες δείχνουν ότι η συχνότητα και η ένταση των εξάψεων είναι μικρότερη στις Γιαπωνέζες σε σχέση με τις γυναίκες Δυτικών χωρών, γεγονός το οποίο θα μπορούσε να αποδοθεί στη μεγαλύτερη κατανάλωση προϊόντων σόγιας (8, 35).

Αρκετές έως τώρα μελέτες έχουν εξετάσει τις επιδράσεις των ισοφλαβονών στο κοιλιακό επιθήλιο και τη συχνότητα των εξάψεων σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Σε μία διπλά τυφλή κλινική μελέτη 43 περιεμμηνοπαυσιακών γυναικών, παρατηρήθηκε μικρή μείωση στην ένταση των αναφερόμενων εξάψεων και βελτίωση της ποιότητας ζωής στις γυναίκες που κατανάλωσαν επί 6 εβδομάδες συμπλήρωμα με πρωτεΐνη σόγιας (34). Σε μία άλλη μελέτη

γυναικών, οι οποίες ελάμβαναν καθημερινά 45 g αλευριού σόγιας για 12 εβδομάδες, παρατηρήθηκε μείωση των εξάψεων κατά 40% περίπου. Αντιθέτως, δεν παρατηρήθηκαν αλλαγές στο κολπικό επιθήλιο (36). Οι ορμονικές αυτές επιδράσεις πιστεύεται ότι οφείλονται στην ικανότητα των φυτοοιστρογόνων να μειώνουν τα επίπεδα της ωχρινοτρόπου (LH) και της θυλακιοτρόπου (FSH) ορμόνης στο πλάσμα (37).

Όλες οι μελέτες που έχουν δημοσιευθεί ως τώρα είναι σχετικά μικρής διάρκειας. Χρειάζεται επομένως να γίνουν μελέτες μεγαλύτερης διάρκειας, ώστε να εκτιμηθούν καλύτερα και να συγκριθούν τα πιθανά οφέλη της πρόσληψης φυτοοιστρογόνων με τα αυτά της συμβατικής θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης.

7.4. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Τα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόληψη των ορμονο-εξαρτώμενων μορφών καρκίνου, ιδιαίτερα του καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του παχέος εντέρου.

7.4.1 ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Η θνησιμότητα του καρκίνου του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είναι περίπου 4 φορές υψηλότερη στις χώρες του Δυτικού κόσμου σε σχέση με τις χώρες της Ανατολικής Ασίας (ιδιαίτερα την Ιαπωνία και την Κίνα) (24, 8, 38). Η διαφορά αυτή δεν φαίνεται να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες, αφού γυναίκες που έχουν μεταναστεύσει από την Ασία στις ΗΠΑ, εμφανίζουν, λίγες γενεές μετά την μετανάστευση, την ίδια συχνότητα καρκίνου του μαστού με τις λευκές γυναίκες των ΗΠΑ (38-41). Μία μελέτη σε γυναίκες που κατάγονταν από την Ασία έδειξε ότι, όσες είχαν γεννηθεί στις ΗΠΑ ή τη Δυτική Ευρώπη είχαν παρόμοια συχνότητα καρκίνου του μαστού με τις λευκές γυναίκες που έμεναν στην ίδια περιοχή (38).

Σύμφωνα με μία υπόθεση, ο μειωμένος επιπολασμός καρκίνου του μαστού στους λαούς της Ασίας συσχετίζεται άμεσα με την παραδοσιακή Ασιατική διαίτα, η οποία είναι πλούσια σε σόγια. Οι πληθυσμοί της Ασίας καταναλώνουν κατά μέσο όρο 10-50 g σόγιας ημερησίως, ενώ στους Αμερικανούς η αντίστοιχη κατανάλωση είναι μόλις 1-3 g. Σε αστικές περιοχές της Ιαπωνίας, της Σιγκαπούρης και της Κίνας, η πρόσφατη υιοθέτηση μίας περισσότερο δυτικοποιημένης διαίτας συσχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου του μαστού (20). Τα τρόφιμα που περιέχουν σόγια είναι πλούσιες πηγές φυτοιστρογόνων και η έρευνα υποδεικνύει ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να εκδηλώσουν χημειοπροστατευτική δράση απέναντι στα κακοήγη νεοπλασμάτα του μαστού.

A. Επιδημιολογικές μελέτες

Έως σήμερα, λίγες επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη φυτοιστρογόνων και τον καρκίνο του μαστού στον άνθρωπο.

Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Σιγκαπούρη, η μεγάλη κατανάλωση σόγιας (≥ 55 g προϊόντων σόγιας ημερησίως) σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, όχι όμως και στις μετεμμηνοπαυσιακές. Παρόμοια, σε μία άλλη μελέτη στην Ιαπωνία, η συχνή κατανάλωση προϊόντων σόγιας (≥ 3 φορές/εβδομάδα) σχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου για καρκίνο συγκριτικά με τη λιγότερο συχνή κατανάλωση (≤ 3 φορές/μήνα). Ο μειωμένος κίνδυνος παρατηρήθηκε κι εδώ μόνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (38). Αντίθετα, κάποιες πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες δεν κατάφεραν να συσχετίσουν την κατανάλωση σόγιας με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Μία προοπτική μελέτη στην Ιαπωνία, η οποία περιλάμβανε περίπου 35.000 γυναίκες, δεν έδειξε να υπάρχει σημαντική σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας κατά τη διάρκεια της εφηβείας και την επίπτωση του καρκίνου του μαστού. Μία αναδρομική έρευνα που συνέκρινε την κατανάλωση τροφίμων σόγιας μεταξύ μιας ομάδας ασθενών με καρκίνο του μαστού και μιας ομάδας υγιών

γυναικών που έμεναν στις ΗΠΑ, δεν έδειξε επίσης να υπάρχει κάποια συσχέτιση (19).

Λιγότερες έρευνες έχουν γίνει για τη σχέση της πρόσληψης λιγνανών με τον καρκίνο του μαστού. Σε μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων, σε γυναίκες της Νέας Υόρκης, η υψηλή πρόσληψη λιγνανών συσχετίστηκε με σημαντική μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τέτοια συσχέτιση δεν φάνηκε να υπάρχει στις γυναίκες μετά την εμμηνόπαυση. Μία παλαιότερη μελέτη έδειξε μία μη στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου, ενώ σε 2 άλλες μελέτες φάνηκε ότι η πρόσληψη λιγνανών δεν επηρεάζει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (25).

Οι παραπάνω μελέτες υποδεικνύουν ότι η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων ίσως να βοηθά στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις ότι η προστατευτική δράση των φυτοοιστρογόνων αυξάνεται όσο νωρίτερα στη ζωή αρχίζει η πρόσληψή τους (19, 8). Μία αναδρομική έρευνα έδειξε ότι σε Κινέζες ασθενείς με καρκίνο του μαστού, η κατανάλωση σόγιας κατά τη διάρκεια της εφηβείας ήταν μικρότερη σε σχέση με μάρτυρες της ίδιας ηλικίας. Η ημερήσια κατανάλωση σόγιας κατά την περίοδο της εφηβείας εκτιμήθηκε στα 6,45 g για την ομάδα των ασθενών και στα 7,23 g για την ομάδα των μαρτύρων. Ένα πιθανό σφάλμα της παραπάνω έρευνας αφορά την ικανότητα των γυναικών να ανακαλέσουν την ακριβή ποσότητα των τροφίμων σόγιας που είχαν καταναλώσει πολλά χρόνια νωρίτερα. Οι παρατηρήσεις αυτές μπορούν, ωστόσο, να εξηγήσουν γιατί σε κάποιες μελέτες διαιτητικής παρέμβασης, η κατανάλωση προϊόντων σόγιας δε συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Οι ισοφλαβόνες έχουν ανιχνευθεί στο ανθρώπινο μητρικό γάλα, έπειτα από κατανάλωση προϊόντων σόγιας. Έτσι, η μειωμένη συχνότητα καρκίνου του μαστού στις χώρες της Ασίας μπορεί να αποδοθεί στην πρόσληψη φυτοοιστρογόνων από τη γέννηση, μέσω του θηλασμού. Μελέτες σε

τρωκτικά έχουν επίσης δείξει την απέκκριση της γενιστεΐνης με το μητρικό γάλα (19).

B. Ο ρόλος των φυτοοιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού

In vitro μελέτες αλλά και μελέτες σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού μέσω διάφορων μηχανισμών. Οι ισοφλαβόνες της σόγιας έχουν αποτελέσει το αντικείμενο στις περισσότερες από τις μελέτες αυτές.

B.1. Μείωση των επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων

Είναι γνωστό ότι η χαμηλή έκθεση σε ενδογενή οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της ζωής σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Σε μία σειρά μελετών που διενήργησαν οι MacMahon και συν. και ο Τριχόπουλος και συν., τα απεκκρινόμενα ποσά της οιστρόνης και οιστραδιόλης κατά τη διάρκεια της θυλακικής και ωχρινικής φάσης του εμμηνορυσιακού κύκλου ήταν μικρότερα σε γυναίκες της Ασίας συγκριτικά με γυναίκες της λευκής φυλής. Επίσης, όλες σχεδόν οι μελέτες που συνέκριναν τις συγκεντρώσεις οιστραδιόλης του πλάσματος στους δύο πληθυσμούς γυναικών, έδειξαν μικρότερες συγκεντρώσεις στις γυναίκες της Ασίας, τόσο προ- όσο και μετεμμηνοπαυσιακά (38, 19). Τα αποτελέσματα μελετών διαιτητικής παρέμβασης υποδεικνύουν ότι η μέτρια κατανάλωση προϊόντων σόγιας μπορεί να μειώσει τα επίπεδα των κυκλοφορούντων στεροειδών ορμονών. Σε μία ομάδα προεμμηνοπαυσιακών γυναικών, η καθημερινή κατανάλωση 154 mg ισοφλαβονών κατά τη διάρκεια ενός εμμηνορυσιακού κύκλου συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των συγκεντρώσεων της 17β-οιστραδιόλης και της προγεστερόνης στο πλάσμα. Σε μία άλλη μελέτη, μεγαλύτερης διάρκειας, παρατηρήθηκε μέτρια μείωση των επιπέδων οιστραδιόλης και οιστρόνης έπειτα από καθημερινή πρόσληψη 40 mg ισοφλαβονών για 3 μήνες (19).

Η μείωση των επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων αποδίδεται στην ικανότητα των φυτοοιστρογόνων να επηρεάζουν τη βιοσύνθεση και το μεταβολισμό της 17β-οιστραδιόλης (24, 7, 19). Όπως έχει ήδη αναφερθεί, τα

φυτοοιστρογόνα μπορούν να αναστείλλουν τη δράση της αρωματάσης, του ενζύμου που είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα. Οι ισοφλαβόνες, σε συγκεντρώσεις 1-10 $\mu\text{mol/l}$, έχουν επίσης δείξει ότι μπορούν να μειώσουν κατά 50% τη δράση των βιοσυνθετικών ενζύμων της οιστραδιόλης (δεϋδρογονάσες των 3 β - και 17 β -υδροξυστεροειδών). Εξάλλου, η καθημερινή πρόσληψη 113-202 mg ισοφλαβονών από προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες συσχετίστηκε με αυξημένη απέκκριση της 2-υδροξυοιστρονής, ενός μεταβολίτη της 17 β -οιστραδιόλης που θεωρείται ότι έχει αντικαρκινικές ιδιότητες (19).

B.2. Αύξηση της διάρκειας του εμμηνορυσιακού κύκλου

Τόσο οι λιγνάνες όσο και οι ισοφλαβόνες μπορούν να επηρεάσουν την έκκριση των γοναδοτροπινών ορμονών (FSH και LH) και να αυξήσουν τη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (24, 8). Σε μία μελέτη γυναικών, οι οποίες ελάμβαναν 40 mg ισοφλαβονών καθημερινά για 3 μήνες, η διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου αυξήθηκε κατά 3,52 ημέρες και η θυλακική φάση επιμηκύνθηκε κατά 1,46 ημέρες. Η αυξημένη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου οδηγεί σε μείωση του συνολικού αριθμού των κύκλων κατά τη διάρκεια της ζωής και συνεπώς σε μειωμένη έκθεση του επιθηλίου του μαστού στα ενδογενή οιστρογόνα (8, 19). Αντιθέτως, μία μονοετής έρευνα διαιτητικής παρέμβασης που περιλάμβανε 34 προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι η ημερήσια πρόσληψη 100 mg ισοφλαβονών δεν είχε σημαντική επίδραση στη διάρκεια του εμμηνορυσιακού κύκλου (19).

B.3. Μείωση της βιοδιαθεσιμότητας των ενδογενών οιστρογόνων

Τα φυτοοιστρογόνα αυξάνουν την ηπατική σύνθεση της SHBG, μειώνοντας έτσι το ποσοστό των ενδογενών οιστρογόνων που είναι διαθέσιμα για σύνδεση με τους υποδοχείς. Σε δύο μελέτες βρέθηκε ότι, γυναίκες με καρκίνο του μαστού είχαν χαμηλότερα επίπεδα SHBG σε σχέση με φυτοφάγες γυναίκες και γυναίκες που κατανάλωναν όλες τις ομάδες τροφίμων. Σε μία άλλη μελέτη, όπου εξετάστηκαν μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, τα

χαμηλότερα επίπεδα SHBG εντοπίστηκαν ξανά σε ασθενείς με καρκίνο, ενώ υπήρχε σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ του απεκκρινόμενου ποσού των ολικών διφαινολών και της SHBG του πλάσματος ($R=0,64$, $p<0,001$) (24).

B.4. Ανταγωνιστική δράση στους οιστρογονικούς υποδοχείς

Οι αντικαρκινικές ιδιότητες των φυτοοιστρογόνων μπορεί να σχετίζονται, κατά ένα μέρος, με την ικανότητά τους να μπλοκάρουν τους υποδοχείς των ενδογενών οιστρογόνων. Με τον τρόπο αυτό αναστέλλεται η ισχυρή δράση των ενδογενών οιστρογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα του μαστού που μπορεί να οδηγήσει σε ογκογένεση. Επιπλέον, αναστέλλεται η αύξηση των καρκινικών κυττάρων που διαθέτουν λειτουργικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (25, 8). Η αναστολή της κυτταρικής αύξησης συσχετίζεται με μειωμένη σύνθεση του DNA και διακοπή του κυτταρικού κύκλου κατά τη φάση G2/M (19).

Κάποιες μελέτες, ωστόσο, υποδεικνύουν ότι τα φυτοοιστρογόνα δεν δρουν πάντα ανασταλτικά στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων. Συγκεκριμένα, έχει φανεί ότι οι ισοφλαβόνες, όταν βρίσκονται σε συγκεντρώσεις κάτω από 5 $\mu\text{mol/l}$, διεγείρουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων που διαθέτουν οιστρογονικούς υποδοχείς. Μεγαλύτερες συγκεντρώσεις έχουν ανασταλτική επίδραση στην κυτταρική αύξηση (7, 19).

B.5. Αναστολή της αύξησης και απόπτωση των καρκινικών κυττάρων

Σε συγκεντρώσεις μεγαλύτερες από 25 $\mu\text{mol/l}$, οι ισοφλαβόνες μπορούν να επάγουν την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Η δράση αυτή των ισοφλαβονών έχει διαπιστωθεί και σε κύτταρα αρνητικά για οιστρογονικούς υποδοχείς, γεγονός που υποδηλώνει ότι η απόπτωση λαμβάνει χώρα με μηχανισμό μη ορμονο-εξαρτώμενο. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι συγκεντρώσεις γενιστεΐνης και δαϊδεΐνης 50-100 $\mu\text{mol/l}$ μπορούν να προκαλέσουν αποτελεσματική απόπτωση των καρκινικών κυττάρων που είναι αρνητικά για ER- α .

Παρόλο που τα φυτοοιστρογόνα είναι αποτελεσματικοί επαγωγείς της κυτταρικής απόπτωσης *in vitro*, είναι απίθανο οι συγκεντρώσεις τους στο πλάσμα να φθάσουν σε επίπεδα που να επιτρέπουν την εκδήλωση παρόμοιων δράσεων *in vivo*. Εκτιμάται ότι η συγκέντρωση των φυτοοιστρογόνων στο πλάσμα μπορεί να φθάσει μία μέγιστη τιμή 2-4 $\mu\text{mol/l}$ έπειτα από μέτρια κατανάλωση προϊόντων σόγιας, αν και είναι πιθανό να υπάρχουν υψηλότερα επίπεδα στους ιστούς-στόχους. Σε μία πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, τα επίπεδα της εκουόλης στο μαστό βρέθηκαν να υπερβαίνουν αυτά του πλάσματος· για τη γενιστεΐνη και τη δαϊδεΐνη, ωστόσο, ίσχυε το αντίστροφο.

Τα διαιτητικά οιστρογόνα μπορούν επίσης να αναστείλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων που είναι αρνητικά για υποδοχείς οιστρογόνων. Έχει προταθεί ότι η αναστολή αυτή επιτυγχάνεται μέσω της αναστολής της δράσης των κινασών της τυροσίνης. Αυτό αποδεικνύεται από *in vitro* μελέτες, στις οποίες 5 $\mu\text{mol/l}$ γενιστεΐνης εξουδετερώνουν τις διεγερτικές επιδράσεις των TGF- α , IGF-I και IGF-II στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. Στον άνθρωπο, το ογκογονίδιο του υποδοχέα του EGF-2 (Her-2) εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στο 30% περίπου των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού και σχετίζεται με φτωχή πρόγνωση της νόσου. *In vitro* μελέτες υποδεικνύουν ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να καταστείλουν την ενεργοποίηση του υποδοχέα του EGF (19).

B.6. Προστασία από το οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες που προκαλείται από την υπερβολική έκθεση σε περιβαλλοντικούς ρυπαντές, την υπεριώδη ή την ιονίζουσα ακτινοβολία κ.α., είναι δύσκολο, σε κάποιες περιπτώσεις, να αντιμετωπιστεί επαρκώς από τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού. Μπορεί έτσι να προκληθεί οξειδωτική βλάβη του DNA και έναρξη της καρκινογένεσης (32). Τα φυτοοιστρογόνα, χάρη στην αντιοξειδωτική τους δράση, μπορούν να περιορίσουν την οξείδωση του DNA και να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων μορφών καρκίνου, μεταξύ των οποίων και ο καρκίνος του μαστού.

Η γενιστεΐνη έχει φανεί ότι αναστέλλει την οξειδωτική βλάβη του DNA που προκαλεί η υπεριώδης ακτινοβολία στους θύμους αδένες βοοειδών (8). Αυτό ίσως να υποδηλώνει ανάλογη δράση της και στον άνθρωπο.

Γ. Φυτοοιστρογόνα και εγκατεστημένος καρκίνος του μαστού

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με την πρόσληψη φυτοοιστρογόνων από ασθενείς με καρκίνο του μαστού είναι αντιφατικά. Παρόλο που ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ανασταλτική δράση των φυτοοιστρογόνων, κάποιες άλλες μελέτες, σε ποντικούς, δείχνουν ότι η γενιστεΐνη και η πρωτεΐνη σόγιας μπορούν να διεγείρουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων του μαστού με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (42, 43).

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων σε ασθενείς που λαμβάνουν ταμοξιφαίνη. Μία πρόσφατη μελέτη σε ποντικούς χωρίς θύμο αδένες έδειξε ότι η γενιστεΐνη ανταγωνίζεται την ανασταλτική δράση της ταμοξιφαίνης στα καρκινικά κύτταρα (42, 43, 19). Η ανασταλτική δράση της ταμοξιφαίνης συσχετίστηκε με μειωμένη έκφραση των γονιδίων της πρεσενελίνης-2 (pS2) και της κυκλίνης D1. Σε ποντικούς στους οποίους χορηγήθηκε ταυτόχρονα γενιστεΐνη και ταμοξιφαίνη, παρατηρήθηκε σημαντική αύξηση του όγκου και αυξημένα επίπεδα έκφρασης των γονιδίων pS2 και κυκλίνης D1. Η γενιστεΐνη φάνηκε επίσης να αντιστρέφει τις ανταγωνιστικές δράσεις της 4-υδροξυταμοξιφαίνης στους οιστρογονικούς υποδοχείς ER-α. Αντίθετα, μία πρόσφατη μελέτη αναφέρει ότι η γενιστεΐνη και η ταμοξιφαίνη δρουν συνεργιστικά και αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Σε μία μελέτη δυσπλαστικών και καρκινικών κυττάρων του μαστού, η ταμοξιφαίνη προκάλεσε αναστολή του πολλαπλασιασμού με δόσοεξαρτώμενο τρόπο και η αναστολή ήταν ακόμη μεγαλύτερη με συνδυασμένη χορήγηση ταμοξιφαίνης και γενιστεΐνης (19).

7.4.2. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

Στην Ιαπωνία και μερικές άλλες χώρες της Ασίας, παρατηρείται μικρότερη επίπτωση καρκίνου του προστάτη σε σχέση με τις χώρες του Δυτικού

Κόσμου (17, 44-46). Οι Ασιάτες που μεταναστεύουν στις ΗΠΑ και υιοθετούν μία δυτικού τύπου διατροφή χάνουν αυτήν την προστασία και εμφανίζουν σε λίγα χρόνια την ίδια συχνότητα καρκίνου του προστάτη με τους Αμερικανούς. Σε Γιαπωνέζους έχει επίσης διαπιστωθεί πολύ υψηλή απέκκριση ισοφλαβονών με τα ούρα (24, 8). Τα παραπάνω οδήγησαν τους επιστήμονες στην υπόθεση ότι τα φυτοοιστρογόνα και ιδιαίτερα οι ισοφλαβόνες, μπορούν να δράσουν ανασταλτικά στην εξέλιξη των λανθάνοντων μορφών καρκίνου του προστάτη.

Πρόσφατα, μία επιδημιολογική μελέτη σε Γιαπωνέζους έδειξε ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες, όπως η δίαιτα, μπορούν να επηρεάσουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης κλινικά ανιχνεύσιμου καρκίνου του προστάτη. Σε επιδημιολογικές μελέτες, η κατανάλωση ζωικού λίπους συσχετίζεται θετικά με τη θνησιμότητα από καρκίνο του προστάτη, ενώ η κατανάλωση δημητριακών συσχετίζεται αρνητικά. Μειωμένη επίπτωση καρκίνου του προστάτη έχει βρεθεί σε άνδρες με μεγάλη κατανάλωση σε φασόλια, φακές και μπιζέλια και σε άνδρες της Χαβάης καταγόμενους από την Ιαπωνία οι οποίοι καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ρυζιού και τοφού (24). Τα παραπάνω τρόφιμα αποτελούν όλα καλές πηγές φυτοοιστρογόνων.

Η προστατευτική δράση των ισοφλαβονών έχει καταδειχθεί τόσο σε *in vivo* όσο και σε *in vitro* μελέτες. Η χορήγηση γενιστεΐνης σε αρουραίους με προστατικό καρκίνωμα προκάλεσε σημαντική αναστολή της αύξησης του όγκου και περιόρισε τον αριθμό των παρατηρούμενων μεταστάσεων (45). Πρόσφατα βρέθηκε επίσης ότι η σόγια έχει ευεργετική επίδραση σε ποντικούς με προστατική δυσπλασία (24, 8). *In vitro* μελέτες έχουν δείξει ότι η γενιστεΐνη και η βιοχανίνη A, η πρόδρομη ουσία της γενιστεΐνης, αναστέλλουν την αύξηση τόσο των ανδρογονο-εξαρτώμενων όσο και των μη ανδρογονο-εξαρτώμενων καρκινικών κυττάρων του προστάτη (24). Η βιοχανίνη A, η γενιστεΐνη και η δαϊδζεΐνη μπορούν επίσης να αναστείλλουν *in vitro* τον πολλαπλασιασμό των μη καρκινικών επιθηλιακών κυττάρων του προστάτη (46).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι ισοφλαβόνες μπορούν να προστατεύσουν από τον καρκίνο του προστάτη δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι. Πειράματα σε αρουραίους έχουν δείξει ότι η γενιστεΐνη μπορεί να αναστείλλει τη δράση των κινασών της τυροσίνης, εμποδίζοντας έτσι τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων (44). Έχει φανεί επίσης ότι διάφορες ισοφλαβόνες μπορούν να αναστείλλουν τη δραστηριότητα του ενζύμου 5α-ρεδουκτάση στον ανθρώπινο προστάτη και τους ινοβλάστες του δέρματος των γεννητικών οργάνων. Το ένζυμο αυτό παίζει σπουδαίο ρόλο στο μεταβολισμό της τεστοστερόνης και τα επίπεδά του έχουν βρεθεί χαμηλότερα σε άνδρες της Ιαπωνίας (17). Τέλος, οι θεραπευτικές επιδράσεις των οιστρογόνων στον καρκίνο του προστάτη υποδεικνύουν ότι τα φυτοοιστρογόνα ίσως να επηρεάζουν την κυτταρική διαφοροποίηση ή να αναστέλλουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων κατά την προαγωγική φάση της νόσου (24).

Παρά την υψηλή πρόσληψη λίπους, η επίπτωση του καρκίνου του προστάτη στην Φινλανδία (ιδιαίτερα στη βορειοανατολική Φινλανδία), είναι πολύ χαμηλότερη σε σχέση με τις ΗΠΑ. Αυτό ίσως να εξηγείται από το γεγονός ότι στις περιοχές της Φινλανδίας με τη χαμηλή επίπτωση, παρατηρείται σχετικά υψηλή κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως, τα οποία είναι πλούσιες πηγές λιγνάνων. Οι λιγνάνες παρουσιάζουν ασθενέστερη οιστρογονική δράση σε σχέση με τις ισοφλαβόνες, πιθανόν όμως να δρουν και με άλλους μηχανισμούς, μη ορμονο-εξαρτώμενους (24).

Οι παραπάνω μελέτες δείχνουν ότι οι ισοφλαβόνες και ίσως οι λιγνάνες, μπορούν να δράσουν προστατευτικά και να μειώσουν τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη κατά την προαγωγική φάση της νόσου.

7.4.3. ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

Επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι πληθυσμοί που καταναλώνουν συχνά προϊόντα σόγιας εμφανίζουν μικρότερη επίπτωση καρκίνου του παχέος εντέρου (48). Χαμηλή επίπτωση έχει παρατηρηθεί και σε περιοχές της Ιαπωνίας με μεγάλη κατανάλωση τοφού (24). Αντικαρκινικές ιδιότητες έχουν διαπιστωθεί για αρκετά φυτοχημικά της σόγιας, μεταξύ των οποίων και η

γενιστεΐνη. Για παράδειγμα, ο Pereira και συν. βρήκαν ότι η γενιστεΐνη μειώνει τον αριθμό των προκαρκινικών βλαβών του εντέρου σε αρουραίους στους οποίους έχει προηγουμένως χορηγηθεί αζωξυμεθάνιο (γνωστό καρκινογόνο του παχέος εντέρου) (47). Σε κάποιες άλλες μελέτες, ωστόσο, η γενιστεΐνη και το υπερσυμπύκνωμα πρωτεΐνης σόγιας δεν φάνηκαν να επηρεάζουν την εξέλιξη του καρκίνου που προκλήθηκε με χορήγηση διμεθυλυδραζίνης (48). Μελέτες σε καλλιέργειες κυττάρων έχουν δείξει ότι η γενιστεΐνη, η βιοχανίνη A και η δαϊδζεΐνη μπορούν να αναστείλλουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου (24, 49). Η ανάλυση του κυτταρικού κύκλου έδειξε ότι η γενιστεΐνη προκαλεί διακοπή του κύκλου κατά τη φάση G2/M, ενώ η δαϊδζεΐνη κατά τη φάση G1 (49).

Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι λιγνάνες μπορούν επίσης να δράσουν προστατευτικά. Σε άτομα που διαμένουν σε περιοχές με χαμηλή συχνότητα καρκίνου έχει παρατηρηθεί υψηλότερη απέκκριση λιγνανών με τα ούρα. Το ίδιο έχει διαπιστωθεί και σε άτομα που ακολουθούν δίαιτες που μειώνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε αρουραίους, η χορήγηση διαίτας 5% σε λιναρόσπορο έχει φανεί ότι δρα προστατευτικά στην εμφάνιση των καρκινικών βλαβών (24).

7.4.4. ΑΛΛΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ

Η γενιστεΐνη και η συνθετική γενιστεΐνη έχει φανεί ότι αναστέλλουν την αύξηση των κυττάρων σε συμπαγείς παιδιατρικούς όγκους όπως τα νευροβλαστώματα, τα ραβδομυοσαρκώματα και τα σαρκώματα του Ewing. Οι ουσίες αυτές μπορούν να αναστείλλουν τον πολλαπλασιασμό των ενδοθηλιακών κυττάρων των τριχοειδών αγγείων και την αγγειογένεση *in vitro* (24). Η γενιστεΐνη μπορεί επίσης να δράσει προστατευτικά απέναντι σε πολλούς τύπους λευχαιμίας και μελανώματος. Σε ποντικούς, στους οποίους χορηγήθηκε ποσότητα γενιστεΐνης μικρότερη από το 1/10 της μέγιστης ανεκτής δόσης, καταστράφηκε σχεδόν το 100% των λευχαιμικών κυττάρων. Επιπρόσθετα, οι ισοφλαβόνες έχουν επιδείξει σε καλλιέργειες κυττάρων ότι μπορούν να αναστείλλουν αποτελεσματικά την αύξηση διαφόρων καρκινικών κυττάρων του θυρεοειδούς.

8. ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΑ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΑ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Τα τελευταία χρόνια έχει κυκλοφορήσει στην αγορά ένας μεγάλος αριθμός διαιτητικών συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων. Πρόκειται κυρίως για εκχυλίσματα ισοφλαβονών σε μορφή χαπιών, που υπόσχονται στον καταναλωτή ευεργετικές επιδράσεις σε σχέση με την οστεοπόρωση, την καρδιαγγειακή νόσο, τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και τον καρκίνο του μαστού. Το ερώτημα που προκύπτει είναι κατά πόσο τα σκευάσματα αυτά είναι ασφαλή και αποτελεσματικά.

Υπάρχουν πολύ λίγα δεδομένα για την φαρμακοκινητική και την ασφάλεια των συμπληρωμάτων αυτών. Ο Setchell και συν. έδειξαν ότι τα εκχυλίσματα ισοφλαβονών απορροφώνται πολύ γρήγορα από τον οργανισμό και η φαρμακοκινητική των διαφόρων σκευασμάτων διαφέρει σημαντικά, εξαρτώμενη από παράγοντες όπως το είδος και η συγκέντρωση της ισοφλαβόνης (42). Το κατά πόσο οι συγκεντρώσεις των ισοφλαβονών στο αίμα μπορούν να φθάσουν σε επίπεδα που να προκαλέσουν τοξικές ή άλλες αντιδράσεις, δεν είναι απόλυτα ξεκαθαρισμένο. Ο Barnes, σε μία ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με τις ασφαλείς δόσεις των συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων, καταλήγει στο ότι μία πρόσληψη ισοφλαβονών μικρότερη από 2 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής για τις περισσότερες ομάδες πληθυσμού (50). Οι μακροπρόθεσμες συνέπειες της κατανάλωσης υψηλών δόσεων συμπληρωμάτων ισοφλαβονών δεν είναι ακόμη γνωστές. Ανησυχία, ωστόσο, προκαλεί η περίπτωση ενός άνδρα που διαγνώστηκε με καρκίνο του μαστού και ο οποίος είχε ιστορικό εκτεταμένης χρήσης συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων. Ο άνδρας αυτός δεν είχε οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού ούτε εμφάνιζε τη γονιδιακή μετάλλαξη BRCA1/BRCA2 (51). Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα των συμπληρωμάτων, ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι οι εκχυλισμένες ισοφλαβόνες μπορούν να ανακουφίσουν σε μέτριο βαθμό τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης. Σε αντίθεση όμως με την κατανάλωση τροφίμων σόγιας, φαίνεται ότι δεν μπορούν να προκαλέσουν σημαντική μείωση των λιπιδίων του αίματος (42).

Η αυξανόμενη διαθεσιμότητα και χρήση των συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων κάνει επιτακτική την ανάγκη περισσότερης έρευνας ώστε να αυξηθούν οι γνώσεις μας για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητά τους.

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

Τα φυτοοιστρογόνα ίσως να βοηθούν στην πρόληψη των κακοήθων νεοπλασμάτων του μαστού. Η προστατευτική τους δράση φαίνεται ότι περιορίζεται μόνο στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και αυξάνεται όσο μικρότερη είναι η ηλικία που αρχίζει η κατανάλωσή τους. Ορισμένες μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να διεγείρουν την αύξηση των καρκινικών κυττάρων του μαστού. Γι'αυτό, η κατανάλωση υψηλών δόσεων φυτοοιστρογόνων (π.χ. μέσα από συμπληρώματα) θα πρέπει να αποφεύγεται από γυναίκες που πάσχουν ή βρίσκονται σε υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (7, 43).

Η κατανάλωση φυτοοιστρογόνων είναι επίσης πιθανό ότι μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης και αναστέλλει την εξέλιξη των κακοήθων νεοπλασμάτων του προστάτη και του παχέος εντέρου.

Η ακριβής πρόσληψη φυτοοιστρογόνων που δρα ευεργετικά στις διάφορες μορφές καρκίνου δεν έχει ξεκαθαριστεί. Φαίνεται, πάντως, ότι μία ελάχιστη ημερήσια πρόσληψη της τάξης των 30-50 mg είναι απαραίτητη για να εκδηλωθούν οι βιολογικές τους δράσεις στον άνθρωπο (8). Μία τέτοια πρόσληψη μπορεί εύκολα να επιτευχθεί με την κατανάλωση μέτριων ποσοτήτων πρωτεΐνης σόγιας. Για παράδειγμα, μία πρόσληψη 50 mg ισοφλαβονών μπορεί να επιτευχθεί με την κατανάλωση 40 gr ψημένης σόγιας ή 25 gr ψημένου αλευριού σόγιας (βλ. πίνακα 3, σελ.27). Η παραπάνω πρόσληψη είναι πιο δύσκολο να επιτευχθεί μέσω της κατανάλωσης λιγνανών, γιατί όπως φαίνεται και από τον πίνακα 4 (σελ.29), η περιεκτικότητα των τροφίμων σε λιγνάνες είναι σχετικά μικρή. Εξαίρεση αποτελεί ο λιναρόσπορος, ο οποίος περιέχει σημαντικά ποσά λιγνανών.

Η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων μέσα από τρόφιμα, στα πλαίσια μίας ισορροπημένης διαίτας, έχει τη γενική αποδοχή της επιστημονικής κοινότητας. Αντίθετα, η κατανάλωση υψηλών δόσεων φυτοοιστρογόνων μέσα από συμπληρώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα δεδομένου ότι λίγα στοιχεία είναι διαθέσιμα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα των σκευασμάτων αυτών. Προσλήψεις, πάντως, έως 2 mg/kg ΣΒ ημερησίως φαίνεται πως είναι ασφαλείς για τις περισσότερες ομάδες πληθυσμού.

Με βάση τα παραπάνω, θα μπορούσαν να γίνουν οι ακόλουθες συστάσεις για την πρόσληψη φυτοοιστρογόνων:

Πίνακας 7. Συνιστώμενες προσλήψεις φυτοοιστρογόνων*

	Συνιστώμενη πρόσληψη φυτοοιστρογόνων
Πρόληψη καρκίνου του μαστού	Ελάχιστη: 30-50 mg/ημέρα Μέγιστη: 2 mg/kg ΣΒ/ημέρα • Ωφέλεια φαίνεται πως έχουν μόνο οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες • Η πρόσληψη να αρχίζει όσο το δυνατόν νωρίτερα κατά τη διάρκεια της ζωής
Γυναίκες με καρκίνο του μαστού ή σε υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού	Αποφυγή υψηλών δόσεων. Μία πρόσληψη 30-50 mg/ημέρα μπορεί να θεωρηθεί ασφαλής.
Πρόληψη Ca προστάτη και Ca παχέος εντέρου	Ελάχιστη: 30-50 mg/ημέρα Μέγιστη: 2 mg/kg ΣΒ/ημέρα
Ασθενείς με Ca προστάτη ή Ca παχέος εντέρου	Ελάχιστη: 30-50 mg/ημέρα Μέγιστη: 2 mg/kg ΣΒ/ημέρα

*Βιβλιογραφικές πηγές: Piersen (7), Setchell (8), Kurzer (43) και Barnes (50)

Έχοντας υπόψη του τις παραπάνω συστάσεις και τις περιεκτικότητες των τροφίμων σε φυτοοιστρογόνα (πίνακες 3 και 4), ο διαιτολόγος μπορεί να δώσει στους πελάτες του συγκεκριμένες οδηγίες για την πρόσληψη φυτοοιστρογόνων. Οι οδηγίες αυτές θα περιλαμβάνουν συγκεκριμένες

ποσότητες τροφίμων που μπορούν να καταναλώνουν. Για παράδειγμα, για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού, μία προεμμηνοπαυσιακή γυναίκα που έχει βάρος 60 kg, μπορεί να προσλαμβάνει 50-120 mg φυτοοιστρογόνων ημερησίως. Έτσι, για παράδειγμα, μπορεί να καταναλώνει ημερησίως 40-100 gr ψημένης σόγιας ή 25-60 gr ψημένο αλεύρι σόγιας ή 14-32 gr λιναρόσπορου.

Χρειάζεται περισσότερη έρευνα ώστε να κατανοηθούν καλύτερα οι μηχανισμοί δράσης των φυτοοιστρογόνων και ο ρόλος τους στην πρόληψη, εξέλιξη και θεραπεία του καρκίνου. Πρόσθετη έρευνα χρειάζεται επίσης για να καθοριστούν οι βέλτιστες προσλήψεις φυτοοιστρογόνων που δρουν ευεργετικά στις διάφορες μορφές καρκίνου.

2

ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΡΟΕΡΧΟΜΕΝΑ ΑΠΟ ΤΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ

Πρόκειται για συνθετικές χημικές ουσίες που η παρουσία τους οφείλεται στη μόλυνση του περιβάλλοντος και την επεξεργασία των τροφίμων. Τα οιστρογόνα αυτά αναφέρονται στη βιβλιογραφία και ως περιβαλλοντικά οιστρογόνα ή ξενοοιστρογόνα (environmental estrogens, xenoestrogens). Τέτοιες ουσίες είναι οι εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος, ορισμένα φυτοφάρμακα, τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs) και ουσίες που μεταναστεύουν στα τρόφιμα από τα υλικά συσκευασίας.

Εστέρες του π-υδροξυβενζοϊκού οξέος (parabens)

Οι ουσίες αυτές χρησιμοποιούνται ως συντηρητικά σε έναν μεγάλο αριθμό τροφίμων, καλλυντικών και φαρμακευτικών προϊόντων. Στη βιομηχανία τροφίμων χρησιμοποιούνται κυρίως ο μεθυλικός, αιθυλικός, προπυλικός, βουτυλικός και επτυλικός εστέρας. Έχουν αποδειχτεί πολύ αποτελεσματικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες, ιδιαίτερα απέναντι στους ευρωτομύκητες και ζυμομύκητες. Η αντιμικροβιακή τους δράση αυξάνεται όσο αυξάνεται το μήκος της ανθρακικής αλυσίδας, γι' αυτό και χρησιμοποιούνται τα κατώτερα μέλη της σειράς (52, 53).

Τα κυριότερα parabens που χρησιμοποιούνται στα τρόφιμα φαίνονται στον πίνακα 8. Οι ουσίες αυτές επιτρέπεται να χρησιμοποιηθούν σε συγκέντρωση όχι μεγαλύτερη από 0,1%. Η μέση ημερήσια πρόσληψή τους στους ενήλικες εκτιμήθηκε από τον Elder ότι ήταν 4-6 mg/kg ΣΒ το 1984 (52, 53).

Πίνακας 8. Κυριότερα parabens στα τρόφιμα

Π-υδροξυβενζοϊκός μεθυλεστέρας	E 218
Άλας νατρίου του π-υδροξυβενζοϊκού μεθυλεστέρα	E 219
Π-υδροξυβενζοϊκός αιθυλεστέρας	E 214
Άλας νατρίου του π-υδροξυβενζοϊκού αιθυλεστέρα	E 215
Π-υδροξυβενζοϊκός προπυλεστέρας	E 217

Πηγή: Μπόσκου (53)

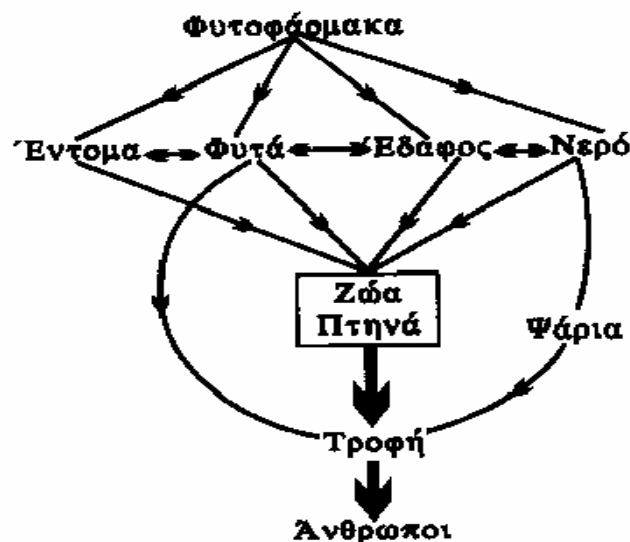
Η οιστρογονική δράση των parabens αναφέρθηκε για πρώτη φορά το 1998. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι μπορούν να συνδεθούν με τους οιστρογονικούς υποδοχείς της μήτρας σε τρωκτικά και με τους υποδοχείς των καρκινικών κυττάρων MCF-7 του μαστού στον άνθρωπο. Έχει επίσης βρεθεί ότι μπορούν να ρυθμίσουν την έκφραση του γονιδίου pS2 και του γονιδίου του υποδοχέα της προγεστερόνης στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. Η οιστρογονική τους δράση έχει φανεί και σε in vivo μελέτες, κυρίως σε τρωκτικά και ψάρια. Σε σεξουαλικά ανώριμους ποντικούς και αρουραίους, η χορήγηση των parabens συσχετίστηκε με αύξηση του βάρους της μήτρας (52). Ο αιθυλικός, προπυλικός και βουτυλικός εστέρας προκάλεσαν οιστρογονική απόκριση σε πέστροφες, όταν ενέθηκαν σε δόσεις 100-300 mg/kg ΣΒ. Επιπλέον, ο προπυλικός και βουτυλικός εστέρας έχει φανεί ότι μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα τεστοστερόνης και την ποιότητα του σπέρματος σε ποντικούς και αρουραίους. Η χορήγησή τους σε θηλυκούς αρουραίους συσχετίστηκε επίσης με μειωμένη κινητικότητα του σπέρματος στους αρσενικούς απογόνους (54). Γενικά, η οιστρογονική δράση των parabens αυξάνεται όσο αυξάνεται το μήκος και η διακλάδωση του αλκυλίου του εστέρα (52).

Φυτοφάρμακα

Η παρουσία παρασιτοκτόνων, εντομοκτόνων, μυκητοκτόνων και άλλων γεωργικών φαρμάκων στα τρόφιμα αποτελεί σήμερα ένα μεγάλο διεθνές πρόβλημα. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ο Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας (WHO, FAO) έχουν μια ειδική επιτροπή για τα υπολείμματα των

εντομοκτόνων, η οποία έχει εκδώσει πίνακες κατά καιρούς με τις ανεκτές συγκεντρώσεις ενός μεγάλου αριθμού τέτοιων ενώσεων στα τρόφιμα (53).

Ο τρόπος με τον οποίο τα φυτοφάρμακα μπαίνουν στην τροφή του ανθρώπου δίνεται στο παρακάτω σχήμα:



Σχήμα 7. Ο τρόπος εισόδου των φυτοφαρμάκων στην τροφική αλυσίδα

Μία κατηγορία φυτοφαρμάκων είναι οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες (π.χ. DDT). Οι ουσίες αυτές έχουν την ιδιότητα να συσσωρεύονται στο περιβάλλον, τα ζώα και τους ανθρώπινους ιστούς. Αυτό είναι αποτέλεσμα του μεγάλου χρόνου ημιζωής τους, του ανεπαρκούς μεταβολισμού τους και της υψηλής διαλυτότητάς τους στα λίπη, η οποία οδηγεί σε μακρόχρονη συσσώρευσή τους στον λιπώδη ιστό. Ωστόσο, από τότε που απαγορεύθηκε η χρήση του DDT (τη δεκαετία του '70 στις ΗΠΑ και την Ελλάδα), η επιβάρυνση του πληθυσμού από το DDT και τους μεταβολίτες του έχει μειωθεί με την πάροδο των χρόνων (55).

Το DDT (2,2-δισ(ρ-χλωροφαινυλ)-1,1,1-τριχλωροαιθάνιο) έχει 6 χημικά ανάλογα: ο,ρ'-DDT, ο,ρ'-DDD, ο,ρ'-DDE, ρ,ρ'-DDT, ρ,ρ'-DDD και ρ,ρ'-DDE. Από τις παραπάνω ενώσεις, μόνο οι ο,ρ' μορφές έχουν επιδείξει οιστρογονική δράση, ενώ οι ρ,ρ' μορφές φαίνεται πως είναι σχετικά αδρανείς

(34,56). Οιστρογονική δράση έχει διαπιστωθεί και για αρκετές άλλες οργανοχλωριωμένες ενώσεις όπως η ενδοσουλφάνη, η τοξαφαίνη, το Dieldrin, και οι p,p'-μεθοξυχλωριωμένες ενώσεις. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι ουσίες αυτές μπορούν να επάγουν τον πολλαπλασιασμό των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων MCF-7 του μαστού (56).

Ο Winter, βασισμένος σε μία μελέτη του FDA, έχει εκτιμήσει τη συνολική, μέσω της τροφής, πρόσληψη οιστρογονικών φυτοφαρμάκων για διάφορες ηλικιακές ομάδες (56). Τα αποτελέσματα φαίνονται στον πίνακα 6. Για παράδειγμα, σε άτομα ηλικίας 14-16 ετών η συνολική έκθεση εκτιμήθηκε στα 0,0416 $\mu\text{g/kg/ημέρα}$, δηλαδή 2,5 $\mu\text{g/ημέρα}$ περίπου.

Πίνακας 9. Εκτιμώμενη πρόσληψη οιστρογονικών φυτοφαρμάκων μέσω της τροφής

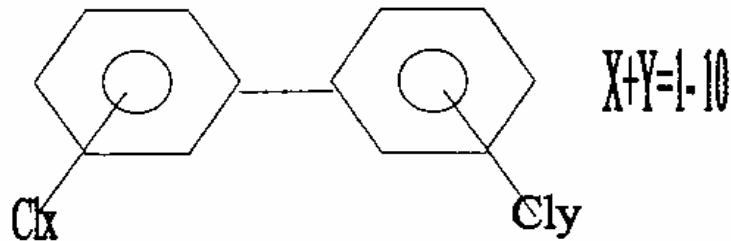
Φυτοφάρμακο	<u>Εκτιμώμενη έκθεση ($\mu\text{g/kg/ημέρα}$)</u>		
	6-11 ετών	14-16 ετών	60-65 ετών
DDT	0,077	0,026	0,0103
Dieldrin	0,0014	0,0016	0,0016
Ενδοσουλφάνη	0,0274	0,0135	0,021
p,p'-μεθοξυχλωριωμένες ενώσεις	0,0005	0,0005	0,0001

Πηγή: Safe (56)

Πολυχλωριωμένα διφαινύλια (PCBs)

Οι ουσίες αυτές αποτελούν μαζί με τα ανάλογα του DDT τις συχνότερα απαντώμενες μορφές ξενοοιστρογόνων στο περιβάλλον (57). Τα PCBs αντιπροσωπεύουν μία μεγάλη τάξη οργανοχλωριωμένων ενώσεων η οποία περιλαμβάνει 209 διαφορετικά ομοειδή. Οι ενώσεις αυτές βρίσκουν χρήση σε πολλές βιομηχανίες, όπως στη βιομηχανία παραγωγής ηλεκτρικών ειδών, όπου χρησιμοποιούνται σαν διηλεκτρικά υγρά σε μετασχηματιστές και πυκνωτές. Παρόλο που η παραγωγή των PCBs έχει σταματήσει στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες από τα τέλη της δεκαετίας του '70, μεγάλες ποσότητες τους βρίσκονται ακόμη σε ηλεκτρικές συσκευές εν χρήσει. Η εσφαλμένη απαλλαγή των συσκευών αυτών σαν κοινά απορρίμματα έχει

οδηγήσει στη συσσώρευσή των PCBs στο οικοσύστημα και στην είσοδό τους στην τροφική αλυσίδα (53, 58, 59).



Σχήμα 8. Γενική δομή των PCBs

Τα PCBs απορροφώνται εύκολα από το γαστρεντερικό σωλήνα των θηλαστικών και εξαιτίας της λιποδιαλυτότητάς τους έχουν την τάση να συσσωρεύονται στο λιπώδη ιστό. Ο ρυθμός βιομετατροπής τους μειώνεται όσο αυξάνεται ο αριθμός των ατόμων Cl στον πυρήνα διφαινυλίου· μεταβάλλεται επίσης ανάλογα με τη θέση των ατόμων Cl και το είδος του οργανισμού που μελετάται. Για παράδειγμα, ο χρόνος ημιζωής του ομοειδούς 136 είναι 6 ημέρες στις μαϊμούδες και μόλις 1 ημέρα στους σκύλους και τους αρουραίους. Από την άλλη, το ομοειδές 153, το οποίο έχει 6 άτομα Cl όπως και το 136, έχει χρόνο ημιζωής 8 ημέρες στους σκύλους, αλλά οι μαϊμούδες και οι αρουραίοι φαίνεται να μη μπορούν να απομακρύνουν το 50% της χορηγούμενης δόσης κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ζωής τους. Ο Wolff και συν., σε μία μελέτη στο Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης, βρήκαν ότι ο χρόνος ημιζωής για τα ολικά PCBs ήταν 37 έτη σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού ενώ δεν κατάφεραν να προσδιορίσουν τον αντίστοιχο χρόνο στις γυναίκες-μάρτυρες. Είναι επομένως σαφές ότι πρόκειται για ανθεκτικές ουσίες που μπορούν να παραμείνουν στο ανθρώπινο σώμα για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα (58).

Οι Ecobichon και Comeau μελέτησαν τη δράση των PCB στη μήτρα θηλυκών αρουραίων και διαπίστωσαν ότι ορισμένα ομοειδή παρουσιάζουν οιστρογονική δράση (56). Μελέτες στο ίδιο εργαστήριο έδειξαν, ωστόσο, ότι

αρκετά εμπορικά μίγματα PCBs δεν αυξάνουν σημαντικά την έκκριση της προκαθεψίνης D (μίας πρωτεΐνης ρυθμιζόμενης από τα οιστρογόνα) σε καρκινικά κύτταρα μαστού. Αρκετά υδροξυλιωμένα παράγωγα των PCBs φαίνεται πως επίσης μπορούν να συνδεθούν στους οιστρογονικούς υποδοχείς.

Ουσίες που μεταναστεύουν από τα υλικά συσκευασίας

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν η οκτυλφαινόλη (OP), η βισφαινόλη A (BPA) και η βισφαινόλη F (BPF). Η οκτυλφαινόλη μπορεί να περιέχεται στα τρόφιμα ως προϊόν αποσύνθεσης υλικών που χρησιμοποιούνται στις πλαστικές συσκευασίες των τροφίμων. Η βισφαινόλη A είναι διφαινυλαλκάνιο που χρησιμοποιείται στην κατασκευή υλικών πολυκαρβονιδίου (μπουκάλια μπιμπερό) ή ως εποξική κόλλα σε κονσέρβες. Η βισφαινόλη F είναι δομικό ανάλογο της βισφαινόλης A που χρησιμοποιείται σε περιορισμένες ποσότητες σε ειδικές εποξικές επικαλύψεις. Υπολείμμάτα της έχουν επίσης ανιχνευθεί σε ορισμένα τρόφιμα (60).

Η οιστρογονική δράση των ουσιών αυτών έχει φανεί σε αρκετές *in vitro* μελέτες. Μία εξ αυτών έδειξε ότι η βισφαινόλη A μπορεί να επάγει τη σύνθεση του DNA και τον πολλαπλασιασμό των οιστρογόνο-εξαρτώμενων καρκινικών κυττάρων του μαστού (61). Μία άλλη μελέτη συνέκρινε την οιστρογονική δράση των 3 ουσιών με τη δράση της γενιστεΐνης σε μία καλλιέργεια καρκινικών κυττάρων MCF-7. Η γενιστεΐνη παρουσίασε την ισχυρότερη δράση, ακολουθούμενη από την οκτυλφαινόλη, τη βισφαινόλη F και τη βισφαινόλη A. Όλες οι οιστρογονικές ουσίες ανταγωνίστηκαν τη 17β-οιστραδιόλη για τη σύνδεση στους υποδοχείς και οι επιδράσεις τους αναστέλλονταν παρουσία της ταμοξιφαίνης (60).

1. ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΙΚΕΣ ΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΞΕΝΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι οι συνθετικές οιστρογονικές ουσίες είναι λιγότερο δραστικές από τα φυτοοιστρογόνα και 10^4 έως 10^6 φορές πιο ασθενείς από τη 17β-οιστραδιόλη. Η σχετική οιστρογονική ισχύς των ουσιών

αυτών ίσως να είναι μικρότερη σε *in vivo* συστήματα, εξαιτίας του μεταβολισμού και άλλων φαρμακοκινητικών παραγόντων (56).

Οι προσλαμβανόμενες ποσότητες φυτοοιστρογόνων ή περιβαλλοντικών οιστρογόνων που επιφέρουν τις ίδιες βιοχημικές/τοξικές αντιδράσεις μπορούν να εκτιμηθούν με τη χρησιμοποίηση ενός παράγοντα ισοδυναμίας, του αριθμού ισοδυνάμων οιστρογόνου (EQs). Ο αριθμός ισοδυνάμων οιστρογόνου ενός μίγματος ουσιών ισούται με το άθροισμα της συγκέντρωσης των οιστρογονικών ουσιών (EC_i) επί τη δραστηκότητά τους (EP_i) σε σχέση με μια προσδιορισμένη ουσία, όπως η 17β-οιστραδιόλη (56). Δηλαδή, ο συνολικός αριθμός EQs σε ένα μίγμα είναι:

$$EQ = \sum ([EC_i] \times EP_i)$$

Τα φυτοοιστρογόνα, ως φυσικά συστατικά της ανθρώπινης δίαιτας, προσλαμβάνονται σε πολύ μεγαλύτερες ποσότητες σε σχέση με τα γνωστά περιβαλλοντικά οιστρογόνα που περιέχονται στα τρόφιμα. Σε μία μελέτη, η μέση πρόσληψη φυτοοιστρογόνων εκτιμήθηκε στα 1020 και 1070 mg ημερησίως (το χειμώνα και το καλοκαίρι, αντίστοιχα). Η έκθεση σε περιβαλλοντικά οιστρογόνα είναι κατά πολύ μικρότερη, για παράδειγμα, η πρόσληψη φυτοφαρμάκων έχει εκτιμηθεί από τον Winter στα 2,5 μg/ημέρα για την ηλικιακή ομάδα 14-16 ετών (56, 57).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι ο αριθμός EQs των προσλαμβανόμενων φυτοοιστρογόνων είναι αρκετά μεγαλύτερος από τον αριθμό EQs των συνθετικών οιστρογονικών ουσιών, γεγονός που υποδεικνύει ότι τα περιβαλλοντικά οιστρογόνα έχουν πολύ μικρή πιθανότητα να επιφέρουν ανεπιθύμητες ενδοκρινικές αντιδράσεις στον άνθρωπο. Τα φυτοοιστρογόνα είναι συνεπώς οι κύριες ουσίες που μπορούν να επιδράσουν στις ενδοκρινικές λειτουργίες που σχετίζονται με τα ενδογενή οιστρογόνα.

2. ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΑ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗ ΥΓΕΙΑ

Το επιστημονικό ενδιαφέρον για τις πιθανές αρνητικές επιδράσεις των ξενοοιστρογόνων στην ανθρώπινη υγεία ξεκίνησε με τη δημοσίευση κάποιων αναφορών στις αρχές της δεκαετίας του '90. Ο Colborn και συν., σε μία ανασκόπηση σχετικά με τις επιδράσεις των περιβαλλοντικών ρυπαντών στους πληθυσμούς των άγριων ζώων, συσχέτισαν την έκθεση σε οργανοχλωριωμένες ενώσεις με αναπαραγωγικά προβλήματα σε πουλιά και ψάρια. Υψηλά επίπεδα PCBs, 2,3,7,8-τετραχλωροδιβενζο-p-διοξίνης (TCDD), DDT και άλλων οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων έχουν συσχετιστεί με ανεπάρκεια αναπαραγωγής σε ορισμένους πληθυσμούς άγριων ζώων των ΗΠΑ.

Μελέτες σχετικά με την ποιότητα του ανθρώπινου σπέρματος δείχνουν ότι από το 1940 έως το 1990 έχει σημειωθεί σημαντική μείωση στη μέση συγκέντρωση σπερματοζωαρίων (από 113×10^6 /ml σε 66×10^6 /ml). Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί αύξηση της επίπτωσης και άλλων διαταραχών του ανδρικού αναπαραγωγικού συστήματος, όπως ο καρκίνος των όρχεων, ο υποσπαδίας και η κρυπορχία. Σύμφωνα με κάποιους επιστήμονες, η αυξημένη επίπτωση των ανωμαλιών αυτών ίσως να σχετίζεται με αυξημένη έκθεση σε περιβαλλοντικά οιστρογόνα κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Δύο μελέτες που δημοσιεύτηκαν το 1992 ανέφεραν ότι ασθενείς με καρκίνο του μαστού είχαν υψηλότερα επίπεδα PCBs ή DDE σε σχέση με υγιείς γυναίκες. Διαμορφώθηκε έτσι η υπόθεση ότι τα ξενοοιστρογόνα ίσως να αποτελούν αιτιολογικούς παράγοντες στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Οι παραπάνω υποθέσεις έδωσαν το ερέθισμα να μελετηθούν διεξοδικότερα οι επιδράσεις των περιβαλλοντικών οιστρογόνων στην ανθρώπινη υγεία (62).

2.1. ΞΕΝΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο πιθανός ρόλος των ξενοοιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού έχει αποτελέσει το αντικείμενο πολλών μελετών. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες συνέκριναν τα επίπεδα των ολικών PCBs και/ή DDE στο λιπώδη ιστό ή τον ορό του αίματος ασθενών με καρκίνο του μαστού και υγιών γυναικών. Επιπλέον, έχουν γίνει συγκρίσεις σε σχέση με συγκεκριμένα ομοειδή PCB και

οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα. Αυτού του τύπου οι μελέτες είναι δυνατές χάρη στην αυξημένη ευαισθησία των αναλυτικών μεθόδων για τη μέτρηση των επιπέδων των οργανοχλωριωμένων ενώσεων στα βιολογικά δείγματα. Δυστυχώς, η έκθεση στις υπόλοιπες συνθετικές οιστρογονικές ουσίες είναι πιο δύσκολο να μετρηθεί. Έτσι, το ενδιαφέρον της έρευνας έχει εστιαστεί στις οργανοχλωριωμένες ενώσεις (62).

Μία πιλοτική μελέτη του Falck και συν. έδειξε ότι σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού (n=20), οι συγκεντρώσεις DDT, DDE και PCBs στο λιπώδη ιστό του μαστού ήταν 50% υψηλότερες σε σχέση με γυναίκες με καλοήγη νόσο του αδένα (n=20) (63). Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα του Wolff και συν. σε μία μικρή ομάδα γυναικών στη Νέα Υόρκη (62). Αντίθετα, τα αποτελέσματα ενός μεγάλου αριθμού μελετών από διάφορες χώρες δείχνουν ότι, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, τα επίπεδα DDE και ολικών PCBs δεν είναι σημαντικά υψηλότερα σε σχέση με τις γυναίκες-μάρτυρες (64, 65, 55, 58, 56, 62). Πολλές από αυτές τις μελέτες περιλάμβαναν μεγάλο αριθμό ασθενών. Η ασυμφωνία των αποτελεσμάτων μεταξύ των μελετών μπορεί να αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες: Τα ξενοοιστρογόνα μπορούν να αλληλεπιδράσουν με διαιτητικούς, ενδοκρινικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι δεν μετρώνται συστηματικά κατά την πορεία των μελετών. Η γενετική προδιάθεση αποτελεί επίσης έναν παράγοντα που μπορεί να επηρεάσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού και να συντελέσει στη διαφοροποίηση των αποτελεσμάτων. Επιπλέον, η πιθανή συσχέτιση των οργανοχλωριωμένων ενώσεων με τον καρκίνο του μαστού δεν μπορεί να μελετηθεί αποκλειστικά σε σχέση με τα επίπεδα μεμονωμένων ενώσεων, αλλά πρέπει να ληφθούν υπόψη και οι ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ουσιών (66).

Αρκετές ομάδες ερευνητών έχουν επίσης συγκρίνει τα επίπεδα συγκεκριμένων ομοειδών PCB και οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού και υγιών γυναικών. Η προσέγγιση αυτή βασίζεται στη λογική ότι τα διάφορα φυτοφάρμακα και ομοειδή PCB εκδηλώνουν διαφορετική δράση το καθένα. Μελέτες τέτοιου είδους είναι δυνατόν να πραγματοποιηθούν, αφού οι διαθέσιμες αναλυτικές τεχνικές

μπορούν να διαχωρίσουν και να ποσοτικοποιήσουν τα επίπεδα των ουσιών αυτών. Δυστυχώς, η άμεση σύγκριση των αποτελεσμάτων κάποιων μελετών δεν είναι δυνατή, γιατί μετρώνται διαφορετικά ομοειδή (62). Σε μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων στη Δανία, τα επίπεδα Dieldrin ήταν υψηλότερα στις γυναίκες με καρκίνο σε σχέση με τις υγιείς γυναίκες και ο χρόνος επιβίωσης των ασθενών μειωνόταν όσο αυξάνονταν τα επίπεδα Dieldrin στον ορό (67). Αντιθέτως, μία άλλη μελέτη σε γυναίκες της Νορβηγίας δεν έδειξε αυξημένες συγκεντρώσεις Dieldrin σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Αυξημένα επίπεδα Dieldrin ή άλλων οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού δεν παρατηρήθηκαν σε άλλες μελέτες (62). Η Aronson και συν. ανέφεραν αυξημένα επίπεδα 2,3',4,4',5-πενταχλωροδιφαινυλίου (PCB 118) και 2,3,3',4,4'-πενταχλωροδιφαινυλίου (PCB 105) σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού, στο Οντάριο του Καναδά (68). Μία άλλη μελέτη στις ΗΠΑ έδειξε αυξημένα επίπεδα των ομοειδών 180 και 183 σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού. Φάνηκε επίσης ότι κάποια ομοειδή, όπως το PCB 156, σχετίζονται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης της νόσου (58). Οι περισσότερες άλλες μελέτες στη Βόρειο Αμερική και την Ευρώπη δεν έχουν διαπιστώσει τις παραπάνω συσχετίσεις για τα PCB 118, 105, 180 και 183 (62).

Για να ερμηνεύσουν τις πιθανές επιδράσεις των διαφόρων ομοειδών PCBs στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ο Wolff και συν. έχουν προτείνει την κατηγοριοποίησή τους (58). Το ομοειδές 156 ανήκει στην κατηγορία 2, η οποία περιλαμβάνει ενώσεις με αντι-οιστρογονική δράση. Οι ουσίες αυτές φαίνεται ότι μπορούν να αντισταθμίσουν τις επιδράσεις των οιστρογόνων και να δράσουν προστατευτικά απέναντι στον καρκίνο του μαστού. Από την άλλη πλευρά, τα ομοειδή PCB 180 και 183 υπάγονται στην κατηγορία 3, των επαγωγών των πρωτεϊνών CYP1A και CYP2B. Ο τρόπος με τον οποίο οι ουσίες αυτές μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένος. Κάποιοι επιστήμονες έχουν υποστηρίξει ότι η επαγωγή της έκφρασης του γονιδίου CYP1A1 θα μπορούσε να έχει προστατευτική επίδραση. Δύο επιδημιολογικές μελέτες, ωστόσο, έχουν δείξει ότι ο πολυμορφισμός του γονιδίου CYP1A1 πιθανόν να

αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα σε ορισμένες καπνίστριες.

2.2. ΞΕΝΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΩΝ ΟΡΧΕΩΝ

Πολύ λίγοι επιστήμονες έχουν μελετήσει τον πιθανό ρόλο των ξενοοιστρογόνων στον καρκίνο των όρχεων.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μία πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στη Σουηδία (71). Ο Hardell και συν. εξέτασαν τα επίπεδα 38 ομοειδών PCBs και ορισμένων οργανοχλωριωμένων φυτοφαρμάκων σε ασθενείς με καρκίνο των όρχεων και τις μητέρες τους. Τα επίπεδα αυτά συγκρίθηκαν στη συνέχεια με τα επίπεδα υγιών ανδρών (ίδιας ηλικίας με τους ασθενείς) και των μητέρων τους. Τα φυτοφάρμακα που εξετάστηκαν ήταν το p,p'-DDE, το εξαχλωροβενζένιο (HCB) και τα chlordanes. Στους άνδρες με καρκίνο, μόνο η συγκέντρωση του cis-nonachlordane ήταν σημαντικά υψηλότερη σε σχέση με τους μάρτυρες. Τα επίπεδα των περισσότερων άλλων φυτοφαρμάκων ήταν ελαφρώς υψηλότερα στους ασθενείς. Από την άλλη πλευρά, οι μητέρες των ασθενών είχαν σημαντικά υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικών PCBs, HCB, trans- και cis-nonachlordane και ολικών chlordanes σε σχέση με τις μητέρες των μαρτύρων. Αντιθέτως, δεν φάνηκαν σημαντικές διαφορές σε σχέση με το p,p'-DDE. Λόγω του μεγάλου χρόνου ημιζωής των παραπάνω χημικών, οι αυξημένες συγκεντρώσεις τους στις μητέρες των ασθενών θεωρείται ότι αντανakλούν αυξημένη έκθεση των ασθενών στις ουσίες αυτές κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής. Η έκθεση των ασθενών και των μαρτύρων στα PCBs έγινε στις αρχές της δεκαετίας του '70, όταν τα επίπεδα των ουσιών αυτών στο περιβάλλον ήταν υψηλά (69). Εάν τα PCBs έχουν πράγματι ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου των όρχεων, η επίπτωση της νόσου θα πρέπει να αρχίσει να μειώνεται σε πολλές χώρες, δεδομένου ότι η παραγωγή τους έχει σταματήσει από τη δεκαετία του '70 και τα επίπεδά τους στο περιβάλλον και τους ανθρώπους έχουν αρχίσει να μειώνονται.

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιστημονική έρευνα για τη σχέση ξενοοιστρογόνων και καρκίνου έχει επικεντρωθεί στις οργανοχλωριωμένες ενώσεις (PCBs και οργανοχλωριωμένα φυτοφάρμακα). Τα επίπεδα των υπόλοιπων ξενοοιστρογόνων είναι πιο δύσκολο να μετρηθούν στα βιολογικά δείγματα.

Αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει το ρόλο των οργανοχλωριωμένων ενώσεων στον καρκίνο του μαστού. Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η έκθεση στις ενώσεις αυτές σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού.

Λιγότερα δεδομένα υπάρχουν για το ρόλο των ξενοοιστρογόνων σε άλλες μορφές καρκίνου. Κάποια αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι η έκθεση σε οργανοχλωριωμένες ενώσεις κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ζωής σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση καρκίνου των όρχεων. Πρόκειται, ωστόσο, για στοιχεία προερχόμενα από μία μεμονωμένη μελέτη· χρειάζεται, επομένως, περισσότερη έρευνα για να διερευνηθεί καλύτερα η πιθανότητα μίας τέτοιας σχέσης.

Χρειάζεται να γίνουν μελέτες ώστε να διερευνηθεί ο πιθανός ρόλος των ξενοοιστρογόνων και σε άλλες οιστρογόνο-εξαρτώμενες μορφές καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος του ενδομητρίου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Gruber CJ, et al. Production and actions of estrogens. N Engl J Med. 2002;346:340-350.
2. Miller WR. Biological rationale for endocrine therapy in breast cancer. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 2004;18:1-32.
3. Junqueira LC, Carneiro J, Kelley RO. Βασική Ιστολογία (τόμος β'). Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 1992.
4. Nikov GN, Hopkins NE, Boue S, Alworth WL. Interactions of dietary estrogens with human estrogen receptors and the effect on estrogen receptor-estrogen response element complex formation. Environ Health Perspect. 2000;108:867-872.
5. Vander A, Sherman J, Luciano D, Τσακόπουλος Μ. Φυσιολογία του ανθρώπου (τόμος ΙΙ). Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2001.
6. Vander A, Sherman J, Luciano D, Τσακόπουλος Μ. Φυσιολογία του ανθρώπου (τόμος Ι). Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 2001.
7. Piersen CE. Phytoestrogens in botanical dietary supplements: implications for cancer. Integrative Cancer Therapies. 2003;2:120-138.
8. Setchell KDR. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology and implications for human health of soy isoflavones. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1333S-46S.
9. Δάβαρης Π και μέλη ΔΕΠ Παθολογικής Ανατομικής. Ειδική Παθολογική Ανατομική (τόμος β'). Αθήνα, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδη, 1994.
10. Henderson BE, Feigelson HS. Hormonal carcinogenesis. Carcinogenesis. 2000;21:427-433.
11. Peterson TG, et al. Metabolism of the isoflavones genistein and biochanin A in human breast cancer cell lines. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1505S-11S.
12. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk. Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention. 2002;11:1531-1543.
13. Brueggemeier RW. Aromatase inhibitors: new endocrine treatment of breast cancer. Semin Peptid Med. 2004;22:31-43.

14. Chen LM, McGonigle KF, Berek JS. Endometrial cancer: recent developments in evaluation and treatment. *Oncology*. 1999;13:1665-1675.
15. Ho SM. Estrogen, progesterone and epithelial ovarian cancer. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1:73.
16. Gambacciani M, et al. Hormone replacement therapy and endometrial, ovarian and colorectal cancer. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;17:139-147.
17. Pienta KJ, Esper PS. Risk factors for prostate cancer. *Annals of Internal Medicine*. 1993;118:793-803.
18. Τριχόπουλος Δ, Καλαποθάκη Β, Πετρίδου Ε. Προληπτική Ιατρική και Δημόσια Υγεία. Β' Έκδοση. Αθήνα, Ζήτα Ιατρικές Εκδόσεις, 2001.
19. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res*. 2004;6:119-127.
20. Εθνικό συνταγολόγιο. Αθήνα, Εκδόσεις ΕΟΦ, 2000.
21. Bhathena SJ, Velasquez MT. Beneficial role of dietary phytoestrogens in obesity and diabetes. *Am J Clin Nutr*. 2002;76:1191-1201.
22. Ilich JZ, Kerstetter JE. Nutrition in bone health revisited: a story beyond calcium. *Journal of the American College of Nutrition*. 2000;19:715-737.
23. Mahan LK, Escott-Stump S. Krause's food, nutrition and diet therapy. 10th edition. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000.
24. Clarke DB, Lloyd AS. Dietary exposure estimates of isoflavones from the 1998 UK Total Diet Study. *Food Additives and Contaminants*. 2004;21:305-316.
25. Adlercreutz H. Phytoestrogens: epidemiology and a possible role in cancer protection. *Environ Health Perspect*. 1995;103(Suppl 7):103-112.
26. McCann SE, et al. Dietary lignan intakes and risk of pre- and postmenopausal breast cancer. *Int. J. Cancer*. 2004;111:440-443.
27. Σκουρολιάκου Μ. Μέταλλα-βιταμίνες και διατροφή. Αθήνα, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, 2004.
28. Χίου ΑΠ. Φυτικοχημεία και Βιοχημεία τροφίμων (σημειώσεις φροντιστηρίου). Αθήνα, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, 2003.
29. Duthie GG, Gardner PT, Kyle JAM. Plant polyphenols: are they the new magic bullet? *Proceedings of the Nutrition Society*. 2003;62:599-603.

30. Kruk I, et al. Scavenging of reactive oxygen species by the plant phenols genistein and oleuropein. *Luminescence*. 2005;20:81-89.
31. Potter SM, et al. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1375S-9S.
32. Keck AS, Finley JW. Cruciferous vegetables: cancer protective mechanisms of glucosinolate hydrolysis products and selenium. *Integrative Cancer Therapies*. 2004;3:5-12.
33. Anthony MS, Clarkson TB, Williams JK. Effects of soy isoflavones on atherosclerosis: potential mechanisms. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1390S-3S.
34. Fang H, et al. Study of 202 natural, synthetic and environmental chemicals for binding to the androgen receptor. *Chem. Res. Toxicol*. 2003;16:1338-1358.
35. Woods MN, Senie R, Kronenberg F. Effect of a dietary soy bar on menopausal symptoms [abstract]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1531S-3S.
36. Murkies AL, et al. Postmenopausal hot flushes decreased by dietary flour supplementation: effects of soy and wheat [abstract]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1531S-3S.
37. Harding C, et al. Dietary soy supplementation is estrogenic in menopausal women [abstract]. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1531S-3S.
38. Wu AH, et al. Soy intake and risk of breast cancer in Asians and Asian Americans. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1437S-43S.
39. Kennedy AR. The Bowman-Birk inhibitor from soybeans as an anticarcinogenic agent. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1406S-12S.
40. Lamartiniere CA, Zhang JX, Cotroneo MS. Genistein studies in rats: potential for breast cancer prevention and reproductive and developmental toxicity. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1400S-5S.
41. Kim H, Peterson TG, Barnes S. Mechanisms of action of the soy isoflavone genistein: emerging role for its effects via transforming growth factor β signaling pathways. *Am J Clin Nutr*. 1998;68(Suppl):1418S-25S.
42. Duncan AM, Phipps WR, Kurzer MS. Phyto-estrogens. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2003;17:253-271.
43. Kurzer MS. Phytoestrogen supplement use by women. *The American Society for Nutritional Sciences J. Nutr*. 2003;133(Suppl):1983S-1986S.

44. Dalu A, Haskell J, Lamartiniere CA. Dietary genistein inhibits protein tyrosine phosphorylation in the dorsolateral prostate of the rat [abstract]. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1524S-30S.
45. Schleicher R, et al. Genistein inhibition of prostate cancer cell growth and metastasis in vivo [abstract]. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1524S-30S.
46. Hempstock J, Kavanagh JP, George NJR. Growth inhibition of human prostatic cell lines by phytoestrogens [abstract]. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1524S-30S.
47. Thiagarajan DG, Bennink MR, Bourquin LD, Kavas FA. Prevention of precancerous colonic lesions in rats by soy flakes, soy flour, genistein and calcium. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1394S-9S.
48. Gallaher DD, et al. Soy protein isolates and genistein: effects on initiation, promotion and progression of colon cancer [abstract]. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1524S-30S.
49. Bourquin LD, Bennink MR. Differential effects of genistein and daidzein on growth of human colon cancer cell lines [abstract]. Am J Clin Nutr. 1998;68(Suppl):1524S-30S.
50. Barnes S. Phyto-oestrogens and osteoporosis: what is a safe dose? [abstract]. Br J Nutr. 2003;89(Suppl):S101-8.
51. Dimitrakakis C, et al. Phytoestrogen supplementation: a case report of male breast cancer [abstract]. European Journal of Cancer Prevention. 2004;13:481-484.
52. Darbre PD, et al. Concentrations of parabens in human breast tumours. Journal of Applied Toxicology. 2004;24:5-13.
53. Μπόσκου Δ. Χημεία Τροφίμων. Ε' Έκδοση. Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Γαρταγάνη, 2004.
54. Bjerregaard P, et al. Estrogenic effect of propylparaben (propylhydroxybenzoate) in rainbow trout *Oncorhynchus myciss* after exposure via food and water. Comparative Biochemistry and Physiology. 2003;136:309-317.
55. Bagga D, et al. Organochlorine pesticide content of breast adipose tissue from women with breast cancer and control subjects. Journal of the National Cancer Institute. 2000;92:750-753.
56. Safe S. Environmental and dietary estrogens and human health: is there a problem? Environ Health Perspect. 1995;103:346-351.
57. Degen GH, Bolt HM. Endocrine disruptors: update on xenoestrogens. Int Arch Occup Environ Health. 2000;73:433-441.

58. Holford TR, et al. Joint effects of nine polychlorinated biphenyl (PCB) congeners on breast cancer risk. *International Journal of Epidemiology*. 2000;29:975-982.
59. Σκουρολιάκου Μ. Σημειώσεις Τοξικολογίας. Αθήνα, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, 2002.
60. Stroheker T, et al. Steroid activities comparison of natural and food wrap compounds in human breast cancer cell lines. *Food and Chemical Toxicology*. 2004;42:887-897.
61. Yu ZL, et al. The effects of three plastic additives on the proliferation of MCF-7 cell [abstract]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*. 2003;37:150-3.
62. Safe S. Endocrine disruptors and human health: is there a problem. *Toxicology*. 2004;205:3-10.
63. Falck F, et al. Pesticides and polychlorinated biphenyl residues in human breast lipids and their relation to breast cancer [abstract]. *Archives of Environmental Health*. 1992;47:143-146.
64. Helzlsouer KJ, et al. Serum concentrations of organochlorine compounds and the subsequent development of breast cancer [abstract]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 1999;8:525-532.
65. Dorgan JF, et al. Serum organochlorine pesticides and PCBs and breast cancer risk: results from a prospective analysis (USA). *Cancer Causes and Control*. 1999;10:1-11.
66. Ibarluzea JM, et al. Breast cancer risk and the combined effect of environmental estrogens. *Cancer Causes and Control*. 2004;15:591-600.
67. Hoyer AP, et al. Organochlorine exposure and breast cancer survival. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2000;53:323-330.
68. Aronson KJ, et al. Breast adipose tissue concentrations of polychlorinated biphenyls and other organochlorines and breast cancer risk [abstract]. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000;9:55-63.
69. Safe S. Clinical correlates of environmental endocrine disruptors. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2005;16:139-144.
70. Sharpe RM. The 'oestrogen hypothesis'-where do we stand now? *International Journal of Andrology*. 2003;26:2-15.
71. Hardell L, et al. Increased concentrations of polychlorinated biphenyls, hexachlorobenzene and chlordanes in mothers of men with testicular cancer. *Environ Health Perspect*. 2003;111:930-634.

