

## เอสโตรเจนจากพืช

กระเชียร บัญญาคำเลิศ\* สุกัญญา ชัยกิตติศิลป์\*  
นิมิต เตชไกรชนะ\* กอบจิตต์ ลิมปพยอม\*

**Panyakhamlerd K, Chaikittisilpa S, Taechakraichana N, Limpaphayom K. Phytoestrogens. Chula Med J 1999 Feb;43(2): 115-27**

*Phytoestrogens are plant compounds with estrogen-like biological activity. There are three main classes of these substances: isoflavones, lignans and coumestans. The estrogenic potency is about 0.0006-0.2%, therefore they are considered weak estrogens. Phytoestrogens are found widely in soyfood, cereals, fruit, seeds and vegetables. Menopausal symptoms and risk of chronic diseases such as cancer and cardiovascular disease are lower in the Asian countries than in western countries as the intake of foods rich in phytoestrogens is high in the Asian countries, it has been suggested that these substances are in part responsible for these effects. Evidence from several human studies has shown that dietary phytoestrogens could produce an increase in vaginal maturation and reduction of hot flushes in postmenopausal women. However, there was no clear correlation in response to estrogenic changes in vaginal cytology and the effect on hot flushes. With respect to cardiovascular disease, meta-analysis of controlled trials demonstrated that consumption of soy protein was associated with reductions in serum cholesterol, LDL cholesterol and triglycerides. Hence, soy phytoestrogens may provide cardioprotective benefits. Currently, there is little published data to support a specific role for phytoestrogens in the prevention of osteoporosis, and further studies of longer duration are required. Cancer data is still inadequate. Although animal data suggests that these compounds may play a protective role against breast cancer by several mechanisms, these have yet to be confirmed in prospective human studies.*

*In conclusion, phytoestrogens may be a group of substances with great potential for preventive medicine. Nevertheless, at present no definite recommendations can be made as to the dietary amounts needed for prevention of disease.*

**Key words :** *Phytoestrogens, Menopausal symptoms , Breast cancer.*

Reprint request : Panyakhamlerd K, Department of Obstetrics and Gynecology, Faculty of Medicine, Chulalongkorn University, Bangkok 10330, Thailand.

Received for publication. November 15, 1998.

Phytoestrogens เป็นสารประกอบจากพืชที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน มีการรายงานครั้งแรกเมื่อปี ค.ศ. 1926<sup>(1)</sup> สารที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนนอกจากพบในพืชหลายร้อยชนิด<sup>(2)</sup> ยังอาจสร้างได้จากสัตว์หรือจุลินทรีย์ต่างๆ เช่น เชื้อรา และอาจพบในสารเคมีบางชนิด เช่น ยาฆ่าแมลง รวมทั้ง DDT ด้วย<sup>(3,4)</sup> สามารถแบ่งสารที่ออกฤทธิ์เอสโตรเจนหรือฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนได้เป็น 2 กลุ่มใหญ่ ๆ คือ สารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติหรือสารสังเคราะห์<sup>(1)</sup>

1. สารที่เกิดขึ้นเองตามธรรมชาติ แบ่งเป็น

1.1 เอสโตรเจนจากรังไข่ (Ovarian estrogens)

1.2 เอสโตรเจนจากเชื้อรา (Mycostrogens) ได้แก่ Resorcylic and lactones สร้างจาก Molds ซึ่งเป็นสารที่พบปนเปื้อนอยู่กับ Cereal crops

1.3 เอสโตรเจนจากพืช (Phytoestrogens) ได้แก่

1.3.1 Isoflavonoids แบ่งเป็น 2 ชนิด

1.3.1.1 Isoflavones พบมากในถั่วเหลือง

(Soy) และผลิตภัณฑ์ที่แปรรูปมาจากถั่วเหลือง เช่น เต้าหู้ นมถั่วเหลือง

1.3.1.2 Coumestans พบมากในถั่วงอก

(Soybean sprouts) และถั้วชนิด Clover

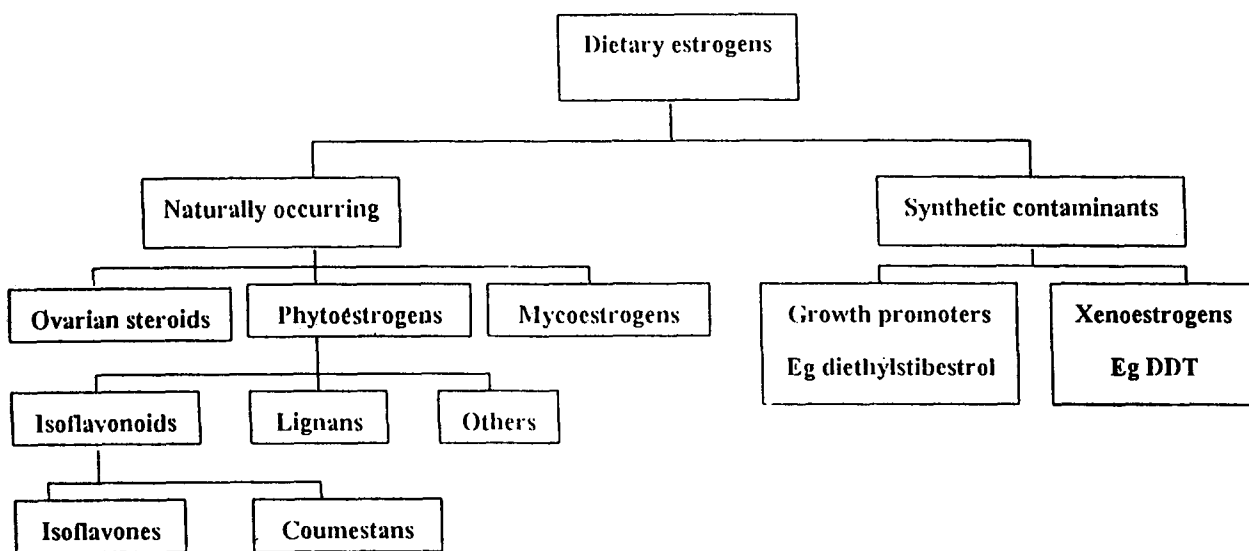
1.3.2 Lignans พบในเมล็ดพืชชนิดต่าง ๆ เช่น

เมล็ดลินิน (Flaxseed) เมล็ดทานตะวันเมล็ดข้าว นอกจากนี้ยังพบในผักและผลไม้หลายชนิดเช่น กระเทียม แครอท แอปเปิล เชอร์รี่ รวมทั้งพบในเบียร์ที่ทำจากพืชจำพวก Hops

2. สารที่เกิดจากการสังเคราะห์ได้แก่

2.1 Growth promoters เช่น Diethylstilbestrol

2.2 สารจำพวกสารเคมี (Xenostrogen) เช่น ยาฆ่าแมลง รวมทั้ง DDT ชนิดต่าง ๆ ของสารที่มีฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนและแหล่งอาหารประเภทต่าง ๆ ที่มี Phytoestrogens ในปริมาณสูง ดังแสดงในรูปที่ 1<sup>(1)</sup> และตารางที่ 1<sup>(1)</sup>



รูปที่ 1. แสดงการแบ่งประเภทของสารที่ออกฤทธิ์เอสโตรเจน หรือฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจน<sup>(1)</sup>

ตารางที่ 1. แสดงแหล่งของอาหารประเภทต่าง ๆ ที่มี Phytoestrogens ปริมาณสูง <sup>(1)</sup>

Isoflavones		Lignans			Coumestans	
Legumes	Soybean products	Whole grain cereal	Fruits, Veggies, Seeds	Alcoholic sources	Bean sprouts	Fodder crops
Soybeans	Soy meal	Wheat	Cherries	Beer from hops	Alfalfa	Clover
Lentils	Soy grits	Wheat germ	Apples	Bourbon from corn	Soybean	
Beans	Soy flour	Barley	Pears		sprouts	
Haricot	Tofu	Hops	Stone fruits			
Broad	Soy milk	Rye	Linseed			
Kidney		Rice	Sunflower seeds			
Lima		Brans	Carrots			
Chick peas		Oats	Fennel			
			Onion			
			Garlic			
			Vegetable oils			
			including olive oil			

ในธรรมชาติ Phytoestrogens กลุ่ม Isoflavones มีสารที่สำคัญอยู่ 2 ชนิดถึง Genistein และ Daidzein<sup>(1)</sup> สำหรับกลุ่ม Lignans ก็มีสารที่สำคัญ 2 ชนิดเช่นกัน คือ Enterolactone และ Enterodiol<sup>(1,5,6)</sup> ส่วน Coumestrol ซึ่งเป็นสารในกลุ่ม Coumestans<sup>(7)</sup> ไม่ค่อยมีความสำคัญนัก เนื่องจากพบสารกลุ่มนี้ในอาหารที่รับประทานค่อนข้างน้อย Phytoestrogens ไม่ว่าจะชนิด Isoflavonoids หรือ Lignans จะอยู่ในรูปของ Conjugated glycosides<sup>(8)</sup> เมื่อเข้าสู่ร่างกายจะถูกแบคทีเรียบริเวณลำไส้ใหญ่ตอนต้นหลัง

เอนไซม์ Glycosidase ย่อยให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ (Active form) ดังแสดงในรูปที่ 2 <sup>(6)</sup>

Phytoestrogens ในรูป Active form จะออกฤทธิ์ทางชีวภาพคล้ายเอสโตรเจน และยังมีฤทธิ์อื่นๆ ที่เป็นประโยชน์ต่อร่างกายอีกมากมายดังจะได้กล่าวต่อไป สารพวกนี้ เมื่อถูกดูดซึมผ่านลำไส้แล้วจะมีส่วนหนึ่งผ่าน Portal vein เข้าสู่ตับ (Enterohepatic circulation) และขับออกมาทางน้ำดี<sup>(9)</sup> บางส่วนจะถูกดูดซึมผ่านลำไส้เข้าสู่ร่างกาย และขับออกทางปัสสาวะ<sup>(10)</sup>

Biochanin A	→	Genistein	→	P-E thyphenol + Dihydrogenistein
Formononetin	→	Daidzein	→	Equol + O-Desmethylangolensin
Matairesinol	→	Enterolactone		
Secoisolariciresinol	→	Enterodiol	→	Enterolactone

รูปที่ 2. แสดงการเปลี่ยนรูปของ Phytoestrogens ในทางเดินอาหารให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์<sup>(6)</sup>

### กลไกการออกฤทธิ์ของ Phytoestrogens

Phytoestrogens มีฤทธิ์เอสโตรเจนมากน้อยต่างกัน โดยจะมีความแรง (Biological potency) ค่อนข้างต่ำ<sup>(5,7,11)</sup> เมื่อเปรียบเทียบกับฤทธิ์ของ Estradiol จึงถือว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์เอสโตรเจนอ่อน ๆ สำหรับความแรงของ Phytoestrogens แต่ละชนิดเปรียบเทียบกับ Estradiol ดังแสดงในตารางที่ 2<sup>(11)</sup>

ตารางที่ 2. เปรียบเทียบความแรงของ Phytoestrogens ชนิดต่าง ๆ<sup>(11)</sup>

Substance	Potency
Estradiol	100
Coumestrol	0.202
Genistein	0.084
Equol	0.061
Diadzein	0.013
Formononetin	0.0006

ในสารอาหารชนิดหนึ่ง ๆ อาจประกอบด้วยสารจำพวก Phytoestrogens หลายชนิดด้วยสัดส่วนที่แตกต่างกันไป กระบวนการเผาผลาญอาหารจำพวก Phytoestrogens ในแต่ละคนก็แตกต่างกัน ทั้งนี้อาจขึ้นกับจำนวนแบคทีเรีย (Bacterial flora) ในลำไส้ใหญ่ที่ทำหน้าที่เปลี่ยนสารเหล่านี้ให้เป็นรูปที่ออกฤทธิ์ได้<sup>(12,13)</sup>

มีการศึกษามากมายที่สนับสนุนประโยชน์ของ Phytoestrogens ในอาหารต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เช่น รักษาอาการของวัยหมดระดู ป้องกันและรักษาภาวะช่องคลอดแห้ง ป้องกันโรคกระดูกพรุน รวมทั้งโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน<sup>(1,14-19)</sup> นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า Phytoestrogens อาจช่วยป้องกันมะเร็งบางชนิดเช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งเยื่อโพรงมดลูก และมะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น<sup>(1,14,20,21)</sup> โดยที่ Phytoestrogens จะออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่าง ๆ ดังนี้

#### 1. ฤทธิ์เอสโตรเจน และฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน (Estrogenic vs antiestrogenic effects)

Phytoestrogens สามารถจับกับ Receptors ของเอสโตรเจน และออกฤทธิ์คล้ายเอสโตรเจนได้ทั้งจากการศึกษาในสัตว์ มนุษย์ หรือในเซลล์เพาะเลี้ยง<sup>(22-24)</sup> ผลของ Phytoestrogens ที่รู้จักกันดีจากรายงานเมื่อปี ค.ศ.1946 คือ การทำให้ฝูงแกะในทวีปออสเตรเลียเป็นหมัน จากการกินถั่วชนิด Red clover ปริมาณมาก ซึ่งจะเปลี่ยนเป็นสารออกฤทธิ์คือ Equol โดยแบคทีเรียในลำไส้ ทำให้แกะได้รับเอสโตรเจนในปริมาณที่สูงเกิดเป็นหมันได้ นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงสาร Isoflavones ในสัตว์จำพวกหนู (Rat) พบว่าสารนี้กระตุ้นให้มดลูกของหนูเพิ่มขนาดขึ้น (Uterine hypertrophy)<sup>(25)</sup> อย่างไรก็ตามมีการศึกษาพบว่า Genistein และ Coumestrol สามารถออกฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนโดยการยับยั้งฤทธิ์ของ Diethylstilbestrol ในการกระตุ้นให้มดลูกของหนูขาว (Albino mice) เพิ่มขนาดขึ้น<sup>(26)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการใช้อาหาร Enterolactone ความเข้มข้นต่ำสามารถกระตุ้นการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมชนิด MCF-7 แต่ ถ้าให้ เอสตราไอโอดอลในเซลล์เพาะเลี้ยงด้วย Enterolactone จะออกฤทธิ์ยับยั้งการเจริญเติบโตแทน<sup>(27)</sup> สำหรับกลไกการออกฤทธิ์ต้านเอสโตรเจนของสารเหล่านี้ ปัจจุบันยังไม่ทราบแน่ชัด ดังนั้น Phytoestrogens จึงมีฤทธิ์ทั้งกระตุ้นและยับยั้งฤทธิ์ของเอสโตรเจน ขึ้นอยู่กับเซลล์หรืออวัยวะแต่ละระบบ และปริมาณของเอสโตรเจนที่มีอยู่ในร่างกายด้วย (Endogenous estrogen)<sup>(14)</sup>

#### 2. ยับยั้งเอนไซม์ในขบวนการผลิตฮอร์โมนจำพวก Steroid

##### 2.1 ยับยั้งเอนไซม์ Aromatase

เอนไซม์ Aromatase ทำหน้าที่เปลี่ยนฮอร์โมนแอนโดรเจนให้เป็นเอสโตรเจน เช่น Androstenedione เป็น Estrone หรือ Testosterone เป็น Estradiol พบว่าสารพวก Enterolactone มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้ที่รก<sup>(28)</sup> ส่วน Genistein, Coumestrol, Biochanin A และ Equol มีฤทธิ์ยับยั้งของเอนไซม์นี้ที่ Fibroblast ของผิวหนังบริเวณอวัยวะเพศ<sup>(29)</sup>

ในสตรีวัยหมดระดูแหล่งของเอสโตรเจนในร่างกายที่สำคัญคือ Estrone ที่ได้จากการเปลี่ยน Androstein-

dione โดยเอนไซม์ Aromatase ที่เซลล์ไขมัน และกล้ามเนื้อ ซึ่งพบว่าเอนไซม์นี้มีการทำงานเพิ่มขึ้นในสตรีที่เป็นมะเร็งเต้านม<sup>(30)</sup> Phytoestrogens ที่มีฤทธิ์ยับยั้งเอนไซม์ Aromatase ทำให้ร่างกายมีเอสโตรเจนน้อยลงมีผลยับยั้งเซลล์มะเร็งเต้านมได้ ถึงแม้ว่า Phytoestrogens มีฤทธิ์อ่อน ๆ ในการยับยั้งเอนไซม์ Aromatase แต่จะพบสารเหล่านี้ได้มากมายในอาหารทั่วไปไม่ว่าจะเป็นผัก ผลไม้ หรือข้าวชนิดต่าง ๆ ดังนั้นถ้าร่างกายได้รับสารเหล่านี้ อย่างเพียงพอ จะยับยั้งการเปลี่ยนของแอนโดรเจนเป็นเอสโตรเจน จึงอาจลดปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งบางชนิดซึ่งถูกกระตุ้นให้เจริญเติบโตโดยเอสโตรเจนได้ เช่น มะเร็งเต้านม<sup>(14)</sup>

## 2.2 ยับยั้งเอนไซม์ 17 $\beta$ - hydroxysteroid dehydrogenase

เอนไซม์ชนิดนี้ทำหน้าที่เปลี่ยนกลับไปมาระหว่างสาร 2 กลุ่มคือกลุ่ม 17-Ketosteroids และกลุ่ม 17-Hydroxysteroids<sup>(31)</sup> เช่น การเปลี่ยน Estrone ไปเป็น Estradiol ซึ่งมีฤทธิ์สูงสุดในกลุ่มของฮอร์โมนเอสโตรเจน<sup>(32)</sup> พบว่า Phytoestrogens ยับยั้งเอนไซม์ชนิดนี้โดยเฉพาะสารจำพวก Enterolactone จะมีฤทธิ์สูงสุด ทำให้ร่างกายมี Estradiol น้อยลง<sup>(33)</sup>

นอกจากนี้ Phytoestrogens ยังทำหน้าที่ยับยั้งเอนไซม์ 5 $\alpha$  reductase<sup>(33)</sup> ซึ่งเปลี่ยน Testosterone เป็น Dihydrotestosterone ที่มีฤทธิ์สูงกว่า<sup>(34)</sup> จึงเป็นผลดีในการยับยั้งมะเร็งที่จะถูกกระตุ้นโดยฮอร์โมนเพศชาย เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก<sup>(33)</sup>

## 3. ยับยั้ง Tyrosine - specific protein kinase

Tyrosine kinase มีความสำคัญต่อการทำงานของ Receptors ของ Growth factors ต่าง ๆ เช่น Epidermal growth factor, Platelet-derived growth factor, Insulin และ Insulin-like growth factor ซึ่งมีบทบาทสำคัญในกระบวนการแบ่งตัวและเปลี่ยนแปลงรูปร่างของเซลล์<sup>(35)</sup> สารที่มีคุณสมบัติยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase จึงถูกนำมาศึกษาเพื่อใช้เป็นสารต้านมะเร็ง Genistein ก็มีคุณสมบัตินี้เช่นกัน จากการวิจัยพบว่าสามารถทำให้เซลล์มะเร็งเต้านมของมนุษย์ตายได้<sup>(36)</sup> นอกจากนี้ยังมีการศึกษาถึงการนำสารชนิดนี้มา

รักษามะเร็งเม็ดเลือดขาวชนิด B-cell ในหนู ซึ่งพบว่าได้ผลดี<sup>(37)</sup>

## 4. ยับยั้งเอนไซม์ DNA topoisomerase

เอนไซม์ชนิดนี้มีความสำคัญต่อการแบ่งตัวของเซลล์พบว่า Genistein สามารถยับยั้งการทำงานของเอนไซม์ชนิดนี้ และหยุดการเปลี่ยนแปลงของ Cell cycle ในระยะ G2 และ M<sup>(38)</sup> ปัจจุบันสารที่มีคุณสมบัติเช่นนี้ได้ถูกนำมาศึกษาเพื่อผลิตเป็นสารฆ่ามะเร็งชนิดต่าง ๆ

## 5. ยับยั้งขบวนการ Angiogenesis

Angiogenesis หรือ Neovascularization เป็นขบวนการสร้างเส้นโลหิตฝอยใหม่ จะเกิดระหว่างการซ่อมแซมบาดแผลของเนื้อเยื่อ และพบในก้อนมะเร็ง<sup>(39)</sup> ซึ่ง ขบวนการนี้จะมีการเจริญเติบโตของ Endothelial cells ออกจากเส้นเลือดปกติ พร้อมกับมีการหลั่งเอนไซม์เพื่อย่อย Extracellular matrix ขบวนการนี้จะถูกควบคุมโดย Angiogenic factors ซึ่งจะกระตุ้นการสร้าง Plasminogen activator<sup>(39)</sup> จากการศึกษาพบว่า Genistein ลดการสร้างสารชนิดหลังนี้ ทำให้รบกวนขบวนการเกิด Angiogenesis ซึ่งเป็นผลดีต่อการยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็ง<sup>(40)</sup>

## 6. กระตุ้นการสร้าง Sex hormone binding globulin (SHBG)

Phytoestrogens ชนิด Isoflavonoids และ Lignans กระตุ้นการสร้าง SHBG ในตับ<sup>(41)</sup> ทำให้มี SHBG ไปจับกับฮอร์โมนอิสระในเลือดเพิ่มขึ้น จึงลดผลของฮอร์โมน โดยเฉพาะเอสโตรเจนต่อระบบต่าง ๆ ของร่างกาย เนื่องจากมีเอสโตรเจนในรูปอิสระน้อยลง<sup>(41)</sup> ดังนั้นจากกลไกนี้ Phytoestrogens จึงน่าจะช่วยลดความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งที่สัมพันธ์กับฮอร์โมน (Hormone-dependent cancer)<sup>(14)</sup>

## 7. ฤทธิ์ Antioxidant

สารจำพวก Flavonoids เช่น Catechin มีฤทธิ์ยับยั้งการ Oxidation ของ Low-density lipoprotein<sup>(42)</sup> ซึ่งเป็นที่ทราบกันดีอยู่แล้วว่า Oxidized LDL เป็นสาเหตุทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ<sup>(43)</sup> ดังนั้น Phytoestrogens จึงมีบทบาทในการป้องกันการเกิดหลอดเลือดหัวใจอุดตัน ซึ่งปัจจุบันกำลังมีการศึกษากันอย่างกว้างขวาง

นอกจากผลต่าง ๆ ของ Phytoestrogens ที่กล่าวมาแล้ว ยังพบว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์เป็น Anti-inflammation, Antihypertension หรือ Immunosuppression ซึ่งคงต้องมีการศึกษาวิจัยเพื่อให้ได้ทราบผลที่แน่นอนต่อไป<sup>(1,14)</sup>

### ผลของ Phytoestrogens ต่ออาการต่าง ๆ ของสตรีวัยหมดระดู

เมื่อสตรีเข้าสู่วัยหมดระดูจะมีอาการต่าง ๆ เกิดขึ้นทั้งในช่วงหมดระดูระยะต้น และผลระยะยาว เช่นมีอาการร้อนวูบวาบ (Hot flashes) ช่องคลอดแห้ง (Vaginal dryness) เจ็บเวลามีเพศสัมพันธ์ (Dyspareunia)<sup>(15,44)</sup> ถ้าหมดระดูเป็นระยะเวลานาน ๆ อาจทำให้เกิดภาวะกระดูกพรุน (Osteoporosis) และโรคหัวใจหลอดเลือดอุดตัน (Coronary heart disease)<sup>(45,46)</sup> Phytoestrogens มีผลต่ออาการของวัยหมดระดูที่กล่าวมาแล้ว ดังนี้

#### 1. อาการของวัยหมดระดู (Climacteric symptoms)

จากรายงานของ International Health Report พบว่าอาการของวัยหมดระดูในสตรีเอเชียมีความชุกและความรุนแรงน้อยกว่าสตรีทางตะวันตก เช่น ในประเทศจีนพบมีอาการร้อยละ 18 สิงคโปร์ พบร้อยละ 14 ขณะที่ในยุโรปพบถึงร้อยละ 70-80 ความแตกต่างของความชุกของอาการของวัยหมดระดูน่าจะมาจากปัจจัยหลายอย่าง เช่น

ปัจจัยทางสิ่งแวดล้อมและอาหารซึ่งแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาค<sup>(15)</sup> มีการศึกษาถึงผลของ Phytoestrogens ต่ออาการของวัยหมดระดู โดยใช้ Zearalenone ซึ่งเป็น Synthetic phytoestrogen เปรียบเทียบกับ Conjugated equine estrogens และยาหลอก (Placebo) พบว่า Zearalenone และ Conjugated equine estrogens สามารถรักษาอาการของวัยหมดระดูได้ผลไม่แตกต่างกัน และดีกว่ายาหลอก<sup>(16)</sup> อย่างไรก็ตามพบว่ามีหลายการศึกษาที่ให้ผลตรงกันหรือขัดแย้งกับผลของการศึกษาดังกล่าว ดังแสดงในตารางที่ 3<sup>(1)</sup> ปัจจุบันจึงอาจกล่าวได้แต่เพียงว่า Phytoestrogens อาจช่วยบรรเทาอาการของวัยหมดระดู ผลที่แน่นอนรวมทั้งขนาดที่ใช้คงต้องรอผลการศึกษาต่อไป

#### 2. อาการทางอวัยวะสืบพันธุ์

Phytoestrogens สามารถใช้รักษาอาการช่องคลอดแห้งได้ เนื่องจากมีฤทธิ์เอสโตรเจนอ่อน ๆ มีการศึกษาพบว่าแป้งถั่วเหลือง (Soy flour) ซึ่งอยู่ในกลุ่ม Isoflavones และ Linseed ในกลุ่ม Lignans ทำให้ Maturation index ของเยื่อเมือกช่องคลอดเปลี่ยนแปลง คือพบ Superficial cells เพิ่มขึ้น<sup>(17)</sup> แต่มีหลายการศึกษาที่พบว่าไม่มีการเปลี่ยนแปลงดังแสดงในตารางที่ 3<sup>(1)</sup> ทั้งนี้อาจเนื่องจากประชากรและรูปแบบที่ศึกษาแตกต่างกัน

ตารางที่ 3. ผลของ Phytoestrogens ต่ออาการของวัยหมดระดู และเซลล์ของเยื่อเมือกช่องคลอด<sup>(1)</sup>

Investigator (yr)	Phytoestrogen	Numbers	Vaginal cytology	Hot flushes
Wilcox (1990)	45 g SF	25	↑ P < 0.05	
Murkies (1995)	45 g SF	58	NS	↓ P < 0.001
Baird (1995)	TVP 1/2 substitute	94	NS	
Dalais (1996)	45 g SG	52	↑ P < 0.03	NS
	45 g linseed		NS	↓ P < 0.02
Harding (1996)	80 mg SP drink	20		↓ P < 0.03
Brezezinski (1996)	80 g tofu, miso, 10 g linseed	165	↑ P < 0.005	↓ P < 0.004

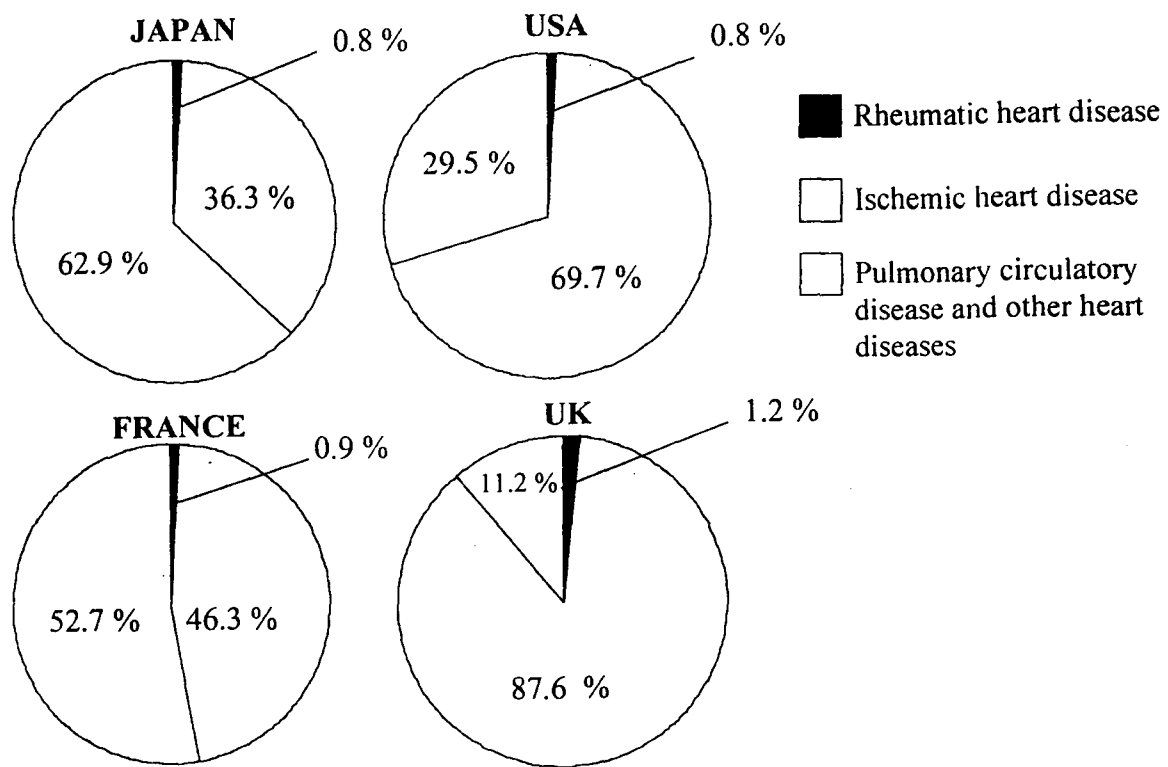
Phytoestrogen SF, soy flour; SP, soy protein ; SG , soy grit enriched bread; TVP, textured vegetable protein; NS, not significant.

3. โรคหัวใจหลอดเลือดอุดตัน (Coronary heart disease)

จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบว่าอุบัติการณ์การเกิดโรคหัวใจหลอดเลือดอุดตันพบในประเทศทางตะวันตกน้อยกว่าประเทศทางตะวันตก และสัดส่วนของประชากรที่เสียชีวิตจากโรคนี้ก็ยังคงแตกต่างกันในแต่ละภูมิภาคดังรูปที่ 3<sup>(47)</sup>

จะรับประทานถั่วเหลือง<sup>(18)</sup> สำหรับระดับ HDL-cholesterol มีการศึกษาโดยให้สตรีวัยหมดระดูรับประทาน Isoflavones ในรูปเม็ดวันละ 40 มิลลิกรัม พบว่าสามารถเพิ่มระดับ HDL-Cholesterol ได้ถึงร้อยละ 22<sup>(19)</sup>

นอกจากผลลดระดับไขมันในเลือดดังกล่าว ยังมีการศึกษาพบว่า Phytoestrogens ยังมีฤทธิ์อื่นๆ ในการป้องกันเกิดการเกิด Atherosclerotic plaque ดังนี้<sup>(35, 40, 42, 48, 49)</sup>



รูปที่ 3. สัดส่วนของประชากรที่เสียชีวิตจากโรคหัวใจในประเทศต่าง ๆ<sup>(47)</sup>

จากรูปแสดงให้เห็นว่าประเทศญี่ปุ่นมีอัตราการตายจากโรคนี้น้อยกว่าประเทศทางตะวันตก ปัจจัยที่ทำให้เกิดโรคนี้น่าจะแตกต่างกันเนื่องจากอาหารที่รับประทานจากการรวบรวมและวิเคราะห์ผลการศึกษา (Meta-analysis) 38 แห่ง พบว่าการรับประทานถั่วเหลือง (Soy) ขนาด 47 กรัมต่อวัน ทำให้มีระดับ Cholesterol ในเลือดลดลงร้อยละ 9.3 LDL-cholesterol ลดลงร้อยละ 12.4 และ Triglyceride ลดลงร้อยละ 10.5<sup>(18)</sup> ผลในการลดระดับ Cholesterol จะมากขึ้น ถ้าผู้ป่วยมีระดับ Cholesterol ในเลือดสูงก่อนที่

1. มีฤทธิ์ Antioxidant สามารถยับยั้ง Oxidation ของ LDL-cholesterol ซึ่งเป็นตัวการสำคัญทำให้เกิดการอุดตันของหลอดเลือดหัวใจ
2. Upregulation ของ LDL receptors ในเม็ดเลือดขาวจำพวก Mononuclear ทำให้มีการทำลาย LDL เพิ่มขึ้นถึง 8 เท่าในเซลล์เหล่านี้
3. ยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase ป้องกันการเกิด Platelet aggregation
4. ยับยั้งขบวนการ Angiogenesis การทำงานของ



Growth factors ต่างๆ และการเกิด Cell adhesion

5. ขีดขวางขบวนการ Proliferation ของ Endothelial cells

6. ทำให้หลอดเลือดขยายตัว (Vasodilatation)

จากผลของ Phytoestrogens ที่กล่าวมา อาจถือได้ว่าสารเหล่านี้มีฤทธิ์ป้องกันโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน อย่างไรก็ตามผลต่าง ๆ เหล่านี้ส่วนใหญ่เป็นการศึกษาในสัตว์ทดลอง ยังต้องมีการศึกษาอย่างกว้างขวางในมนุษย์ต่อไปเพื่อให้ทราบถึงผลที่แน่นอนของสารกลุ่มนี้ต่อโรคหลอดเลือดหัวใจอุดตัน

#### 4. โรคกระดูกพรุน (Osteoporosis)

จากรายงานขององค์การอนามัยโลก (WHO Study Group Report) พบว่าอุบัติการณ์ของโรคกระดูกพรุนในสตรีชาวเอเชียต่ำกว่าสตรีชาวตะวันตก และยิ่งพบว่าสตรีญี่ปุ่นมีอุบัติการณ์ของกระดูกสะโพกหักต่ำกว่าสตรีผิวขาว<sup>(46)</sup> ทั้งนี้อาจขึ้นกับปัจจัยต่าง ๆ เช่น วิถีการดำเนินชีวิต อาหารการกิน และการออกกำลังกาย เป็นไปได้หรือไม่ว่าอาหารที่ชาวเอเชียรับประทานเป็นประจำ มี Phytoestrogens ในปริมาณที่สูงกว่าและสารเหล่านี้มีส่วนช่วยในการป้องกันโรคกระดูกพรุน

ปัจจุบันพบโรคกระดูกพรุนในสตรีวัยหมดระดูชาวญี่ปุ่นเพิ่มมากขึ้นกว่าในอดีต อาจเนื่องจากการเปลี่ยนแปลงประเภทของอาหารที่รับประทานจากอาหารดั้งเดิมของประเทศซึ่งมี Phytoestrogens ปริมาณสูงเปลี่ยนเป็นอาหารทางตะวันตก มีการศึกษาในหนู (Rat) พบว่า Genistein ขนาด 1 มิลลิกรัมต่อวัน มีฤทธิ์เทียบเท่า Conjugated equine estrogens ขนาด 5 ไมโครกรัมต่อวัน สำหรับป้องกันไม่ให้เนื้อกระดูกลดลงในหนูที่ได้รับการตัดรังไข่ออกแล้ว<sup>(50)</sup> สารกลุ่ม Coumestrol ก็สามารถยับยั้งการสลายของกระดูก (Bone resorption) ได้เช่นเดียวกัน<sup>(51)</sup> สำหรับศึกษาในมนุษย์มีรายงานว่า Ipriflavone ซึ่งสังเคราะห์จากสารกลุ่ม Isoflavones ขนาด 500 มิลลิกรัมต่อวันสามารถป้องกันการสลายของกระดูกในสตรีวัยหมดระดู โดยออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของ Osteoclast<sup>(52)</sup> อย่างไรก็ตามปัจจุบันยังมีรายงานการศึกษาถึงบทบาท

ของ Phytoestrogens ในการป้องกันโรคกระดูกพรุนน้อยมาก จึงยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนถึงผลในด้านนี้

#### Phytoestrogens กับการเกิดมะเร็ง

Phytoestrogens มีฤทธิ์ป้องกันการเกิดมะเร็ง โดยออกฤทธิ์ผ่านกลไกต่าง ๆ ดังได้กล่าวแล้ว เช่น ฤทธิ์ต้านเอสโตรเจน ยับยั้งเอนไซม์ต่างในขบวนการสร้างฮอร์โมนจำพวก Steroid ฤทธิ์ต่อโปรตีนที่เป็นตัวพาฮอร์โมนไปยังอวัยวะเป้าหมาย และฤทธิ์อื่น ๆ อีกมาก มะเร็งซึ่งเป็นที่กล่าวถึงมากที่สุดวิธีวิทยาคือ มะเร็งเต้านม และมะเร็งของเยื่อโพรงมดลูก จากการศึกษาทางระบาดวิทยาพบอุบัติการณ์ของมะเร็งเต้านม เยื่อโพรงมดลูก รังไข่ และ ลำไส้ใหญ่ในประชากรของประเทศแถบเอเชียและยุโรปตะวันออกน้อยกว่าประเทศทางตะวันตก ปัจจัยที่สำคัญคืออาหารที่รับประทานมีส่วนประกอบที่แตกต่างกัน เมื่อศึกษาการเกิดมะเร็งดังกล่าวในประชากรชาวเอเชียที่อพยพไปอยู่ประเทศทางตะวันตกพบว่ามีความเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเพิ่มขึ้น ขณะที่กลุ่มที่ยังคงบริโภคอาหารดั้งเดิมของชาติตัวเองอยู่ถึงแม้จะย้ายถิ่นฐานแล้วก็ตามกลับไม่พบว่ามีความเสี่ยงเพิ่มขึ้นแต่อย่างใด<sup>(53)</sup>

##### 1. มะเร็งเต้านม

การศึกษาทางระบาดวิทยา สัตว์ทดลอง และเซลล์ทดลองพบว่า Phytoestrogens อาจมีบทบาทในการป้องกันมะเร็งเต้านม Genistein สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านม โดยยับยั้งเอนไซม์ Tyrosine kinase<sup>(36)</sup> ขีดขวางขบวนการ Angiogenesis<sup>(40)</sup> และมีฤทธิ์ Antioxidation โดยไม่ต้องจับกับ Receptors ของเอสโตรเจนในเซลล์<sup>(14)</sup> Phytoestrogens ชนิดอื่น ๆ ก็มีการศึกษาเช่นกันพบว่า Linseed ซึ่งมีปริมาณ Lignans มาก สามารถยับยั้งการเกิดมะเร็งในนมของหนู (Rat)<sup>(20)</sup> Enterolactone ในปริมาณที่เหมาะสมสามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งเต้านมของมนุษย์ชนิด MCF-7<sup>(27)</sup> Diadzein มีคุณสมบัติ Antiproliferative สามารถยับยั้งการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งได้เช่นกัน

นอกจากนี้ยังมีการศึกษาพบว่า ถ้าสตรีได้รับ

Phytoestrogens ก่อนเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์แล้ว (Prepubertal exposure) จะทำให้เต้านมมีการเจริญเติบโตและพัฒนาการเป็นเต้านมผู้ใหญ่ มี Differentiated lobules จำนวนมากซึ่งจะช่วยป้องกันการเปลี่ยนแปลงไปเป็นมะเร็ง ในทางตรงกันข้ามถ้าสตรีได้รับ Phytoestrogens หลังจากเข้าสู่วัยเจริญพันธุ์แล้ว (Postpubertal exposure) โดยที่เต้านมนั้นมีการพัฒนาการไม่เพียงพอมาก่อนในการเจริญเป็นเต้านมผู้ใหญ่ เช่น ได้รับ Phytoestrogens น้อยตั้งแต่วัยเด็กหรือสตรีที่ไม่เคยตั้งครรภ์ Phytoestrogens ที่ได้รับหลังวัยเจริญพันธุ์นี้อาจออกฤทธิ์เอสโตรเจนอ่อน ๆ กระตุ้นเต้านมทำให้เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเต้านมได้<sup>(1)</sup> จะเห็นได้ว่า Phytoestrogens มีบทบาทสำคัญในการยับยั้งมะเร็งเต้านม ขณะเดียวกันอาจกระตุ้นได้ในบางกรณี การศึกษาวิจัยในอนาคตอันใกล้คงจะให้คำตอบที่ชัดเจนขึ้น

## 2. มะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก

พบว่าการที่สตรีที่ยังมีมดลูกได้รับเอสโตรเจนชนิดเดียว (Unopposed estrogen) ในรูปของฮอร์โมนทดแทนโดยไม่ได้รับโปรเจสโตเจนร่วมด้วย เป็นปัจจัยเสี่ยงในการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก ฉะนั้นการได้รับ Phytoestrogens ที่มีอยู่ในแหล่งอาหารต่าง ๆ ก็อาจให้ผลเหมือนกับที่ได้รับ Unopposed estrogen คือเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดมะเร็งเยื่อบุโพรงมดลูก เนื่องจาก Phytoestrogens สามารถออกฤทธิ์เป็นเอสโตรเจนอ่อน ๆ ได้ อย่างไรก็ตามยังไม่มีการศึกษายืนยันว่า การได้รับ Phytoestrogens จากอาหารในปริมาณที่สูง จะกระตุ้นการเจริญเติบโตของเยื่อบุโพรงมดลูกจนกลายเป็นมะเร็ง และยังมีรายงานการเพิ่มอุบัติการณ์ของมะเร็งชนิดนี้ในประชากรแถบประเทศที่มี Phytoestrogens ในอาหารเป็นปริมาณสูง<sup>(21)</sup>

กล่าวโดยสรุป Phytoestrogens ซึ่งเป็นสารตามธรรมชาติที่พบได้มากมายตามแหล่งอาหารต่างๆ มีคุณสมบัติที่น่าจะเป็นประโยชน์ในการป้องกันหรือรักษาอาการต่าง ๆ ของสตรีวัยหมดระดู รวมทั้งโรคกระดูกพรุน และโรคหัวใจหลอดเลือดอุดตัน และจากหลักฐานทางทฤษฎี และทางระบาดวิทยาบ่งว่าสารเหล่านี้ อาจจะช่วยยับยั้งมะเร็งบางชนิด เช่น มะเร็งเต้านม หรือมะเร็งเยื่อบุ

โพรงมดลูก อย่างไรก็ตามการศึกษาตามคลินิกอย่างต่อเนื่อง เป็นสิ่งที่จำเป็นอย่างยิ่ง เพื่อให้ได้ทราบผลที่แน่นอนของ Phytoestrogens ในการป้องกันและรักษาอาการหรือโรคต่าง ๆ ของสตรีวัยหมดระดู

## อ้างอิง

1. Murkies AL, Wilcox G, Davis SR. Clinical review 92 . Phytoestrogens. J Clin Endocrinol Metab 1998 Feb; 83(2): 297-303
2. Farnsworth NR, Bingel AS, Cordell GA, Crane FA, Fong HHS. Potential value of plants as sources of new antifertility agents II. J Pharm Sci 1975 Apr; 64 (4): 717-54
3. Duax WL, Griffin JF. Structure-activity relationships of estrogenic chemicals. Proceedings of the Second Symposium on Estrogens in the Environment. Raleigh, North Carolina, April 10-12, 1985.
4. Davis DL, Bradlow H. Can environmental estrogens cause breast cancer? Sci Am 1995 Oct; 273 (4):167- 72
5. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. Scand J Clin Lab Invest 1990; 50 Suppl 210: 3-23
6. Setchell KDR, Adlercreutz H. Mammalian lignans and phytoestrogens. Recent studies on their formation, metabolism, and biological role in health and disease. In : Rowland I, ed. Role of the Gut Flora in Toxicity and Cancer. London : Academic Press, 1988: 315-45
7. Price KR, Fenwick GR. Naturally occurring oestrogens in foods-a review. Food Addit Contam 1985 Apr- Jun; 2 (2): 73-106
8. Axelson M, Sjoval J, Gustafsson BE, Setchell KD.

- Soya - a dietary source of the non-steroidal estrogen equol in man and animals. *J Endocrinol* 1984 Jul; 102 (1): 49-56
9. Axelson M, Setchell KDR. The excretion of lignans in rats-evidence for an intestinal bacterial source for this new group of compounds. *FEBS Lett* 1981 Jan 26; 123 (2): 337-42
10. Adlercreutz H, Fotsis T, Bannwart C, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T. Determination of urinary lignans and phytoestrogen metabolites, potential antiestrogens and anticarcinogens, in urine of women on various habitual diets. *J Steroid Biochem* 1986 Nov; 25 (5B): 791-7
11. Markiewicz L, Garey J, Adlercreutz H, Gurdipe E. In vitro bioassays of nonsteroidal phytoestrogens. *J Steroid Biochem Molec Biol* 1993 May; 45(5): 399-405
12. Kelly GE, Joannou GE, Reeder AY, Nelson C, Waring MA. The variable metabolic response to dietary isoflavones in humans. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 Jan; 208 (1): 40-3
13. Kirkman LM, Lampe JW, Campbell DR, Martini MC, Slavin JL. Urinary lignan and isoflavone excretion in men and women consuming vegetable and soy diets. *Nutr Cancer* 1995; 24(1): 1-12
14. Adlercreutz H, Mazur W. Phyto-oestrogens and Western disease. *Ann Med* 1997 Apr; 29(2): 95-120
15. Knight DC, Eden JA. Phytoestrogens - a short review. *Maturitas* 1995; 22: 167-75
16. Utian WH. Comparative trial of P1496. A new nonsteroidal oestrogen. *Br Med J* 1973 Mar 10; 1(853): 579-81
17. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG. Oestrogenic effects of plant foods of post-menopausal women. *Br Med J* 1990 Oct 20; 301(6757): 905-6
18. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995 Aug 3; 333(5): 276-82
19. Eden JA, Knight DC, Howes JB. A controlled trial of isoflavones for menopausal symptoms. Abstract from the Eighth International Congress on the Menopause November 3-7, 1996, Sydney Australia
20. Thompson LU, Rickard SE, Orcheson LJ, Seidl MM. Flaxseed and its lignan and oil components reduce mammary tumor growth at a late stage of carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1996 Jun; 17(6): 1373-6
21. Parkin DM. Cancers of the breast, endometrium and ovary: geographical correlations. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1989 Dec; 25(12): 1917-25
22. Setchell KDR, Gosselin SJ, Weish MB, Johnston JO, Balistreri WF, Kramer LW, Dresser BL, Tarr MJ. Dietary estrogens-a probable cause of infertility and liver disease in captive cheetahs. *Gastroenterology* 1987; 93: 225-33
23. Makela S, Santti R, Salo L, McLachlan JA. Phytoestrogens are partial estrogen agonists in the adult male mouse. *Environ Health Perspect* 1995 Oct; 103 Suppl 7: 123-7
24. Nwanna Al, Lundh TJO, Madej A, Fredriksson G, Bjornhag G. Clinical changes in ovariectomized ewes exposed to phytoestrogens and 17 $\beta$ -estradiol implants. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995 Jan; 208(1): 92-7

25. Drane HM, Patterson DSP, Roberts BA, Saba N. Oestrogenic activity of soyabean products. *Food Cosmetics Toxicol* 1980 Aug; 18(4): 425-7
26. Folman Y, Pope GS. The interaction in the immature mouse of potent estrogens with coumestrol, genistein and other utero-vagino-trophic compounds of low potency. *J Endocrinol* 1966 Feb; 34(2): 215-25
27. Mousavi Y, Adlercreutz H. Enterolactone and estradiol inhibit each other's proliferative effect on MCF-7 breast cancer cells in culture. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1992 Mar; 41 (3-8): 615-9
28. Adlercreutz H, Bannwart C, Wahala K, Makela T, Brunow G, Hase T, Arosemena PJ, Kellis JT Jr. Inhibition of human aromatase by mammalian lignans and isoflavonoid phytoestrogens. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993 Feb; 44(2): 147-53
29. Morton MS, Griffiths K. Epidemiology of phytoestrogens and cancer. In: Studd JWW, ed. *The management of the menopause: annual review 1998*. New York: The Parthenon Publishing Group, 1998: 81-92
30. O'Neill JS, Miller WR. Aromatase activity in breast adipose tissue from women with benign and malignant breast diseases. *Br J Cancer* 1987 Nov; 56(5): 601-4
31. Reed MJ. Oestradiol 17 $\beta$  hydroxysteroid dehydrogenase: its family and function. *J Endocrinol* 1991 May; 129(2): 163-5
32. Clark JH, Hardin JW, McCormack SA. Estrogen receptor binding and growth of the reproductive tract. *Pediatrics* 1978 Dec; 62 (6 pt 2): 1121-7
33. Evans BAJ, Griffiths K, Morton MS. Inhibition of 5 $\alpha$ -in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J Endocrinol* 1995 Nov; 147(2): 295-302
34. Horton R. Dihydrotestosterone is a peripheral paracrine hormone. *J Androl* 1992 Jan-Feb; 13(1): 23 -7
35. Kenyon GL, Garcia GA. Design of kinase inhibitors. *Med Res Rev* 1987 Oct-Dec; 7(4): 389-416
36. Kiguchi K, Glesne D, Chubb CH, Fujiki H, Huberman E. Differential induction of apoptosis in human breast cells by okadaic acid and related inhibitors of protein phosphatases 1 and 2A. *Cell Growth Diff* 1994 Sep; 5(9): 995-1004
37. Uckun FM, Evans WE, Forsyth CJ, Waddick KG, Ahlgren LT, Chelstrom LM, Burkhardt A. Biotherapy of B-cell precursor leukemia by targeting genistein to CD19-associated tyrosine kinases. *Science* 1995 Feb 10; 267(5199): 886-91
38. Matsukawa Y, Marui N, Sakai T, Satomi Y, Yochida M, Matsumoto, Nishino H, Aoike A. Genistein arrests cell cycle progression G<sub>2</sub>-M. *Cancer Res* 1993 Mar 15; 53(6): 1328-31
39. Pepper MS, Montesano R. Protolytic balance and capillary morphogenesis. *Cell Differ Dev* 1990 Dec; 32(3): 319-28
40. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993 Apr 1; 90 (7): 2690-4

41. Adlercreutz H, Hockerstedt D, Bannwart C, Hamalainen E, Fotsis T, Bloigu S. Association between dietary fiber, urinary excretion of lignans and isoflavonic phytoestrogens, and plasma non-protein bound sex hormones in relation to breast cancer. In: Bresciani F, King RJB, Lippman ME, Raynaud J-P, eds. *Progress in Cancer Research and Therapy*. Vol. 345: Hormones and Cancer 3. New York: Raven Press, 1988: 409-12
42. Mangiapane H, Thomson J, Salter A, Brown S, Bell GD, White DA. The inhibition of the oxidation of low density lipoprotein by (+)-catechin, a naturally occurring flavonoid. *Biochem Pharmacol* 1992 Feb 4; 43 (3): 445-50
43. Sack MN, Rader DJ, Cannon RO 3d. Oestrogen and inhibition of oxidation of low-density lipoproteins in post-menopausal women. *Lancet* 1994 Jan 29; 343(8892): 269-70
44. Bachmann GA. Influence of menopause on sexuality. *Int J Fertil Menopause Stud* 1995; 40 Suppl 1: 16-22
45. Grodstein F, Stampfer MJ. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis* 1995 Nov-Dec; 38(3): 199-210
46. Report of a WHO Study Group. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis, Geneva, Switzerland: World Health Organ Tech Rep Ser 1994; 843: 11-3
47. World Health Organization. *World health statistic annual*. Geneva: WHO; 1994.
48. Xiong ZG, Burnette E, Cheung DW. Modulation of  $Ca^{2+}$  activated  $K^{+}$  channel activity by tyrosine kinase inhibitors in vascular smooth muscle cell. *Eur J Pharmacol Mol Pharmacol* 1995 Jul 18; 290(2): 117-23
49. Lovati MR, Manzoni C, Canavesi A, Sirtori M, Vaccarino, Marchi M, Gaddi G, Sirtori CR. Soybean protein diet increases low density lipoprotein receptor activity in mononuclear cells from hypercholesterolaemic patients. *J Clin Invest* 1987 Nov; 80(5): 1498-502
50. Anderson JJ, Ambrose WW, Garner SC. Orally dosed genistein from soy and prevention of cancellous bone loss in two ovariectomised rat models. *J Nutr* 1995; 125: 799S
51. Tsutsumi N. Effect of coumestrol on bone metabolism in organ culture. *Biol Pharm Bull* 1995 Jul; 18(7): 1012-5
52. Valente M, Bufalino L, Casigiione GN, D' Angelo R, Mancuso A, Galoppi, Zichella L. Effects of 1-year treatment with Iprifavone on bone in postmenopausal women with low bone mass. *Calcif Tissue Int* 1994 May; 54 (5): 377-80
53. 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 Country. *Br J Cancer* 1991 Jun; 63(6): 963-6