

# Estrógenvirk efni í plöntum og áhrif þeirra á heilsu manna

## Ágrip

Elín V. Magnúsdóttir

Á undanföllum árum hefur verið vaxandi áhugi fyrir ýmsum estrógenvirkum efnum sem finnast í plöntum, þar sem rannsóknir hafa sýnt fram á að þau geti haft jákvæð áhrif á heilsu manna og haft fyrirbyggjandi áhrif gegn margvíslegum sjúkdómum sem oft fylgja vestrænum lífnaðarháttum. Þessi efni eru einu nafni kölluð fytóestrógenar eða plöntuestrógenar, en helstu efnaflokkarnir sem þeir tilheyra eru ísóflavón, önnur flavón, kúmeestan og lignan. Þekkt verkun er meðal annars estrógen- og hugsanlega einnig and-estrógen-áhrif sem miðlað er um estrógen-viðtaka og áhrif á bindiprótein og/eða ensím sem taka þátt í myndun eða umbroti kynhormóna. Einnig hefur verið sýnt fram á önnur áhrif sem ekki eru tengd kynhormónum, svo sem andoxunavirkni og hamlandi áhrif á stjórnlausan frumuvöxt og nýmyndun æða. Gefið er stutt yfirlit yfir þau heilsufarslegu áhrif sem mest hafa verið rannsökuð í tengslum við plöntuestrógena, svo sem verndandi áhrif gegn ákveðnum tegundum krabbameina, beinþynningu og hjarta- og æðasjúkdómum.

## Inngangur

Estrógenvirk efni sem finnast í plöntum eru einu nafni kölluð „fytóestrógenar“ (fytó- = jurta-, plöntu) eða plöntuestrógenar. Á undanföllum árum hefur verið vaxandi áhugi á þessum efnum þar sem rannsóknir hafa sýnt fram á að þau geti haft jákvæð áhrif á heilsu manna og haft fyrirbyggjandi áhrif gegn ýmsum sjúkdómum eins og fjallað verður um nánar hér á eftir.

Efnin uppgötvuðust á fimmta áratugnum þegar fór að bera á einkennilegum faraldri meðal sauðfjár í vesturhluta Ástralíu. Tíðni andvana fæddra lamba hækkaði og í sífellu fleiri tilfellum fór burður ekki af stað hjá ánum sem olli því að lömbin dóu og jafnvel ærnar líka. Eftir viðamiklar rannsóknir tókst vísindamönnum að rekja faraldurinn til estrógenvirkra efna í smáategund (clover) sem ástralskir bændur höfðu byrjað að sá í beitolönd sín fimmtán árum áður og ættuð var frá Miðjarðarhafslöndunum (1). Áframhaldi rannsóknir leiddu síðan í ljós að estrógenvirk efni var að finna í fleiri plöntutegundum og árið 1954 birtist listi yfir 53 plöntur sem innihéldu estrógenvirk efni (2). Árið 1975 voru á þessum lista yfir 300 plöntur (3).

## ENGLISH SUMMARY

Magnúsdóttir, EV

### Phytoestrogens and human health

Læknablaðið 2002; 88: 821-5

Recently there has been a growing interest in phytoestrogens, because they have been proven to play a protective role against many diseases that have been related to lifestyle in the westernized countries. The four main classes of phytoestrogens are: isoflavones, flavones, coumestrans and lignans. Known mechanisms of action include estrogen receptor agonism and possibly antagonism, influences on sex hormone binding globulin and/or key enzymes in sex hormone production and metabolism. Other effects not linked to sex hormones, such as antioxidant activity, antiproliferative activity and inhibition of angiogenesis, have also been suggested. A short review of the most studied health effects that have been linked to phytoestrogens is presented, such as prevention of certain types of cancer, osteoporosis and coronary heart disease.

**Key words:** phytoestrogens, diet, health.

**Correspondence:** Elín V. Magnúsdóttir, [elinmag@hi.is](mailto:elinmag@hi.is)

## Bygging og möguleg verkun plöntuestrógena

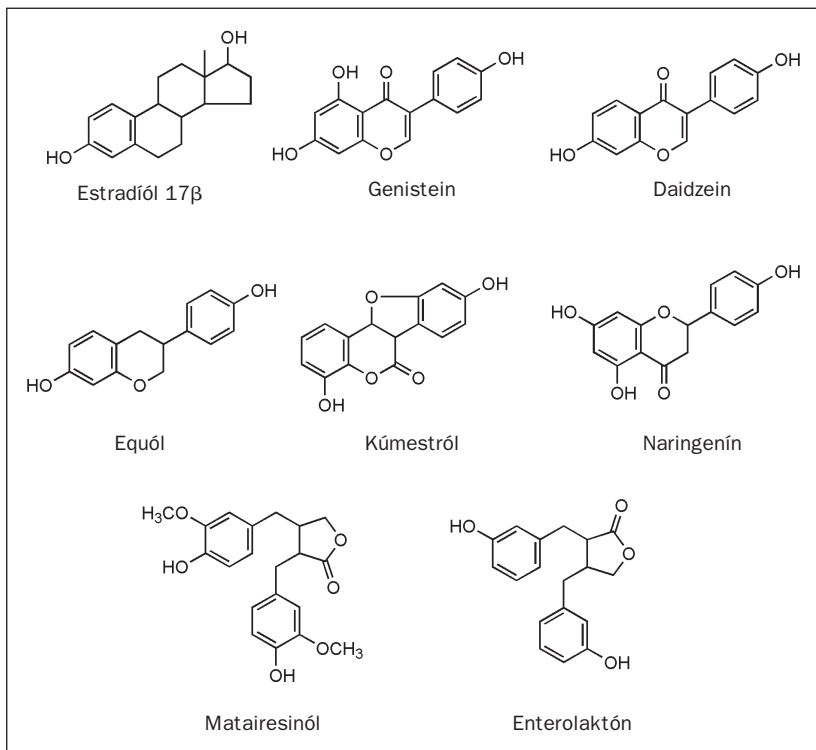
Plöntuestrógenar tilheyra nokkrum mismunandi efnaflokkum (4, 5) og eru þeir helstu taldir upp í töflu I ásamt nokkrum mikilvægustu efnunum í hverjum flokki. Meðal þessara efna eru nokkur sem ekki finnast í plöntum heldur myndast í þörmum manna og dýra við eðlilega starfsemi þarmafloðrunnar. Þannig

**Tafla I.** Fjórir helstu efnaflokkar plöntuestrógena ásamt nokkrum mikilvægustu efnunum í hverjum flokki. Efni sem ekki finnast í plöntum en myndast úr plöntuefnum í þörmum manna og dýra eru í sviga.

Flokkar	Nokkur efni í hverjum flokki
ísóflavón	genistein, daidzein, bíókanín A, formónónetín, (equól)
önnur flavón	krýsín, apigenín, kampferól, naringenín
kúmeestan	kúmestról
lignan	matairesínól, secoisolariciresínól, (enterolaktón, enterodíól)

Rannsóknastofu í lyfja- og eiturefnafræði, Háskóla Íslands, Ármúla 30. Pósthólf 8216, 128 Reykjavík. Sími 525 5133, [elinmag@hi.is](mailto:elinmag@hi.is)

**Lykilorð:** plöntuestrógenar, fæða, heilsa.



**Mynd 1.** Bygging nokkurra plöntuestrógena samanborið við 17β-estradíól sem er virkasta form estrógens í konum.

er equól myndað við afoxun á daidzeini, og enterolaktón og enteradíól eru talin myndast út frá matairesínóli og secoisolariciresínóli (6).

Flest þessara efna innihalda tvo fenól-hringi og hafa svipaðan mólþunga og 17β-estradíól sem er virkasta form estrógens í konum. Mörg þeirra hafa einnig fjarlægð milli hýdroxýl-hópa svipaða fjarlægðinni milli C3 og C17 hýdroxýl-hópanna á 17β-estradíóli, en fjarlægðin milli þessara hópa er talin skipta máli fyrir bindingu við estrógen-viðtaka. Mynd 1 sýnir byggingu nokkurra plöntuestrógena samanborið við estradíól.

Þekktari verkun plöntuestrógena má í grófum dráttum skipta í þrjá flokka: i) estrógen- eða and-estrógen áhrif sem miðlað er um estrógen-viðtaka; ii) áhrif á bindiprótein og/eða ensím sem taka þátt í myndun og umbroti kynhormóna; iii) önnur áhrif sem ekki eru tengd kynhormónum (5).

*In vitro* rannsóknir hafa sýnt að margir plöntuestrógenar geta bundist estrógen-viðtökum, örvað vöxt estrógen-næmra krabbameinsfrumna og að hægt sé að hindra verkun þeirra með andestrógenum (7). Plöntuestrógenar hafa þó yfirleitt mun veikari estrógenvirkni en estradíól og tilgátur eru um að þeir geti líka verkað sem andestrógen með því að keppa við virkara form estrógens *in vivo*. Aðrar rannsóknir hafa sýnt að sumir plöntuestrógenar geti haft áhrif á ensím sem eru mikilvæg við myndun og umbrot kynhormóna, til dæmis β-hýdroxýsteróíð dehydógenasa (8, 9), arómatasa (9, 10), 5α-redúktasa (11) og steról sulfatasa (12). Einnig hefur verið sýnt fram á örvun á myndun bindipróteina (sex hormone binding globulin) (13, 14). Ekki hefur tekist að staðfesta öll þessi

áhrif *in vivo*, en fræðilega gætu plöntuestrógenar á þennan hátt haft bæði áhrif á magn og aðgengi kven- og karlhormóna.

Önnur áhrif plöntuestrógena eru til dæmis andoxunar virkni (15, 16), aukinn stýrður frumudauði (apoptosis) (17), hamlandi áhrif á stjórnlausan frumuvöxt (proliferation) (18) og nýmyndun æða (angiogenesis) (19), hamlandi áhrif á virkni týrosín kínasa (20) og mítógen örvaðra prótínkínasa (MAP kínasa) (21), auk truflandi áhrifa á myndun prostaglandína (22).

### Plöntuestrógenar í fæðu manna

Flest fæða úr jurtaríkinu getur innihaldið einhverja plöntuestrógena, en gerð og magn þeirra er afar mismunandi milli jurta. Ertublómaætt (*Fabaceae*) er sú plöntuætt sem ríkust er af ísóflavón efnum. Helsta uppspretta þeirra í fæðu manna eru því ýmsar baunategundir, sérstaklega sojabaunir og afurðir unnar úr þeim, en þau er einnig að finna í minna magni í tei, kaffi, grófu korni, hnetum og ýmsum tegundum af ávöxtum og grænmeti (4, 23-27). Önnur flávón er að finna í mismiklu magni í tei, ýmsu grænmeti, ávöxtum og berjum (5). Kúmestról er aðallega að finna í refasmára (alfalfa), baunum og spergilkáli (broccoli) (5, 23, 24). Lignan efni eru í mestu magni í ýmsum trefjaríkjum fæðutegundum eins og grófu korni, sérstaklega hörfræi og rúgi, grænmeti, ávöxtum og berjum, en geta einnig verið í nokkru magni í tei, kaffi og hvítu og rauðu víni (5, 23-25). Neysla plöntuestrógena fer því saman með heilbrigðum fæðuvejum sem fela í sér mikla neyslu á grænmeti, ávöxtum og grófu korni.

### Áhrif plöntuestrógena á heilsu manna

#### Vernd gegn krabbameinum

Hjá þjóðum í Asíu þar sem neysla plöntuestrógena er mun meiri en á Vesturlöndum er tíðni hormónaháðra krabbameina, eins og brjóst- og blöðruhálskirtilskrabbameina, lág en sýnt hefur verið fram á að tíðni þessara krabbameina eykst hjá þeim Asíubúum sem flytja til Vesturlanda og gerast vestrænni í lifnaðarháttum (28, 29).

Dýratilraunir og *in vitro* tilraunir hafa rennt stóðum undir tilgátur um verndandi áhrif plöntuestrógena gegn bæði brjóst- og blöðruhálskirtilskrabbameini (17, 30-33), en ekki er fyllilega vitað á hvaða hátt þeir hafa áhrif. Líklega er um að ræða flókið samspil beinna hormóna- og/eða andhormónaáhrifa, áhrifa á myndun og umbrot hormóna og annarra áhrifa, svo sem andoxunarvirkni og hamlandi áhrifa á frumuvöxt og týrosín kínasa sem meðal annars gegnir mikilvægu hlutverki við stjórnun á vexti frumna og sérhæfingu. Hamlandi áhrif á nýmyndun æða geta einnig skipt miklu máli þar sem æðamyndun er mikilvæg fyrir vöxt krabbameina og hæfileika þeirra til að

mynda meinvörp. Nokkrar rannsóknir hafa einnig bent til þess að neysla plöntuestrógena lengi tíðahringinn hjá konum (34-36) sem getur verið þáttur í því að minnka hættu á brjóstakrabbameini. Getgátur eru uppi um að þar sem plöntuestrógenar hafa mun veikari hormónavirkni en estrógen, geti þeir verkað sem andestrógen hjá konum fyrir tíðahvörf meðan estrógenstyrkur er hár, en sem estrógen örvar þegar náttúrulegur estrógenstyrkur hefur minnkað hjá konum eftir tíðahvörf. Þannig geti andestrógenverkunin fyrir tíðahvörf stuðlað að minni líkum á brjóstakrabbameini, en estrógenverkunin eftir tíðahvörf verið verndandi gegn hjarta- og æðasjúkdómum, beinþynningu og fleiru sem oft hrjáir konur eftir tíðahvörf.

Sýnt hefur verið að hætta á brjóstakrabbameini minnkar með hærri styrk enterolaktóns í blóði (37) og með auknum útskilnaði á equóli í þvagi (38). Myndun equóls er mjög einstaklingsbundin og fer eftir starfsemi þarmaflórunnar. Þessi minnkaða áhætta samfara útskilnaði á equóli tengdist hagstæðara hlutfalli kynhormóna sem höfundar töldu stafa af því að þarmaflóran sem stuðlar að myndun equóls gegndi einnig veigamiklu hlutverki í útskilnaði stera-hormóna með hægðum. Sýnt hefur verið fram á að þarmaflóran skiptir verulegu máli í sambandi við endurupptöku estrógens úr þörmum (enterohepatic circulation) (39, 40) og að grænmetisætur hafi aukinn útskilnaði á estrógeni og lækkaðan estrógenstyrk í blóði sem tengist trefjamagni í fæði og auknu rúm-máli hægða (41).

*Áhrif á beinþynningu og óþægindi tengd tíðahvörfum*  
Rannsóknir benda til að plöntuestrógenar geti dregið úr óþægindum vegna hitakófa sem oft fylgja breyt-ingaskeiði kvenna (42, 43). Þeir eru þó ekki eins áhrifaríkir og hefðbundin hormónameðferð en gætu gert gagn fyrir þær konur sem ekki vilja nota hormónalyf eða hafa einhverjar frábendingar. Plöntuestrógenar virðast einnig hafa áhrif í þá átt að hægja á beinþynningu hjá konum eftir tíðahvörf (44), en skammturinn sem þarf til að ná fram þeim áhrifum virðist þurfa að vera nokkuð stór. Ipriflavón sem er tilbúin afleiða af daidzeini hefur gefið góða raun sem lyf gegn beinþynningu (45-47).

#### *Vernd gegn hjarta- og æðasjúkdómum*

Margar rannsóknir hafa sýnt að neysla sojapróteina hefur góð áhrif á blóðfitu og dregur þannig úr hættu á hjarta- og æðasjúkdómum. Fjölrannsóknagreining (metaanalysis) þar sem skoðaðar voru niðurstöður 38 klínískra rannsókna á áhrifum sojaprótína á blóðfitu, leiddi í ljós marktæka lækkun á heildar kólesteróli, lágþéttunifituprótni (low density lipoprotein, LDL) og þríglyseríðum, án marktækra áhrifa á háþéttunifituprótni (high density lipoprotein, HDL) (48). Þessi lækkun var mest hjá þeim sem höfðu veru-

lega hækkað kólesteról, en lítil eða engin hjá þeim sem höfðu kólesteról innan eðlilegra marka. Karlar sem höfðu háan styrk enterolaktóns í blóði voru einnig ólíklegri til að fá hjartaáfall en þeir sem höfðu lágan styrk (49) og sýnt hefur verið fram á að hætta á alvarlegri æðakölkun minnkar marktækt með aukinni tedrykkju (50). Áhrifin af teinu voru talin stafa af flavón innihaldi þess og komu fram bæði hjá konum og körlum, þó að sambandið hafi verið sterkara hjá konunum.

Talið er að blóðfitulækkunin stafi meðal annars af áhrifum á fjölda og/eða virkni LDL viðtaka (51, 52) sem veldur því að lifrin fjarlægir meira magn LDL úr blóði. Aðrir þættir sem geta stuðlað að minni hættu á æðakölkun og kransæðasjúkdómum eru meðal annars hamlandi áhrif plöntuestrógena á oxun LDL (53) en talið er að oxað LDL gegni mikilvægu hlutverki við myndun fituútfellinga í æðum (54).

#### *Eru einhver neikvæð áhrif?*

Vegna estrógenvirkni eru plöntuestrógenar oft taldir með svokölluðum hormónatruflandi eignum (hormone disruptors) og rannsóknir hafa sýnt að þeir geti í sumum tilfellum haft neikvæð áhrif á frjósemi dýra, eins og dæmið frá Ástralíu sem sagt er frá í inngangnum sýnir, auk fleiri rannsókna (55-57). Menn hafa sérstaklega haft áhyggjur af ungabörnum sem fá sojamjól sem sína aðalnæringu fyrstu mánuðina, þar sem hún inniheldur mun meira magn plöntuestrógena en venjulega finnst í fæði fullorðinna. En þrátt fyrir að sojamjól hafi verið notuð í mörgum löndum síðustu áratugi hefur ekkert komið fram sem bendir til að hún hafi á nokkurn hátt neikvæð áhrif á heilsu eða þroska barna. Rannsókn sem bar saman frjósemi ungs fólks sem annars vegar hafði fengið kúamjól og hins vegar sojamjól sem ungabörn, sýndi ekki marktækan mun milli hópa (58). Ekkert hefur heldur komið fram sem bendir til að neysla plöntuestrógena á fullorðinsárum hafi óæskileg áhrif og sýnt hefur verið fram á að dagleg neysla plöntuestrógena í tvo mánuði hefur ekki áhrif á sæðiseiginleika manna (59). Það er því afar ólíklegt að hægt sé að fá svo mikið af plöntuestrógenum með eðlilegri neyslu matvæla að skaði hljótist af. Áhrif plöntuestrógena hafa þó ekki verið fullrannsókuð og rannsóknir sem kanna aukaverkanir af ýmsum fæðubótarefnum sem oft innihalda mun meira magn plöntuestrógena en mögulegt er að fá úr venjulegu fæði eru af skornum skammti. Þess má geta að fæðubótarefni sem innihélt plöntuestrógena á töfluformi og ætlað var að stækka brjóst kvenna var nýlega tekið af markaði hérlendis þar sem það hafði truflandi áhrif á blæðingar hjá mörgum þeirra kvenna sem tóku það inn (upplýsingar frá Lyfjastofnun).

### Lokaorð

Það er margt sem bendir til þess að neysla plöntuestrógena geti verið gagnleg fyrir heilsu fólks, sérstaklega kvenna, þó að áhrif þeirra séu enn ekki full rannsökuð. Líklega eru jákvæð heilsufarsleg áhrif sem tengd hafa verið neyslu plöntuestrógena þó ekki eingöngu þeim að þakka, heldur gefur aukinn styrkur þeirra í blóði og þvagi fólks einnig til kynna heilbrigðar fæðuveitur sem fela í sér neyslu trefjaríkrar fæðu og heilbrigða þarmaflóru. Þó að grænmetisneysla hafi stóruáhrif á Íslandi síðustu áratugi er enn langt í að hlutur grænmetis og ávaxta nái því marki sem æskilegt er í mataræði Íslendinga. Það er því ljóst að væri manndismarkmiðum fylgt, með aukinni neyslu á grænmeti, ávöxtum og grófu korni, gæti það bætt verulega heilsufar þjóðarinnar.

### Þakkir

Krístín Ólafsdóttir lífefnafræðingur og Magnús Jóhannsson læknir fá bestu þakkir fyrir yfirlestur handrits.

### Heimildir

- Colborn T, Dumanoski D, Myers JP. Our Stolen Future. London: Abacus, 1997.
- Bradbury RB, White DE. Estrogens and related substances in plants. In: Haaris RS, Marrian GF, Thimann KV, eds. Vitamins and hormones. Advances in research and applications. NY: Academic Press Inc., 1954: 207. Tilvitnun frá (quoted in) Mazur W (21).
- Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. J Pharm Sci 1975; 64: 717-54.
- Mazur W, Adlercreutz H. Overview of naturally occurring endocrine-active substances in the human diet in relation to human health. Nutrition 2000; 16: 654-8.
- Strauss L, Santti R, Saarinen N, Streng T, Joshi S, Makela S. Dietary phytoestrogens and their role in hormonally dependent disease. Toxicol Lett 1998; 102-103: 349-54.
- Adlercreutz H, Fotsis T, Heikkinen R, Dwyer JT, Woods M, Goldin BR, et al. Excretion of the lignans enterolactone and enterodiol and of equol in omnivorous and vegetarian postmenopausal women and in women with breast cancer. Lancet 1982; 2: 1295-9.
- Makela S, Davis VL, Tally WC, Korkman J, Salo L, Vihko R, et al. Dietary Estrogens Act through Estrogen Receptor-Mediated Processes and Show No Antiestrogenicity in Cultured Breast Cancer Cells. Environ Health Perspect 1994; 102: 572-8.
- Krazeisen A, Breitling R, Moller G, Adamski J. Phytoestrogens inhibit human 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 5. Mol Cell Endocrinol 2001; 171: 151-62.
- Le Bail JC, Champavier Y, Chulia AJ, Habrioux G. Effects of phytoestrogens on aromatase, 3beta and 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase activities and human breast cancer cells. Life Sci 2000; 66: 1281-91.
- Kao YC, Zhou C, Sherman M, Laughton CA, Chen S. Molecular basis of the inhibition of human aromatase (estrogen synthetase) by flavone and isoflavone phytoestrogens: A site-directed mutagenesis study. Environ Health Perspect 1998; 106: 85-92.
- Evans BA, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. J Endocrinol 1995; 147: 295-302.
- Wong CK, Keung WM. Daidzein sulfoconjugates are potent inhibitors of sterol sulfatase (EC 3.1.6.2). Biochem Biophys Res Commun 1997; 233: 579-83.
- Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, Bloigu S, Hamalainen E, Fotsis T, et al. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic

- circulation and liver metabolism of estrogens and on sex hormone binding globulin (SHBG). J Steroid Biochem 1987; 27: 1135-44.
- Dechaud H, Ravard C, Claustrat F, de la Perriere AB, Pugeat M. Xenoestrogen interaction with human sex hormone-binding globulin (hSHBG). Steroids 1999; 64: 328-34.
  - Arora A, Nair MG, Strasburg GM. Structure-activity relationships for antioxidant activities of a series of flavonoids in a liposomal system. Free Radic Biol Med 1998; 24: 1355-63.
  - Sierens J, Hartley JA, Campbell MJ, Leatham AJ, Woodside JV. Effect of phytoestrogen and antioxidant supplementation on oxidative DNA damage assessed using the comet assay. Mutat Res 2001; 485: 169-76.
  - Onozawa M, Fukuda K, Ohtani M, Akaza H, Sugimura T, Wakabayashi K. Effects of soybean isoflavones on cell growth and apoptosis of the human prostatic cancer cell line LNCaP. Jpn J Clin Oncol 1998; 28: 360-3.
  - Barnes S. Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. J Nutr 1995; 125 (3 Suppl): 777S-783S.
  - Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, et al. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. Proc Natl Acad Sci U S A 1993; 90: 2690-4.
  - Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, Ogawara H, Watanabe S, Itoh N, et al. Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. J Biol Chem 1987; 262: 5592-5.
  - Dubey RK, Gillespie DG, Imthurn B, Rosselli M, Jackson EK, Keller PJ. Phytoestrogens inhibit growth and MAP kinase activity in human aortic smooth muscle cells. Hypertension 1999; 33 (1 Pt 2): 177-82.
  - Degen GH. Interaction of phytoestrogens and other environmental estrogens with prostaglandin synthase *in vitro*. J Steroid Biochem 1990; 35: 473-9.
  - Boker LK, Van der Schouw YT, De Kleijn MJ, Jacques PF, Grobbee DE, Peeters PH. Intake of dietary phytoestrogens by Dutch women. J Nutr 2002; 132: 1319-28.
  - De Kleijn MJ, van der Schouw YT, Wilson PW, Adlercreutz H, Mazur W, Grobbee DE, et al. Intake of dietary phytoestrogens is low in postmenopausal women in the United States: the Framingham study (1-4). J Nutr 2001; 131: 1826-32.
  - Mazur WM, Wahala K, Rasku S, Salakka A, Hase T, Adlercreutz H. Lignan and isoflavonoid concentrations in tea and coffee. Br J Nutr 1998; 79: 37-45.
  - Liggins J, Bluck LJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Daidzein and genistein content of fruits and nuts. 2000; 11: 326-31.
  - Liggins J, Bluck LJ, Runswick S, Atkinson C, Coward WA, Bingham SA. Daidzein and genistein contents of vegetables. Br J Nutr 2000; 84: 717-25.
  - Kato I, Tominaga S, Kuroishi T. Relationship between westernization of dietary habits and mortality from breast and ovarian cancers in Japan. Jpn J Cancer Res 1987; 78: 349-57.
  - Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. Br J Cancer 1991; 63: 963-6.
  - Lamartiniere CA, Murrill WB, Manzolillo PA, Zhang JX, Barnes S, Zhang X, et al. Genistein alters the ontogeny of mammary gland development and protects against chemically-induced mammary cancer in rats. Proc Soc Exp Biol Med 1998; 217: 358-64.
  - Landstrom M, Zhang JX, Hallmans G, Aman P, Bergh A, Damber JE, et al. Inhibitory effects of soy and rye diets on the development of Dunning R3327 prostate adenocarcinoma in rats. Prostate 1998; 36: 151-61.
  - Peterson G, Barnes S. Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells but not epidermal growth factor receptor tyrosine autophosphorylation. Prostate 1993; 22: 335-45.
  - Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. Prostate 1998; 34: 75-9.
  - Cassidy A, Bingham S, Setchell KD. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. Am J Clin Nutr 1994; 60: 333-40.
  - Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Nagamani M. Effects of soy consumption for one month on steroid hormones in premenopausal women: implications for breast cancer risk reduction. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 63-70.
  - Phipps WR, Martini MC, Lampe JW, Slavin JL, Kurzer MS. Effect of flax seed ingestion on the menstrual cycle. J Clin Endocrinol Metab 1993; 77: 1215-9.
  - Pietinen P, Stumpf K, Mannisto S, Kataja V, Uusitupa M, Adlercreutz H. Serum enterolactone and risk of breast cancer: a case-control study in eastern Finland. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001; 10: 339-44.



38. Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Phipps WR, Kurzer MS. Premenopausal equol excretors show plasma hormone profiles associated with lowered risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 581-6.
39. Gorbach SL. Estrogens, breast cancer, and intestinal flora. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1: S85-90.
40. Gorbach SL, Goldin BR. Diet and the excretion and enterohepatic cycling of estrogens. *Prev Med* 1987; 16: 525-31.
41. Goldin BR, Adlercreutz H, Gorbach SL, Warram JH, Dwyer JT, Swenson L, et al. Estrogen excretion patterns and plasma levels in vegetarian and omnivorous women. *N Engl J Med* 1982; 307: 1542-7.
42. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6-11.
43. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236-42.
44. 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 (Suppl 6): 1375S-1379S.
45. Adami S, Bufalino L, Cervetti R, Di Marco C, Di Munno O, Fantasia L, et al. Ipriflavone prevents radial bone loss in postmenopausal women with low bone mass over 2 years. *Osteoporos Int* 1997; 7: 119-25.
46. Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, Passeri M, et al. A double blind, placebo-controlled trial of ipriflavone for prevention of postmenopausal spinal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 142-7.
47. Gennari C, Agnusdei D, Crepaldi G, Isaia G, Mazzuoli G, Ortolani S, et al. Effect of ipriflavone--a synthetic derivative of natural isoflavones--on bone mass loss in the early years after menopause. *Menopause* 1998; 5: 9-15.
48. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276-82.
49. Vanharanta M, Voutilainen S, Lakka TA, van der Lee M, Adlercreutz H, Salonen JT. Risk of acute coronary events according to serum concentrations of enterolactone: a prospective population-based case-control study. *Lancet* 1999; 354: 2112-5.
50. Geleijnse JM, Launer LJ, Hofman A, Pols HA, Witteman JC. Tea flavonoids may protect against atherosclerosis: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2170-4.
51. Baum JA, Teng H, Erdman JW, Jr., Weigel RM, Klein BP, Persky VW, et al. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 545-51.
52. Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 1998; 128: 954-9.
53. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 3106-10.
54. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991; 88: 1785-92.
55. Tou JC, Chen J, Thompson LU. Flaxseed and its lignan precursor, secoisolariciresinol diglycoside, affect pregnancy outcome and reproductive development in rats. *J Nutr* 1998; 128: 1861-8.
56. Tou JC, Chen J, Thompson LU. Dose, timing, and duration of flaxseed exposure affect reproductive indices and sex hormone levels in rats. *J Toxicol Environ Health A* 1999; 56: 555-70.
57. Strauss L, Makela S, Joshi S, Huhtaniemi I, Santti R. Genistein exerts estrogen-like effects in male mouse reproductive tract. *Mol Cell Endocrinol* 1998; 144: 83-93.
58. Strom BL, Schinnar R, Ziegler EE, Barnhart KT, Sammel MD, Macones GA, et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. *JAMA* 2001; 286: 807-14.
59. Mitchell JH, Cawood E, Kinniburgh D, Provan A, Collins AR, Irvine DS. Effect of a phytoestrogen food supplement on reproductive health in normal males. *Clin Sci (Lond)* 2001; 100: 613-8.