

Ανασκόπηση

Φυτοοιστρογόνα: εναλλακτική επιλογή για την ορμονική θεραπεία υποκατάστασης στην εμμηνόπαυση

Α. Καρκανάκη¹
 Ν. Πράπας¹
 Δ. Βαβίλης²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα φυτοοιστρογόνα είναι μη στεροειδείς, φυτικές ενώσεις, που είτε παρουσιάζουν οιστρογονική δράση ή μεταβολίζονται σε ουσίες με οιστρογονική δράση. Προτάθηκαν ως εναλλακτική επιλογή των οιστρογόνων για τη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης. Κάθε φυτοοιστρογόνο συνδέεται με τους υποδοχείς των οιστρογόνων, μέσω των οποίων διεγείρει ποικίλου βαθμού μεταγραφική δραστηριότητα. Γενικά, φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται, εκλεκτικά περισσότερο με τους β, παρά με τους α, υποδοχείς των οιστρογόνων. Οι πειραματικές μελέτες για τα φυτοοιστρογόνα εστίασαν στην πρόληψη και στη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, καθώς και στις επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων από τη νεογνική έως την ενήλικη ζωή, με αλληλοαντικρουόμενα αποτελέσματα, σε κάθε κατηγορία. Οι κλινικές μελέτες, που είναι λίγες, αφορούν κυρίως την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και την οστική πυκνότητα. Η ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης δεν είναι σαφής αλλά είναι έκδηλη η θετική επίδραση των οιστρογόνων στη διατήρηση και στην αύξηση της οστικής πυκνότητας. Προκειμένου τα φυτοοιστρογόνα να επισημοποιηθούν ως εναλλακτική θεραπεία των οιστρογόνων για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες υψηλού ειδικού βάρους.

Όροι ευρετηρίου: φυτοοιστρογόνα, θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης, εμμηνόπαυση, οιστρογόνα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

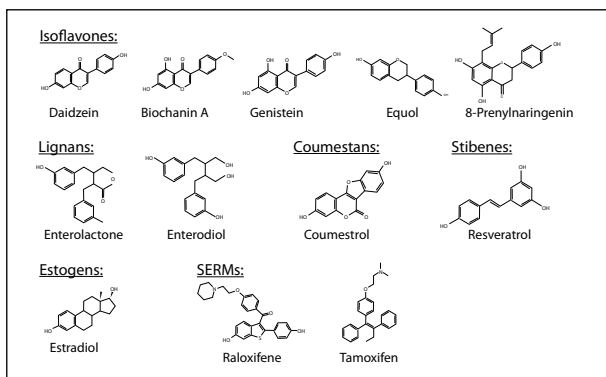
Η θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης ξεκίνησε, αρχικά, ως προσπάθεια για την ανακούφιση των ειδικών συμπτωμάτων (αγγειοκινητικά), που προκαλούνται από τις μεταβολές στην παραγωγή των οιστρογόνων, κατά την εμμηνόπαυση¹. Ωστόσο, όταν έγιναν γνωστές οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές της εμμηνόπαυσης στην υγεία των γυναικών, η ορμονική υποκατάσταση, εκτός από το συμπτωματικό, απέκτησε και προληπτικό χαρακτήρα. Η κλασική θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης περιλαμβάνει τη χορήγηση οιστρογόνων ή το συνδυασμό τους με προγεστερόνη.

Το 2002, ύστερα από μισό περίπου αιώνα χορήγησης θεραπείας υποκατάστασης, η κλινική μελέτη Women's Health Initiative² διακόπηκε υπό το φως της αποκάλυψης των τρεχόντων δεδομένων της, που έδειχναν ότι οι γυναίκες που λάμβαναν οιστρογόνα και προγεστερόνη παρουσίασαν αύξηση

¹ Δ' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ.

² Α' Μαιευτική και Γυναικολογική Κλινική Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Νοσοκομείο Παπαγεωργίου

Αλληλογραφία:
 Α. Καρκανάκη,
 Ιωαννίνων 30
 54639 Θεσσαλονίκη
 E-mail: artemisk@med.auth.gr
 Κατατέθηκε: 9/9/08
 Εγκρίθηκε: 9/12/08



Σχήμα 1. Δομική σύγκριση των πιο γνωστών φυτοοιστρογόνων, εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων με την 17β-οιστραδιόλη⁶⁶.

στα καρδιαγγειακά συμβάματα, καθώς, και στον καρκίνο του μαστού. Δύο χρόνια αργότερα, το 2004, δημοσιεύθηκαν τα αποτελέσματα της επιδημιολογικής μελέτης Million Women Study³, στην οποία βρέθηκε ελαφρά αυξημένος κίνδυνος καρκινογένεσης στο μαστό, στις γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία υποκατάστασης.

Οι μελέτες αυτές κατέστησαν τους ιατρούς επιφυλακτικότερους και τις γυναίκες από απρόθυμες έως αρνητικές, ως προς τη λήψη θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, με αποτέλεσμα τη, σχεδόν, κάθετη πτώση στη συνταγογράφηση των ορμονικών σκευασμάτων στις Η.Π.Α.⁴, κυρίως, αλλά και στις άλλες χώρες. Μέσα σε αυτό το κλίμα σκεπτικισμού, οι εναλλακτικές θεραπείες αντιμετωπίστηκαν με ιδιαίτερα θετική διάθεση. Τέτοιες εναλλακτικές θεραπείες αποτελούν ο βελονισμός, η ομοιοπαθητική, η χειροπρακτική, η αυτοσυγκέντρωση και, κυρίως, τα φυτοοιστρογόνα⁵.

ΤΙ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ;

Ο όρος φυτοοιστρογόνα είναι περιγραφικός και χρησιμοποιείται για μη στεροειδείς ενώσεις, οι οποίες είτε παρουσιάζουν οιστρογονική δραστηριότητα είτε μεταβολίζονται σε ουσίες με οιστρογονική δράση. Οι κύριες ομάδες φυτοοιστρογόνων είναι τέσσερις: οι ισοφλαβόνες, τα λινοειδή, οι κουμεστάνες και οι στυλβένες^{6,7}. Περιέχονται σε περισσότερα από 300 φυτά, και ιδιαίτερα στα λαχανικά. Τα φυτοοιστρογόνα έχουν δομική ομοιότητα με τη 17β-οιστραδιόλη (δακτύλιος φαινόλης) και συνδέονται με τους υποδοχείς E₁α και E₁β των οιστρογόνων⁸. Οι δομές των πιο γνωστών φυτοοιστρογόνων, εκλεκτικών τροποποιητών των οιστρογονικών υποδοχέων, καθώς και της 17β-οιστραδιόλης φαίνονται στο Σχήμα 1.

Υπάρχουν περισσότεροι από 1000 τύποι ισοφλαβονών. Περισσότερο μελετημένες είναι η γενιστεΐνη (genistein) και η δαοδξεΐνη (daidzein), οι οποίες διαθέ-

τουν την ισχυρότερη οιστρογονική δράση. Βρίσκονται σε λαχανικά, όπως η σόγια, τα ρεβίθια, το τριφύλλι, οι φακές και τα φασόλια⁹. Τα δευτερογενή προϊόντα της σόγιας (γάλα και αλεύρι) περιέχουν μικρότερες ποσότητες φυτοοιστρογόνων από τα πρωτογενή προϊόντα. Οι ισοφλαβόνες υπάρχουν στα φυτά, ως συζευγμένες γλυκοσίδες, που ονομάζονται γλυκόνες. Το υδατανθρακικό αυτό παράγωγο πρέπει να διασπαστεί στο έντερο, με τη δράση της εντερικής χλωρίδας, για να παραχθούν ενεργές ουσίες, οι αγλυκόνες.

Η βιοδιαθεσιμότητα των ισοφλαβονών εξαρτάται από τις ατομικές διαφοροποιήσεις στην εντερική χλωρίδα και στην εντερική απορρόφηση. Έχει βρεθεί διαφορά στο μεταβολισμό των φυτοοιστρογόνων ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες, με τις δεύτερες να τα μεταβολίζουν αποτελεσματικότερα¹⁰. Οι ισοφλαβόνες βρίσκονται στην ενεργή αποσυζευγμένη μορφή τους σε τροφές με σόγια που έχουν υποστεί ζύμωση. Οι τροφές αυτές συναντώνται συχνότερα στην Ασία, όπου η κατανάλωση προϊόντων σόγιας είναι ευρέως διαδεδομένη.

Τα λινοειδή, κυρίως η εντερολακτόνη και η εντεροδιόλη, είναι τα πιο κοινά φυτοοιστρογόνα στη δυτική διαίτα και βρίσκονται σε μεγάλες ποσότητες στο λιναρόσπορο, στις φακές και σε διάφορα φρούτα και λαχανικά⁹. Οι κουμεστάνες είναι ισχυροί ενεργοποιητές των οιστρογονικών υποδοχέων, αλλά δεν περιέχονται στο καθημερινό διαιτολόγιο. Περιέχονται κυρίως σε βλαπούς φυτών¹¹. Από τις στυλβένες, η πιο γνωστή είναι η ρεσβερατρόλη. Η προστατευτική της δράση εναντίον του καρκίνου του μαστού αποτελεί αντικείμενο έρευνας¹².

ΠΩΣ ΔΡΟΥΝ ΤΑ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ;

Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν να συνδεθούν με τους οιστρογονικούς υποδοχείς α και β (E₁α και E₁β αντίστοιχα), με τον ίδιο τρόπο που συνδέονται και οι εκλεκτικοί τροποποιητές των υποδοχέων των οιστρογόνων (SERMs)^{13,14}. Η χημική τους συγγένεια με τους υποδοχείς E₁α και E₁β μπορεί να είναι δοσοεξαρτώμενη αλλά είναι μικρότερη από εκείνη των οιστρογόνων¹⁵. Βέβαια, ορισμένα φυτοοιστρογόνα δείχνουν μεγαλύτερη συγγένεια για τους E₁β υποδοχείς από ό,τι τα οιστρογόνα, γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι ασκούν τη δράση τους μέσω διαφορετικών οδών⁸.

Κάθε φυτοοιστρογόνο παρουσιάζει διαφορετική οιστρογονική ισχύ. Για παράδειγμα, στην ομάδα των φλαβονοειδών, η γενιστεΐνη είναι ισχυρότερη από τη βιοχανίνη Α, η οποία είναι ισχυρότερη από τη δαοδξεΐνη¹⁶. Ο Kuiper και οι συνεργάτες του¹⁷ έδειξαν ότι η ένταση της διέγερσης της μεταγραφικής δραστηριότητας από τον υποδοχέα ποικίλει και εξαρτάται από την οιστρογονική ισχύ του φυτοοιστρογόνου, που είναι συνδεδεμένο. Επίσης, τα φυτοοιστρογόνα, καθώς και

τα συνθετικά οιστρογόνα παρουσιάζουν διαφορετικό βαθμό συγγένειας για καθεμία από τις δυο ισομορφές του οιστρογονικού υποδοχέα¹⁸. Γενικά, φαίνεται ότι τα φυτοοιστρογόνα συνδέονται, κατά προτίμηση, με τους ERβ παρά με τους ERα.

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν περιορισμένη τροποποιητική ικανότητα των υποδοχέων των οιστρογόνων. Μελέτες έχουν δείξει ότι οι ισοφλαβόνες έχουν αγωνιστική και ανταγωνιστική δράση αλλά είναι ισχυροί ERβ και ήπιοι ERα αγωνιστές¹⁹. Η δομική δομή των ισοφλαβονών, με το φαινολικό δακτύλιο, είναι παρόμοια με της 17β-οιστραδιόλης. Η ομοιότητα επιτρέπει στις ισοφλαβόνες να συνδέονται στον οιστρογονικό υποδοχέα, υποκαθιστώντας, ουσιαστικά, τη 17β-οιστραδιόλη. Η δράση τους αυτή μπορεί να ερμηνεύσει τον τρόπο με τον οποίο τα φυτοοιστρογόνα δρουν προστατευτικά έναντι του καρκίνου του μαστού, αφού οι ERβ εμποδίζουν την ανάπτυξη του κυττάρων του μαστού, ενώ οι ERα την προωθούν²⁰. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό εάν οι ισοφλαβόνες συνδέονται στον οιστρογονικό υποδοχέα συναγωνιστικά στην κύρια θέση σύνδεσης των οιστρογόνων, ή εάν έχουν διαφορετική θέση σύνδεσης²¹. Εξάλλου, έχει βρεθεί ότι η γενιστεΐνη συνδέεται στην ενεργή θέση σύνδεσης των οιστρογόνων στο ERβ²². Τα φυτοοιστρογόνα μπορούν, ακόμη, να προάγουν τη διαφοροποίηση και να αναστείλουν την αγγειογένεση, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, τη δράση της κινάσης της τυροσίνης και της τοποσομεράσης. Με αυτόν τον τρόπο, εμποδίζουν την αύξηση των όγκων.

Μελέτες με αντικείμενο τα φυτοοιστρογόνα έχουν δείξει ότι η επιστράτευση συρρυθμιστικών μορίων έχει, ενδεχομένως, σημαντικό ρόλο στον καθορισμό της λειτουργίας τους. Συγκεκριμένα, οι ισοφλαβόνες φαίνεται ότι ενεργοποιούν επιλεκτικά μεταγραφικές οδούς, που ξεκινούν από τον ERβ, και ιδιαίτερα, τη μεταγραφική καταστολή. Η συγγένεια που παρουσιάζουν οι ισοφλαβόνες για τον ERβ έχει ως αποτέλεσμα τη μεταβολή της δομής του υποδοχέα, ο οποίος με τον τρόπο αυτό εκδηλώνει μεγαλύτερη χημική συγγένεια για συγκεκριμένους συρρυθμιστές, από ό,τι ο ERα²⁰.

Τα φυτοοιστρογόνα έχουν, επίσης, διττή δράση σε σηματοδοτικές οδούς με αφετηρία τους οιστρογονικούς υποδοχείς. Για παράδειγμα, η πρωτεονική κινάση B (Akt), της οποίας η φωσφορυλίωση ακολουθεί φυσιολογικά την ενεργοποίηση του ERα, ρυθμίζεται προς τα πάνω από τη γενιστεΐνη και τη δαοδζεΐνη σε κυτταρικές σειρές καρκίνου του μαστού θετικές για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων, ενώ η ρεσβερατρόλη έχει αναστέλλει τη φωσφορυλίωση της Akt²³. Αντίθετα, σε κυτταρικές σειρές αρνητικές για την έκφραση οιστρογονικών υποδοχέων, η ρεσβερατρόλη και η δαοδζεΐνη ενεργοποιούν την Akt, ενώ η γενιστεΐνη αναστέλλει τη φωσφορυλίωσή της²⁴. Η έρευνα για την επίδραση των

φυτοοιστρογόνων στους ρυθμιστές του κυτταρικού κύκλου και στους παράγοντες της μεταγραφής συμβάλλει στη δημιουργία συνθετικών ουσιών, που αναστέλλουν τις οδούς και τους παράγοντες που ρυθμίζονται προς τα πάνω από τους οιστρογονικούς υποδοχείς.

ΠΕΙΡΑΜΑΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ ΓΙΑ ΤΑ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ

Υπάρχουν αρκετές πειραματικές μελέτες για τα φυτοοιστρογόνα. Έχουν πραγματοποιηθεί σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές *in vitro*, καθώς και σε ζώα. Οι μελέτες αυτές χωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Στην πρώτη, περιλαμβάνονται οι μελέτες που εστιάζουν κυρίως στο ρόλο των φυτοοιστρογόνων, ως παραγόντων πρόληψης του καρκίνου. Η δεύτερη κατηγορία αφορά το ρόλο τους στη θεραπεία. Τέλος, η τρίτη κατηγορία μελετών έχει ως αντικείμενο τις κλινικές επιδράσεις των φυτοοιστρογόνων από τη νεογνική έως και την ενήλικη ζωή¹⁴.

Οι μελέτες που εστιάζουν στο ρόλο των φυτοοιστρογόνων, ως παραγόντων πρόληψης, γίνονται με πειραματόζωα, τα οποία στη συνέχεια εκτίθενται σε χημικές καρκινογόνες ουσίες. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι τα τρωκτικά, που έλαβαν φυτοοιστρογόνα και ύστερα εκτέθηκαν σε καρκινογόνο ουσία, ήταν λιγότερο πιθανό να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού, εάν τα φυτοοιστρογόνα χορηγούνταν σε μικρή ηλικία^{25,26}. Ο Lamartiniere και οι συνεργάτες του²⁵ βρήκαν ότι ο χρόνος που συμβαίνει η έκθεση στα φυτοοιστρογόνα, δηλαδή, προεφηβικά ή μετεφηβικά, μπορεί να επηρεάσει τη δράση τους στη πρόληψη της καρκινογένεσης στο μαστό. Ακόμη, βρήκαν ότι οι ενέσεις γενιστεΐνης στη νεογνική περίοδο μείωναν την επίπτωση των όγκων²⁵. Το εύρημα αυτό αποτέλεσε αφορμή για περαιτέρω διερεύνηση, που έδειξε ότι η συνολική επίδραση της γενιστεΐνης, σε προεφηβικής ηλικίας μύες, ήταν δευτερεύουσα, σε σχέση με την πρώιμη διαφοροποίηση στους μαστικούς ιστούς, που έχει ως αποτέλεσμα λιγότερο ενεργείς οδούς σηματοδότησης EGF κατά την εφηβεία, οι οποίες δρουν προστατευτικά κατά του καρκίνου του μαστού²⁵. Πρόσφατη μετα-ανάλυση²⁷ αποκάλυψε ότι η έκθεση σε φυτοοιστρογόνα κατά την εφηβεία επιφέρει μεταβολές στη μορφολογία του μαστικού αδένου και στις σηματοδοτικές οδούς. Οι μεταβολές αυτές είναι παρόμοιες με εκείνες που προκαλεί το οιστρογονικό περιβάλλον κατά την πρώτη εγκυμοσύνη σε νεαρή ηλικία.

Στις μελέτες της δεύτερης ομάδας, έχει ερευνηθεί η αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων στη θεραπεία του καρκίνου σε άθιμους μύες με εμφυτευμένο όγκο και σε κυτταρικές σειρές μαστού με καρκίνο. Οι μελέτες αυτές έδειξαν ότι η θεραπεία με γενιστεΐνη οιστρογονο-ευαίσθητων MCF-7 κυτταρικών σειρών αναστέλλει την ανάπτυξή τους²⁸. Ωστόσο, τα αποτελέσματα από τις υπόλοιπες μελέτες δεν ήταν το ίδιο κατη-

γορηματικά. Διατυπώθηκε η άποψη ότι η επίδραση των φυτοοιστρογόνων στα καρκινικά κύτταρα μαστού είναι ενδεχομένως δοσοεξαρτώμενη. Σε χαμηλές συγκεντρώσεις, μπορεί να διεγείρουν την ανάπτυξη και σε υψηλές, να την αναστέλλουν²⁹⁻³³. Πράγματι, στη μελέτη του Welshons και των συνεργατών του²⁹ εκφράστηκαν επιφυλάξεις για τη χορήγηση αντιορμονικών θεραπειών που δε δεσμεύουν τους οιστρογονικούς υποδοχείς για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, αφού, οι αποκλειστικά χορτοφαγικές δίαιτες, που περιέχουν συμπληρώματα φυτοοιστρογόνων, πιθανόν αυξάνουν την πιθανότητα υποτροπής και ανάπτυξης του όγκου. Παρόλα αυτά, βρέθηκε επίσης ότι ορισμένα φυτοοιστρογόνα προκαλούν απόπτωση των ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μαστού³⁴. Καθώς όλες οι παραπάνω δράσεις των φυτοοιστρογόνων έχουν εκδηλωθεί *in vitro*, δεν είναι γνωστές οι δόσεις που πρέπει να χορηγηθούν *in vivo* για την επίτευξη των ίδιων αποτελεσμάτων. Σε μελέτες με ζώα, τα φυτοοιστρογόνα είχαν προστατευτική επίδραση στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού^{35,36}. Ο Santell και οι συνεργάτες του³⁶ απέδειξαν ότι ενώ η γενιστεΐνη εμποδίζει, ενδεχομένως, τον καρκίνο του μαστού *in vitro*, η θεραπεία με γενιστεΐνη που χορηγήθηκε σε αθυμικούς μύες δεν αναστέλλει την ανάπτυξη του όγκου. Επιπλέον, ο συνδυασμός φυτοοιστρογόνων και ταμοξιφένης για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού μειώνει ίσως την αποτελεσματικότητα της ταμοξιφένης³⁷.

Η τρίτη προσέγγιση αφορά τη μελέτη των επιδράσεων της πρώιμης έκθεσης σε φυτοοιστρογόνα από την περιγεννητική περίοδο και αργότερα. Την προσέγγιση αυτή υιοθέτησαν πρόσφατα, ο Mardon και οι συνεργάτες του³⁸. Η διατροφή μωών περιγεννητικά και δια βίου, με δίαιτα πλούσια σε ισοφλαβόνες, επέφερε μεγαλύτερο βάρος σώματος και μάζα λιπώδους ιστού στους 24 μήνες ζωής. Η περιγεννητική έκθεση σε φυτοοιστρογόνα οδήγησε σε υψηλότερη οστική πυκνότητα στη μετέπειτα ζωή³⁷. Η ερμηνεία των στοιχείων αυτών στην ανθρώπινη επιδημιολογία και φαρμακολογία αποτελεί πρόκληση.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Οι κλινικές μελέτες για τα φυτοοιστρογόνα είναι λίγες και μικρής κλίμακας. Γενικά, διακρίνονται σε δύο ομάδες: η πρώτη έχει ως σκοπό την εκτίμηση της επίδρασης των φυτοοιστρογόνων στη σύνθεση και την απέκκριση των οιστρογόνων, ενώ η δεύτερη την εκτίμηση της απήχησης των φυτοοιστρογόνων, της δίαιτας, σε συγκεκριμένους κλινικούς στόχους, όπως είναι τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης και η οστική πυκνότητα. Αρκετές μελέτες διερευνούν τη χρήση των φυτοοιστρογόνων, ως παράγοντες πρόληψης του καρκίνου, αλλά είναι περιορισμένες και συνήθως αναδρομικές.

Οι πιθανοί μηχανισμοί που επηρεάζουν τη σχέση ανάμεσα στα φυτοοιστρογόνα και τον καρκίνο του μαστού περιλαμβάνουν την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στη βιοσύνθεση και την απέκκριση των οιστρογόνων, την αλληλεπίδραση μεταξύ των φυτοοιστρογόνων και των οιστρογονικών υποδοχέων και, τέλος, την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στην κυτταρική ανάπτυξη και στον πολλαπλασιασμό σε μελέτες σε ζώα και κυτταρικές σειρές³⁹.

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΣΤΗ ΒΙΟΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΩΝ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ

Οι μελέτες σε ανθρώπους για την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στη σύνθεση και στην απέκκριση των οιστρογόνων αξιολογούν, συνήθως, τα επίπεδα των οιστρογόνων ή των στεροειδών παραπροϊόντων τους, καθώς, και των μεταβολιτών τους στα ούρα. Επιπλέον, σε πολλές από τις μελέτες αυτές εκτιμούνται και τα επίπεδα των φυτοοιστρογόνων και διερευνώνται οι παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές. Οι κλινικές μελέτες έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα, όσον αφορά τη συνολική επίδραση των φυτοοιστρογόνων. Ο Lu και οι συνεργάτες του³⁸ χορήγησαν σε δέκα προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε σόγια, ξεκινώντας από τη δεύτερη ημέρα του κύκλου έως τη δεύτερη ημέρα του επόμενου κύκλου. Δείγματα αίματος και ούρων λήφθηκαν πριν και κατά τη διάρκεια της διατροφής. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι τα επίπεδα της 17β-οιστραδιόλης μειώθηκαν κατά 25%, ωστόσο, η διάρκεια του κύκλου δεν άλλαξε³⁸. Η μελέτη διαιτητικής παρέμβασης του Kumar και των συνεργατών του κατέληξε σε παρόμοια συμπεράσματα⁴⁰. Οι γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν για τη λήψη 40mg ισοφλαβονών ή εικονικού φαρμάκου την ημέρα, για χρονικό διάστημα δώδεκα εβδομάδων. Βρέθηκε, λοιπόν, ότι οι τιμές της ελεύθερης οιστραδιόλης και οιστρονης ελαττώθηκαν. Η σφαιρίνη που δεσμεύει τις ορμόνες του φύλου (SHBG) και η μέση διάρκεια κύκλου αυξήθηκαν. Αντίθετα, στη μακροχρόνια μελέτη διαιτητικής παρέμβασης του Maskarinec και των συνεργατών του⁴¹ σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, δεν εντοπίστηκε καμία διαφορά στη διάρκεια του κύκλου ή των συγκεντρώσεων των ορμονών. Όλες οι παραπάνω μελέτες οδηγούν στην υπόθεση ότι η διαιτητική πρόσληψη φυτοοιστρογόνων, παρόλο που είναι σημαντική, μπορεί να μην αποτελεί από μόνη της καθοριστικό παράγοντα πρόληψης του καρκίνου του μαστού.

Η πρόσληψη φυτοοιστρογόνων, σε συνδυασμό με αρκετούς άλλους παράγοντες, επιδρούν στα επίπεδα των παραγώγων των οιστρογόνων στο σώμα και στην απέκκρισή τους στα ούρα. Τα φυτοοιστρογόνα μεταβολίζονται από την εντερική χλωρίδα σε πιο ενεργείς

ενώσεις, με αποτέλεσμα οι ουσίες που επηρεάζουν τη χλωρίδα, να επιδρούν, δυνητικά, και στη δραστηριότητα των φυτοοιστρογόνων. Παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση αντιβιοτικών προκαλεί παρατεταμένη μείωση των επιπέδων της εντερολακτόνης στο έντερο⁴². Φαίνεται ότι οι προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, που λαμβάνουν μακρά αντιβιοτική θεραπεία εξαιτίας ουρολοιμώξεων, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού, πιθανόν, επειδή διαταράσσεται ο εντερικός μεταβολισμός των φυτοοιστρογόνων⁴³.

Στις κλινικές μελέτες είναι δύσκολος ο προσδιορισμός των επιπέδων των φυτοοιστρογόνων στον ορό, εξαιτίας του μικρού χρόνου ημίσειας ζωής. Καθώς τα περισσότερα φυτοοιστρογόνα απεκκρίνονται στα ούρα, η μέτρηση των μεταβολιτών τους στα ούρα μπορεί να είναι ενδεικτική των φυτοοιστρογόνων που κυριαρχούν στη δίαιτα και των κύριων πηγών πρόσληψης⁴⁴. Ορισμένοι μεταβολίτες των φυτοοιστρογόνων, όπως είναι η εντερολακτόνη και εκουόλη, εντοπίζονται στα ούρα. Η απέκκριση της εκουόλης στα ούρα προτάθηκε για δείκτης της προστατευτικής δράσης των φυτοοιστρογόνων^{45,46}. Ο Duncan και οι συνεργάτες του⁴⁷ μελέτησαν το ορμονικό προφίλ γυναικών που απέκριναν ή όχι εκουόλη στα ούρα και βρήκαν ότι η πρώτη ομάδα γυναικών παρουσίαζαν χαμηλά επίπεδα οιστρονής, θειϊκής οιστρονής, τεστοστερόνης, διυδροτεστοστερόνης, καθώς, και υψηλότερες τιμές SHBG, ανεξάρτητα από την ποσότητα των προσλαμβανόμενων με τη δίαιτα φυτοοιστρογόνων. Αυτό το στεροειδικό προφίλ βρέθηκε ότι έχει προστατευτικό ρόλο στον καρκίνο του μαστού. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η απέκκριση των φυτοοιστρογόνων μέσω των ούρων δεν είναι σταθερή, αλλά παρουσιάζει γεωγραφική κατανομή⁴⁷. Οι γυναίκες, που ζουν σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του μαστού, έχουν υψηλότερη τιμή ισοφλαβονοειδών στα ούρα. Οι γυναίκες που δεν καταναλώνουν κρέας έχουν, επίσης, μεγαλύτερη συγκέντρωση ισοφλαβονοειδών στα ούρα⁴⁸. Ωστόσο, είναι άγνωστο εάν η εντερολακτόνη των ούρων έχει προστατευτικό ρόλο κατά του καρκίνου του μαστού ή αν είναι, απλά, ενδεικτική του υγιούς ορμονικού προφίλ. Σίγουρα, η προσλαμβανόμενη με την τροφή ποσότητα των φυτοοιστρογόνων δεν αποτελεί το μοναδικό παράγοντα που καθορίζει την προστατευτική δράση τους. Τα επίπεδα των φυλετικών ορμονών αποτελούν, ενδεχομένως, τέτοιο παράγοντα. Έχει παρατηρηθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα διεγείρουν την παραγωγή φυλετικών στεροειδών ορμονών από τα ηπατικά κύτταρα⁴⁸. Επιπλέον, έχει βρεθεί ότι αναστέλλουν τη λειτουργία ενζύμων που εμπλέκονται στη σύνθεση των οιστρογόνων. Αυτό, με τη σειρά του, οδηγεί σε χαμηλές τιμές ελεύθερων οιστρογόνων και μειωμένη περιφερική μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, τα οποία είναι σημαντικά στην ανάπτυξη του οιστρογο-

νοεξαρτώμαενου καρκίνου.

Είναι γνωστό ότι ορισμένα φυτοοιστρογόνα μειώνουν τη μετατροπή των ανδρογόνων σε οιστρογόνα, αναστέλλοντας το ενζυμικό σύστημα της αρωματάσης.

ΦΥΤΟΟΙΣΤΡΟΓΟΝΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ

Η δεύτερη κατηγορία μελετών εστιάζει στην επίδραση των φυτοοιστρογόνων σε συγκεκριμένους κλινικούς στόχους. Οι στόχοι αυτοί περιλαμβάνουν την ανακούφιση από τα αγγειοκινητικά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, τη διατήρηση της οστικής πυκνότητας και την αναστολή ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε αναδρομικές μελέτες. Με αφορμή τον προβληματισμό που προκάλεσαν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης, αναζητήθηκαν εναλλακτικές θεραπείες για τα συμπτώματα της εμμηνόπαυσης, με σημαντικότερη αυτή των φυτοοιστρογόνων. Σε πρόσφατη Cochrane ανασκόπηση, αναφέρθηκε ότι η αποτελεσματικότητα των φυτοοιστρογόνων στην ανακούφιση των εμμηνόπαυσιακών συμπτωμάτων δεν μπορούσε να αποδειχτεί σαφώς⁴⁹. Σε μία πρόσφατη διπλή, τυφλή, προοπτική μελέτη, 60 γυναίκες τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη είτε 60mg ισοφλαβονών, ημερησίως για διάστημα τριών μηνών, ή εικονικού φαρμάκου και καταγράφηκαν τα εμμηνόπαυσιακά συμπτώματα, πριν και μετά την αγωγή⁵⁰. Οι γυναίκες της ομάδας που έλαβε τα φυτοοιστρογόνα σημείωσαν ύφεση στον αριθμό των εξάψεων και της νυχτερινής εφίδρωσης κατά 57% και 43% αντίστοιχα. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μία ακόμη μελέτη με μικρό αριθμό γυναικών και διάρκεια χορήγησης των φυτοοιστρογόνων για έξι εβδομάδες⁵¹.

Στην Ευρώπη, τα φυτοοιστρογόνα χρησιμοποιούνται κλινικά για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης⁵⁰. Πρόσφατα, δημιουργήθηκαν πρενυλιωμένα φλαβονοειδή, που προέρχονται από ακρίδα, για τις εμμηνόπαυσιακές εκδηλώσεις. Ένα τέτοιο παράγωγο είναι η 8-πρενυλναρινγενίνη, η οποία παρουσιάζει ισχυρή οιστρογονική δράση⁵², και χορηγείται, ήδη, στο Βέλγιο⁵³.

Όσον αφορά την επίδραση των φυτοοιστρογόνων στον οστίτη ιστό, τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντικρουόμενα⁵⁴. Φαίνεται ότι ο εμπλουτισμός της διατροφής με ισοφλαβόνες συντελεί στη διατήρηση της πυκνότητας των οστών της σπονδυλικής στήλης^{55,56}. Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη συγκρίθηκαν τα αποτελέσματα της θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης με της γενιστεΐνης, ως προς τον οστικό μεταβολισμό και την πυκνότητα σε ανόργανα άλατα⁵⁷, ύστερα από ένα χρόνο. Όταν ολοκληρώθηκε η μελέτη, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και εκείνες που λάμβαναν γενιστεΐνη παρουσίαζαν σημαντική αύξηση στην οστική

πυκνότητα του ισχίου, σε σύγκριση με τις γυναίκες που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Παρόμοια στοιχεία αναφέρθηκαν και από άλλη τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη, που αφορούσε τη σύγκριση της οστικής πυκνότητας σε γυναίκες που λάμβαναν εκχύλισμα ισοφλαβονών και σε γυναίκες που έπαιρναν εικονικό φάρμακο. Στην τελευταία αυτή μελέτη, ο Akinson και οι συνεργάτες του⁵⁸ βρήκαν ότι οι γυναίκες της ομάδας των ισοφλαβονών σημείωναν μειωμένη απώλεια ανόργανων αλάτων από τα οστά και οστικής πυκνότητας.

Παρόλο που οι μελέτες για την άμεση επίδραση των οιστρογόνων στον καρκίνο του μαστού διεξάγονται δύσκολα, δεδομένης της μακράς χρονικής περιόδου, που είναι απαραίτητη για την εξαγωγή συμπερασμάτων, υπάρχουν μελέτες για τον πολλαπλασιασμό των μαστικών κυττάρων και τη μαστογραφική πυκνότητα. Η βραχυχρόνια πρόσληψη συμπληρώματος φυτοοιστρογόνων διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των επιθηλιακών μαστικών κυττάρων⁵⁹. Το ίδιο παρατηρήθηκε και σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που έλαβαν για αρκετό χρόνο φυτοοιστρογόνα⁶⁰. Τα ιστολογικά αυτά δεδομένα υποστηρίζονται και από την παρατήρηση ότι οι γυναίκες που ανέφεραν έστω και χαμηλή κατανάλωση σόγιας είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν υψηλού κινδύνου υπερηχογραφικά παρεγχυματικά ευρήματα⁶¹. Άλλες μελέτες ανέφεραν παρόμοια αποτελέσματα, που αφορούσαν τη μαστογραφική πυκνότητα σε γυναίκες με μακροχρόνια πρόσληψη συμπληρωμάτων φυτοοιστρογόνων⁶².

Όπως φάνηκε από μελέτες σε ζώα, η ηλικία στην οποία εκτίθεται η γυναίκα στα φυτοοιστρογόνα, καθώς και η διάρκεια έκθεσης είναι, ενδεχομένως, σημαντική για τον καθορισμό της πιθανής προστατευτικής επίδρασής τους. Ο Key και οι συνεργάτες του⁶³ πραγματοποίησαν προοπτική μελέτη με τη συμμετοχή περισσότερων από 30.000 γυναικών. Οι γυναίκες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο δύο φορές σε χρονικό διάστημα 12 χρόνων και, στη συνέχεια, υποβλήθηκαν σε εξέταση για καρκίνο του μαστού. Δε βρέθηκε καμία σχέση ανάμεσα στην κατανάλωση σόγιας και την ανάπτυξη καρκίνου. Ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες δεν ήταν έφηβες. Ο Shu και οι συνεργάτες του⁶⁴ διεξήγαγαν αναδρομική μελέτη σε γυναίκες με καρκίνο του μαστού. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο που αφορούσε τις διατροφικές τους συνήθειες κατά την εφηβεία. Η μεγάλη κατανάλωση σόγιας κατά την εφηβεία συσχετιζόταν με χαμηλή επίπτωση του καρκίνου του μαστού κατά την ενήλικη ζωή. Το στοιχείο αυτό μπορεί να εξηγεί το φαινόμενο που παρατηρείται σε γυναίκες που μεταναστεύουν, ύστερα από

την εφηβεία, σε χώρες με υψηλότερη επίπτωση του καρκίνου του μαστού από τη χώρα προέλευσής⁶⁵.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Όσο αυξάνονται οι γνώσεις για τα φυτοοιστρογόνα και τον τρόπο αλληλεπίδρασής τους με τους οιστρογονικούς υποδοχείς, τόσο περισσότερο αυξάνει η χρήση και η κατανάλωσή τους⁶⁶. Όσον αφορά την ανακούφιση των αγγειοκινητικών συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, είναι απαραίτητη η διεξαγωγή περισσότερων μελετών, υψηλού ειδικού βάρους, για την κατάληξη σε ασφαλή συμπεράσματα. Η ασφάλεια των φυτοοιστρογόνων στο μαστό δεν έχει αποδειχτεί ακόμη, ενώ η ηλικία έκθεσης στα φυτοοιστρογόνα φαίνεται να παίζει ρόλο στη αρνητική ή τη θετική τους επίδραση. Τέλος, όσον αφορά το καρδιαγγειακό σύστημα, δεν υπάρχουν δεδομένα για πιθανή θετική ή αρνητική επίδραση. Πάντως, τονίζεται ότι, προκειμένου τα φυτοοιστρογόνα να εισημοποιηθούν ως εναλλακτική των οιστρογόνων θεραπεία για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης, χρειάζονται περισσότερες μελέτες, τόσο βασικής όσο και κλινικής έρευνας.

Summary

Karkanaki A, Prapas N, Vavilis D. Phytoestrogens: alternative option to hormone replacement therapy
Helen Obstet Gynecol 21(1): ???-???, 2009

Phytoestrogens are non steroidal plant compounds that either act as estrogens or can be transformed in metabolites with estrogenic activity. There is increasing interest in the use of these plant-derived estrogens as alternative to hormone replacement therapy in menopause. Phytoestrogens can bind to estrogen receptor and stimulate transcriptional activity in different degrees. In general, phytoestrogens seem to bind, selectively, with β than α receptors. Cell and animal studies of phytoestrogens focused on the preventive and the therapeutic role in mammary cancer, and on their impact in life from neonate to adult. Results in both categories are contradictory. Clinical studies concern mainly the effects of phytoestrogens on menopausal symptoms and bone mineral density. Both clinical directions remain unclear, although it is marked a slightly positive impact on bone density. As concluded, further basic research and clinical studies are necessary to support phytoestrogen role as an alternative option to estrogen replacement therapy.

Key words: phytoestrogens, hormone replacement

therapy, menopause, estrogens.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fosbey WHS. Severe climacteric flashings successfully treated by ovarian extract. *Br Med J* 1897; i: 1039.
2. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-330.
3. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.
4. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. *JAMA* 2004; 291: 47-53.
5. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey. *Obstet Gynecol* 2002; 100: 18-25.
6. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicol In Vitro* 2006; 20: 187-210.
7. Sirtori CR, Arnoldi A, Johnson SK. Phytoestrogens: end of a tale? *Ann Med* 2005; 37: 423-438.
8. Borges S, Desta Z, Li L, Skaar TC, Ward BA, Nguyen A, et al. Quantitative effect of CYP2D6 genotype and inhibitors on tamoxifen metabolism: implication for optimization of breast cancer treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 61-74.
9. Goetz MP, Rae JM, Suman VJ, Safgren SL, Ames MM, Visscher DW, et al. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. *J Clin Oncol* 2005; 23: 9312-9318.
10. Kuiper GG, Enmark E, Peltö-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA. Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 5925-5930.
11. Glazier MG, Bowman MA. A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for the traditional estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1161-1171.
12. Limer JL, Speirs V. Phyto-oestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast Cancer Res* 2004; 6: 119-127.
13. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, et al. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998; 139: 4252-4263.
14. Oseni T, Patel R, Pyle J, Jordan VC. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med* 2008; 74: 1656-1665.
15. McCarty MF. Isoflavones made simple-genistein's agonist activity for the beta-type estrogen receptor mediates their health benefits. *Med Hypotheses* 2006; 66: 1093-1114.
16. Zand RS, Jenkins DJ, Diamandis EP. Steroid hormone activity of flavonoids and related compounds. *Breast Cancer Res Treat* 2000; 62: 35-49.
17. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, et al. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997; 138: 863-870.
18. van der Woude H, Ter Veld MG, Jacobs N, van der Saag PT, Murk AJ, Rietjens IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49: 763-771.
19. Fitzpatrick LA. Phytoestrogens: mechanism of action and effect on bone markers and bone mineral density. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 233-252.
20. An J, Tzagarakis-Foster C, Scharschmidt TC, Lomri N, Leitman DC. Estrogen receptor beta-selective transcriptional activity and recruitment of coregulators by phytoestrogens. *J Biol Chem* 2001; 276: 17808-17814.
21. Martin PM, Horwitz KB, Ryan DS, McGuire WL. Phytoestrogen interaction with estrogen receptors in human breast cancer cells. *Endocrinology* 1978; 103: 1860-1867.
22. Pike AC, Brzozowski AM, Hubbard RE, Bonn T, Thorsell AG, Engstrom O, et al. Structure of the ligand-binding domain of oestrogen receptor beta in the presence of a partial agonist and a full antagonist. *EMBO J* 1999; 18: 4608-4618.
23. Brownson DM, Azios NG, Fuqua BK, Dharmawardhane SF, Mabry TJ. Flavonoid effects relevant to cancer. *J Nutr* 2002; 132: 3482S-3489S.
24. Lamartiniere CA, Moore JB, Brown NM, Thompson R, Hardin MJ, Barnes S. Genistein suppresses mammary cancer in rats. *Carcinogenesis* 1995; 16: 2833-2840.
25. Murrill WB, Brown NM, Zhang J-X, Manzillo PA, Barnes S, Lamartiniere CA. Molecular Epidemiology and Cancer Prevention: Prepubertal genistein exposure suppresses mammary cancer and enhances gland differentiation in rats. *Carcinogenesis* 1996; 17: 1451-1457.
26. Warri A, Saarinen NM, Makela S, Hilakivi-Clarke

- L. The role of early life genistein exposures in modifying breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98: 1485-1493.
27. Fioravanti L, Cappelletti V, Miodini P, Ronchi E, Brivio M, Di Fronzo G. Genistein in the control of breast cancer cell growth: insights into the mechanism of action in vitro. *Cancer Lett* 1998; 130: 143-152.
 28. Welshons WV, Murphy CS, Koch R, Calaf G, Jordan VC. Stimulation of breast cancer cells in vitro by the environmental estrogen enterolactone and the phytoestrogen equol. *Breast Cancer Res Treat* 1987; 10: 169-175.
 29. Fioravanti L, Cappelletti V, Miodini P, Ronchi E, Brivio M, Di Fronzo G. Genistein in the control of breast cancer cell growth: insights into the mechanism of action in vitro. *Cancer Lett* 1998; 130: 143-152.
 30. Constantinou AI, Krygier AE, Mehta RR. Genistein induces maturation of cultured human breast cancer cells and prevents tumor growth in nude mice. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1426S-1430S.
 31. Hsu JT, Hung HC, Chen CJ, Hsu WL, Ying C. Effects of the dietary phytoestrogen biochanin A on cell growth in the mammary carcinoma cell line MCF-7. *J Nutr Biochem* 1999; 10: 510-517.
 32. Maggiolini M, Bonfiglio D, Marsico S, Panno ML, Cenni B, Picard D, et al. Estrogen receptor alpha mediates the proliferative but not the cytotoxic dose-dependent effects of two major phytoestrogens on human breast cancer cells. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 595-602.
 33. Vergote D, Cren-Olive C, Chopin V, Toillon RA, Rolando C, Hondermarck H, et al. Epigallocatechin (EGC) of green tea induces apoptosis of human breast cancer cells but not of their normal counterparts. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 76: 195-201.
 34. Lamartiniere CA. Protection against breast cancer with genistein: a component of soy. *Am J Clin Nutr* 2000; 71: 1705S-1707S.
 35. Santell RC, Kieu N, Helferich WG. Genistein Inhibits Growth of Estrogen-Independent Human Breast Cancer Cells in Culture but Not in Athymic Mice. *J Nutr* 2000; 130: 1665-1669.
 36. Liu B, Edgerton S, Yang X, Kim A, Ordonez-Ercan D, Mason T, et al. Low-dose dietary phytoestrogen abrogates tamoxifen-associated mammary tumor prevention. *Cancer Res* 2005; 65: 879-886.
 37. Lu L-JW, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased Ovarian Hormones during a Soya Diet: Implications for Breast Cancer Prevention. *Cancer Res* 2000; 60: 4112-4121.
 38. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Cox CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002; 94: 1166-1174.
 39. Mense SM, Hei TK, Ganju RK, Bhat HK. Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 426-433.
 40. Maskarinec G, Williams AE, Inouye JS, Stanczyk FZ, Franke AA. A Randomized Isoflavone Intervention among Premenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 195-201.
 41. Kilkkinen A, Pietinen P, Klaukka T, Virtamo J, Korhonen P, Adlercreutz H. Use of Oral Antimicrobials Decreases Serum Enterolactone Concentration. *Am J Epidemiol* 2002; 155: 472-477.
 42. Knekt P, Adlercreutz H, Rissanen H, Aromaa A, Teppo L, Heliövaara M. Does antibacterial treatment for urinary tract infection contribute to the risk of breast cancer? *Br J Cancer* 2000; 82: 1107-1110.
 43. Valentin-Blasini L, Blount BC, Caudill SP, Needham LL. Urinary and serum concentrations of seven phytoestrogens in a human reference population subset. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2003; 13: 276-282.
 44. Zheng W, Dai Q, Custer LJ, Shu XO, Wen WQ, Jin F, et al. Urinary excretion of isoflavonoids and the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 35-40.
 45. den Tonkelaar I, Keinan-Boker L, Veer PV, Arts CJ, Adlercreutz H, Thijssen JH, et al. Urinary phytoestrogens and postmenopausal breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 223-228.
 46. Peeters PH, Keinan-Boker L, van der Schouw YT, Grobbee DE. Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast Cancer Res Treat* 2003; 77: 171-183.
 47. Adlercreutz H. Human health and phytoestrogens. In: Korach, K., editor. *Reproductive and Developmental Toxicology*. New York: Marcel Dekker Inc; 1998. p. 299-371.
 48. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD001395.
 49. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007; 14: 468-473.
 50. Pruthi S, Thompson SL, Novotny PJ, Barton DL, Kottschade LA, Tan AD, et al. Pilot evaluation of

- flaxseed for the management of hot flashes. *J Soc Integr Oncol* 2007; 5: 106-112.
51. Gerhauser C. Beer constituents as potential cancer chemopreventive agents. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1941-1954.
 52. Heyerick A, Vervarcke S, Depypere H, Bracke M, De Keukeleire D. A first prospective, randomized double-blind, placebo-controlled study on the use of a standardized hop extract to alleviate menopausal discomforts. *Maturitas* 2006; 54: 164-175.
 53. Weaver CM, Cheong JM. Soy isoflavones and bone health: the relationship is still unclear. *J Nutr* 2005; 135: 1243-1247.
 54. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1375S-139S.
 55. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844-852.
 56. Morabito N, Crisafulli A, Vergara C, Gaudio A, Lasco A, Frisina N, et al. Effects of genistein and hormone-replacement therapy on bone loss in early postmenopausal women: a randomized double blind placebo-controlled study. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1904-1912.
 57. Atkinson C, Compston JE, Day NE, Dowsett M, Bingham SA. The effects of phytoestrogen isoflavones on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 326-333.
 58. McMichael-Phillips DF, Harding C, Morton M, Roberts SA, Howell A, Potten CS, et al. Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1431S-1435S.
 59. Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, et al. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785-794.
 60. Jakes RW, Duffy SW, Ng FC, Gao F, Ng EH, Seow A, et al. Mammographic parenchymal patterns and self-reported soy intake in Singapore Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 608-613.
 61. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 165-169.
 62. Key TJ, Sharp GB, Appleby PN, Beral V, Goodman MT, Soda M, et al. Soya foods and breast cancer risk: a prospective study in Hiroshima and Nagasaki, Japan. *Br J Cancer* 1999; 81: 1248-1256.
 63. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, et al. Soyfood Intake during Adolescence and Subsequent Risk of Breast Cancer among Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 483-488.
 64. Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AM, West DW, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819-1827.
 65. Jordan VC, O'Malley BW. Selective estrogen-receptor modulators and antihormonal resistance in breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5815-5824.
 66. Oseni T, Patel R, Pyle J, Graig Jordan V. Selective estrogen receptor modulators and phytoestrogens. *Planta Med* 2008; 74: 1656-1665.