

FYTOESTROGENY VE VÝŽIVĚ – PŘINÁŠEJÍ UŽITEK NEBO RIZIKO?

JITKA MORAVCOVÁ^a a TEREZA KLEINOVÁ^{a,b}

^aÚstav chemie přírodních látek, Vysoká škola chemicko-technologická v Praze, Technická 5, 166 28 Praha 6, ^bVýzkumný ústav živočišné výroby, Přátelství 815, 104 00 Praha 10
e-mail: Jitka.Moravcova@vscht.cz

Došlo dne 17.I.2002

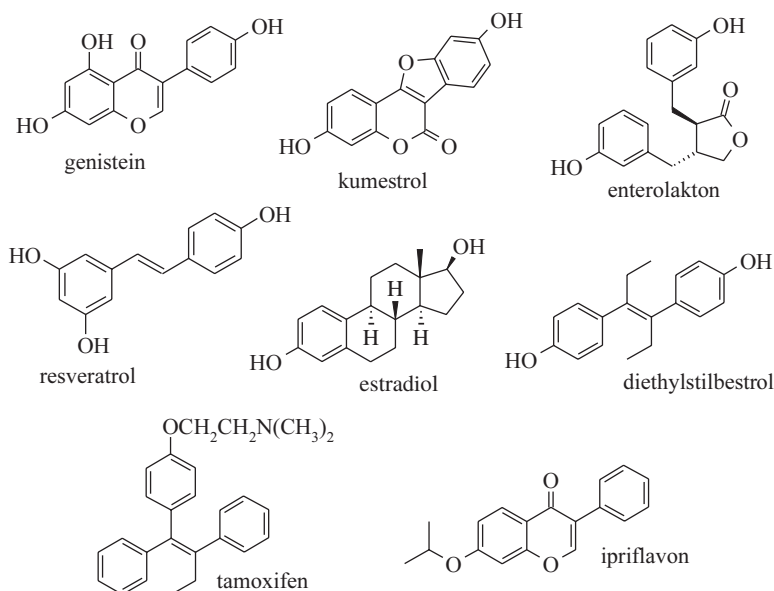
Klíčová slova: fytoestrogeny, estrogeny, biologické účinky, metabolismus, výživa, sója

Obsah

1. Úvod
2. Výskyt
3. Metabolismus a farmakokinetika
4. Sója jako zdroj fytoestrogenů
5. Účinek fytoestrogenů na lidské zdraví
 - 5.1. Kardiovaskulární onemocnění
 - 5.2. Nádorová onemocnění
 - 5.3. Osteoporosa, symptomy menopauzy, angiogeneze a metabolismus estrogenů
6. Závěr

1. Úvod

Fenolické sekundární metabolity napodobující strukturu



Obr. 1. Struktura vybraných fytoestrogenů genisteinu (isoflavon), kumestrolu (kumestan), enterolaktonu (lignan) a resveratrolu (stilben) v porovnání s přirozeným (estradiol) a syntetickým (diethylstilbestrol) estrogenem, antiestrogenem (tamoxifen) a účinným syntetickým isoflavonem (ipriflavon)

přirozených savčích estrogenů jsou obsaženy ve více než 300 rostlinách¹. Isoflavony, lignany, kumestany a stilbeny (obr. 1) tvoří nejrozšířenější skupiny fytoestrogenů a jsou v rostlinách přítomny především ve formě glykosidů. Pro lidskou populaci je hlavním zdrojem fytoestrogenů potrava, ale není zanedbatelná ani expozice environmentálním estrogenům, tzv. xenoestrogenům. V této souvislosti je významné zjištění, že strava bohatá na fytoestrogeny by mohla výrazně snižovat² interakce slabších xenoestrogenů s estrogenními receptory (ER).

2. Výskyt

Isoflavony jsou taxonometricky rozšířeny v přírodě jen úzce, a to v rostlinách vikvovitých (*Viciaceae*). Jejich nejbohatším zdrojem je sója luštinatá, dále se vyskytují v červeném jeteli (*Trifolium pratense*) a v některých léčivých rostlinách, jako je kručinka barvířská (*Genista tinctoria*) a janovec metlatý (*Sarothamnus scoparius*) (cit.³). V malé míře jsou zastoupeny i v žitě a výrobcích z něho, objevují se i v pivu a bourbonu. Nově byly nalezeny i v rybízu a dalším drobném ovocí⁴. Sója obsahuje tři hlavní isoflavonové fytoestrogeny, jejichž aglykony jsou daidzein, genistein a glycitein⁵. Formononetin a biochanin A jsou hlavními isoflavony červeného jetele⁶.

Lignany jsou v nejrůznějších semenech, celých zrnech, luscích zeleniny a v ovoci, ale při technologickém zpracování využívajícím moderní techniky mletí je obvykle frakce lignanů oddělena společně se slupkami a vlákninou. Z tohoto důvodu není lidská strava na lignany příliš bohatá. Nejdůležitějším zdrojem lignanů jsou rostlinné oleje, zejména lněný olej, který obsahuje⁷ v sušině sekoisolariciresinol (SECO)

v koncentraci 0,8 mg.g⁻¹ vedle minoritního matairesinolu; lněná semena obsahují SECO kolem 3,7 a po odtučnění 5,5 mg.g⁻¹. Dalším zdrojem lignanů je celozrnné žitné pečivo nebo různé typy vlákniny^{8,9} a byly nalezeny i v drobném ovoci¹⁰. Dříve se předpokládalo, že lignany jsou metabolity pouze vyšších rostlin, ale nyní se ví, že existují i přirozené savčí lignany, enterodiol a enterolakton, které byly dokázány v biologických tekutinách lidí i zvířat.

Ačkoliv byla z rostlin izolována řada kumestanů¹¹, z hlediska estrogenní aktivity a obsahu v rostlinném materiálu je nejdůležitější kumestrol, který je základním fytoestrogenem vojtěšky (*Medicago sativa*) (cit.¹²). Pro člověka je opět zdrojem kumestanů potrava, resp. vhodné dietetické doplňky, a to hlavně klíčky vojtěšky s obsahem¹³ kumestrolu v sušině 5,6 mg.g⁻¹.

Z derivátů stilbenů je nejdůležitější resveratrol, který je nejvíce obsažen ve slupkách červené révy vinné (*Vitis vinifera*). Jeho koncentrace ve šťávě z červeného hrozna je¹⁴ od 6,3 do 15,3 mg.l⁻¹, zatímco pro bílé odrůdy se hodnota pohybuje od 0,2 do 0,5 mg.l⁻¹.

3. Metabolismus a farmakokinetika

Isoflavony, lignany i stilbeny procházejí katabolismem podobným jak u lidí, tak u zvířat, zatímco metabolismus kumestanů nebyl doposud popsán.

Absorpce fytoestrogenů je zahájena hydrolyzou glykosidů střevními bakteriálními β-glukosidasami, kyselinou chlorovodíkovou v žaludku nebo β-glukosidasami přítomnými v potravě¹⁵. Po absorpci v tenkém střevě jsou volné aglykony transformovány v játrech na glukuronidy a sulfoglukuronidy. Podle profilu konjugátů vylučovaných močí je první způsob, tj. přes glukuronáty, dominantní¹⁶. Tyto konjugáty jsou podobně jako u endogenních estrogenů vylučovány močí a v menší míře stolicí, rovněž přecházejí do žluči a dostávají se do krevního řečiště. Po vyloučení do žluči mohou být konjugované fytoestrogeny znovu hydrolyzovány střevními bakteriemi. Dekonjugace pak může vést k opakované absorpci a degradaci v tenkém střevu¹⁷. Flavony inhibují konjugaci resveratrolu, a tím by mohly zvyšovat jeho biologickou dostupnost¹⁸ pro organismus.

Daidzein je metabolizován¹⁹ na dihydrodaidzein, který se dále transformuje buď na equol nebo *O*-demethylangolensin (ODMA). Schopnost produkovat oba tyto metabolity daidzeinu je individuální a udává se, že jen kolem 30–40 % populace vylučuje po podání isoflavonů prokazatelně equol^{20,21}. Metabolismus dětí v neonatálním věku neprodukuje equol vůbec díky nepřítomnosti odpovídající střevní mikroflory²². Genistein přechází na dihydrogenistein, který je dále metabolizován na 6'-hydroxy-ODMA, a konečným metabolitem je *p*-ethylfenol. Nedávno byla identifikována kyselina *p*-hydroxyfenyl-2-propionová jako nový metabolit genisteinu²³. Rostlinné lignany SECO a matairesinol jsou lidskými střevními bakteriemi přeměněny na savčí lignany, enterolakton a enterodiol^{24,25}. Důležitým poznatkem je, že metabolismus fytoestrogenů je variabilní a individuální a závisí na řadě faktorů, jako je pohlaví, stáří, fáze menstruačního cyklu, dávka, doba expozice apod.

Málo je známo o distribuci fytoestrogenů v různých tkáních. Po intravenosním podání daidzeinu krysím samečům byla

nalezena vysoká koncentrace daidzeinu v plazmě, játrech, plicích a ledvinách, střední v kosterním svalstvu, srdci a slezině a jen nízká v mozku a varlatech²⁶. Hladina genisteinu v plazmě po orálním podání krysám byla vyšší u samečů než u samic a nejvyšší koncentrace genisteinu, jeho konjugátů a metabolitů byla stanovena ve vagíně, děloze, vaječnicích a prostatě²⁷. Koncentrace isoflavonů v játrech, ledvinách a děloze krys je zhruba 2 až 5× vyšší než v plazmě²⁸.

U skupiny žen v postmenopauze²⁹ a zdravých mužů³⁰ ve věku 20–40 let bylo zjištěno, že výtěžnost isoflavonů v moči byla vyšší, pokud byl podáván tempoh, pokrmy vyráběny ze sójových fazolí fermentačně. To by mohlo naznačovat, že fermentace zvyšuje biologickou dostupnost isoflavonů sóji. Výtěžnost isoflavonů v moči sledované skupiny zdravých mladých žen³¹ a mužů³² po konzumaci sójového mléka byla v rozmezí 15–66 %. Během těchto studií, které trvaly jeden měsíc, poklesla výtěžnost daidzeinu a genisteinu u žen o 1/3, zatímco u mužů byla tato hodnota stálá. Pokud bylo sójové mléko podáváno krátkodobě, ženy vylučovaly více genisteinu a daidzeinu než muži³³. Tyto výsledky naznačují možnost změn v metabolismu isoflavonů u žen vystavených dlouhodobé expozici, proto autoři rozšířili záběr dlouhodobé studie i na sledování equolu³⁴. Potvrdili, že výtěžnost daidzeinu a genisteinu po 4 týdnech každodenní konzumace sóji poklesne u žen o 31 až 42 % a zároveň se zkrátí poločas absorpce a vylučování. Naproti tomu výtěžnost equolu významně vzrostla 3 až 100× a jeho poločas vylučování vzrostl rovněž. Zdá se, že chronická expozice isoflavony způsobí u žen rychlejší metabolickou degradaci za vzniku neisoflavonových metabolitů (equol). Zvýšená produkce equolu, silnějšího a déle působícího estrogenu, než jsou isoflavony, může měnit a maskovat estrogenní potenci isoflavonových prekurzorů konzumovaných v potravě.

Dále se ukázalo^{35,36}, že ženy, které vylučují stolicí méně než 1 % podávaného množství isoflavonů, vylučují i močí jen 10–16 %. Druhá část žen vylučovala vyšší koncentrace isoflavonů jak stolicí (5 %), tak močí (27–32 %). Tato data podporují teorii o podstatných rozdílech v individuálních metabolismech. Přitom vylučování daidzeinu močí bylo vždy vyšší než v případě genisteinu³⁵, což by podle autorů mohlo naznačovat lepší biologickou dostupnost daidzeinu. Jiná studie rovněž sledující skupinu zdravých mužů³⁷ popisuje vyšší výtěžnost pro daidzein (62 %) než genistein (22 %). Ovšem podle těchto autorů, je to právě genistein, který je efektivněji absorbován z intestinálního traktu a zdržuje se v enterohepatální cirkulaci déle, takže může působit silněji. Důležité a zajímavé výsledky přináší práce⁴⁵, zabývající se monitorováním isoflavonů v moči, plazmě a mateřském mléku po jednorázovém a opakovaném podání sójových fazolí. Příjem fytoestrogenů vyvolal rychlou a na dávce závislou odpověď v mateřském mléku, maximální koncentrace isoflavonů bylo dosaženo za 10–14 hodin a eliminace byla dokončena za 2–4 dny. Podobně jako u moči a plazmy i v mateřském mléce probíhala eliminace ve dvou vlnách, ta druhá byla vyvolána pravděpodobně uvolněním isoflavonů z enterohepatální cirkulace. Tento proces se ostatně u metabolismu fytoestrogenů uplatňuje často³⁸. Jestliže lze o metabolismu isoflavonů říci, že je variabilní, pak toto tvrzení platí i v ještě větší míře pro lignany³⁹. Muži vylučují více enterolaktonu a méně enterodiolu než ženy²⁵ a lignany jsou vylučovány také především močí, a to ve formě konjugátů, a dále stolicí ve volné, nekonjugované podobě²⁹.

4. Sója jako zdroj fytoestrogenů

Typickým zdrojem fytoestrogenů je potrava bohatá na sóju a její produkty⁴⁰. V souvislosti s nemocí šílených krav stoupá ve výživě význam sójového masa, např. jako vhodné náhražky masových karbanátků v řetězcích rychlého občerstvení. V Asii se těší značné oblibě pokrmy vyráběné fermentací sójových fazolí, jako je např. tempeh, miso nebo sójová pasta, které obsahují isoflavony hlavně ve formě volných aglykonů. Obsah fytoestrogenů v potravinách do značné míry závisí na technologickém zpracování suroviny. Někteří autoři popisují mírné snížení obsahu daidzeinu a genisteinu při mletí sójových fazolí^{5,41}, jiní podobný vliv nezaznamenali⁴¹. Při vaření se daidzein a genistein nerozkládají⁴², ale pražení fazolí vyvolává ztráty okolo 21 % pro genistein a 15 % pro daidzein. Zmrazené sójové fazole obsahovaly o 20–30 % méně genisteinu a daidzeinu ve srovnání s čerstvými a rovněž skladování syrových fazolí způsobilo⁴² pokles obsahu fytoestrogenů až o 75 %. Výroba tofu neovlivňuje obsah isoflavonů^{42,43}. Naopak při výrobě sójových párků nebo tofu jogurtu se sníží obsah fytoestrogenů až desetkrát. Odstranění tuků z práškových sójových surovin vede⁴² obvykle ke snížení obsahu isoflavonů o 30–40 %. Sójový protein izolovaný extrakcí ethanolem obsahuje jen asi 50 % fytoestrogenů původně v sóje přítomných⁴⁴.

Většina autorů se přiklání k názoru, že hlavním důvodem rozdílné koncentrace fytoestrogenů v podobných potravinách (tab. I) je nutno hledat v původu vstupní suroviny, neboť např. sójové fazole z Japonska a USA mají zhruba stejný obsah daidzeinu, ale liší se až o 27 % v obsahu genisteinu. Dalším faktorem může být doba skladování potravin v obchodech, klimatické a pěstitelské podmínky a vegetační zralost rostlinné suroviny.

O tom, kolik fytoestrogenů přijímá člověk s potravou, rozhodují v prvé řadě tradiční národní zvyky. Většina asijské populace konzumuje 20–80 mg genisteinu za den, zatímco příjem genisteinu v USA činí pouze 1–3 mg denně⁵³. Dalším nezanedbatelným vlivem je skladba potravy v různých dietách. Ti lidé, kteří upřednostňují makrobiotickou stravu, vylučují močí 4× více fytoestrogenů než laktovegetariáni, a ti zase asi 2× více než konzumenti jak živočišné, tak i rostlinné stravy⁵⁴.

5. Účinek fytoestrogenů na lidské zdraví

Prokazatelně nižší výskyt nádorových onemocnění prsu, vaječníků, dělohy a prostaty v asijských zemích ve srovnání se západní civilizací se zdá být způsoben spíše životním stylem než geneticky^{55,56}. A protože tradiční asijská kuchyně je bohatá na luštěniny a sóju obzvláště, vyvolalo jednoduché konstatování, že pravděpodobnost výskytu nádorů je až 20× nižší, obrovskou vlnu zájmu o isoflavony. Podobný zájem vyvolal i resveratrol v souvislosti s tzv. francouzským paradoxem, tj. nižší úmrtností na koronární a srdeční nemoci a určité druhy rakoviny ve Francii. Účinek fytoestrogenů pokrývá spektrum potenciálních mechanismů, které mohou nakonec vést k estrogenímu nebo antiestrogenímu efektu na metabolismus, a to v závislosti na řadě faktorů, jako je jejich koncentrace, koncentrace endogenních estrogenů, typ receptoru a dále na individuálních charakteristikách subjektů, jako je pohlaví, věk atd.

Tabulka I
Obsah daidzeinu a genisteinu v sóje a různých potravinách vyrobených ze sóji^a

Potravina	Daidzein [mg.kg ⁻¹]	Genistein [mg.kg ⁻¹]	Lit.
Fazole ^b	1001	1023	45
Fazole ^b	676	940	45
Fazole	1006	1382	45
Fazole ^c	848	1105	45
Fazole	1355	2676	44,47
Fazole ^c	941	1426	44,47
Mouka	654	1122	45
Mouka	412	969	44,47
Mouka	674	969	48
Mouka	789	1069	42
Mouka	658–742	837–939	43
Mouka	406	516	49
Karbanátek	26	83	44,47
Lupínky	1165	1951	50
Lupínky	419	1411	51
Lupínky	721	1222	52
Tofu	113	166	45
Tofu	238	245	44,47
Tofu	76–97	187–216	46
Tofu	644	727	49
Tofu	258	377	42
Tofu	438–1036	910–1420	47
Tofu	840	1233	47
Tempeh	405	422	44,47
Miso	1272	281	44,47
Miso	2107	227	44,47
Tofu jogurt	103	162	44,47
Parmezán	26	6	44,47
Čedar	83	62	44,47
Protein 1	89	373	44,47
Protein 2	191	640	44,47
Párky	55	129	44,47

^a Vztaženo na sušinu, ^b stejná surovina, nákup květen 93 a leden 94, ^c pražené

Fytoestrogeny jsou slabé estrogény s *in vivo* aktivitou 100 až 1000× slabší než estradiol^{57–59}, ale mohou být v těle přítomny v koncentracích až 100× vyšších než endogenní estrogény^{53,60}. Endogenní receptory existují ve dvou subtypech: dlouhou dobu známý typ ERa a v roce 1996 objevený typ ERb. Estrogení afinita⁶¹ je pro oba subtypy různá: estradiol >> kumestrol > genistein > daidzein > biochanin A > formononetin = ipriflavon pro ERa a estradiol >> genistein = kumestrol > daidzein > biochanin A > formononetin pro ERb. Genistein má k receptoru ERb asi 7× vyšší afinitu⁶² než k receptoru ERa. Resveratrol má stejnou afinitu k oběma typům receptorů⁶³.

Ovšem účinek fytoestrogenů se nemusí projevovat pouze prostřednictvím estrogenních receptorů, ale mohou ovlivňovat různé enzymy, syntézu proteinů, transport vápníku, oxidaci lipidů, diferenciaci buněk nebo účinek růstových faktorů. Biosyntéza a účinky lignanů⁶⁴ a syntéza a účinky resveratrolu⁶⁵ byly nedávno předmětem referátových článků.

5.1. Kardiovaskulární onemocnění

Obecně je přijímáno tvrzení, že nižší nárůst kardiovaskulárních onemocnění asijské populace je výsledkem vysokého příjmu fytoestrogenů v potravinách⁶⁶. Ovšem je nutné připustit jisté zkreslení, protože se mohou uplatňovat i jiné vlivy, jako např. nižší obsah nasycených tuků v potravě asijských národů. Substituční hormonální léčba (HRT) znatelně snižuje riziko úmrtí žen v postmenopauze na kardiovaskulární onemocnění (až o 50 %) a rovněž snižuje i celkovou úmrtnost⁶⁷. Ovšem po zhruba 10 letech se vliv na celkovou úmrtnost ztrácí, protože vzrůstá pravděpodobnost úmrtí na rakovinu prsů vyvolanou dlouhodobým působením HRT. Několik epidemiologických studií ukazuje na snížení nebezpečí srdečních onemocnění a možnou kardioprotektivní roli fytoestrogenů pro ženy v postmenopauze^{68–70}.

Fytoestrogeny mohou mít pozitivní vliv na srdeční onemocnění i prostřednictvím snižování koncentrace lipidů a lipoproteinů v plazmě. Snižování hladiny cholesterolu a zvláště sójovými proteiny je známé už delší dobu, ale u člověka byl tento vliv popsán nedávno⁷¹. Nejvyšší účinek byl zaznamenán u těch dobrovolníků, kteří měli na začátku pokusu nejvyšší hladinu cholesterolu. To může být důvod, proč jiné studie^{72–77} vliv fytoestrogenů na snižování cholesterolu nenašly. Ani pozitivní výsledky dalších pokusů nepřinesly jednoznačnou odpověď, neboť v několika případech byly připisány špatnému výběru a velikosti sledované skupiny osob, případně jiným složkám podávaného přípravku než isoflavonům⁷⁸.

Isoflavony sóji mohou stabilizovat⁷⁹ LDL lipoproteiny proti oxidaci, o níž se předpokládá, že probíhá v arteriích a je považována za jednu z možných příčin vzniku aterosklerosy. Kumestrol je účinnější inhibitor oxidace než 17 β -estradiol⁸⁰, zatímco isoflavony byly účinné méně. Pro kombinaci kumestrol-kvercetin byl popsán synergický efekt, který byl ale menší než pro dvojici equol-kvercetin⁸¹. Fytoestrogeny jsou v poslední době studovány i jako zachycovače volných radikálů. V popředí zájmu stojí hlavně resveratrol, účinný zejména proti hydroxylovým radikálům⁸², a genistein a equol, jejichž aktivita je srovnatelná s kvercetinem⁸¹. Synergickým efektem je také možno vysvětlit ten fakt, že komplex fenolických látek izolovaný z červeného vína měl při stejném dávkování vyšší antioxidační aktivitu než resveratrol sám⁸³. Velice nadějně závěry o přímém vlivu fytoestrogenů sóji na potlačení aterosklerosy opic přinesla studie⁸⁴, ve které preparát s isoflavony výrazně potlačil rozvoj aterosklerosy, který nebylo možno vysvětlit pouhým snížením hladiny cholesterolu v plazmě. Vezme-li se v úvahu, že isoflavony zlepšují vasodilataci u žen v postmenopauze^{75,85}, jsou jasnými kandidáty pro účinnou prevenci aterosklerosy.

5.2. Nádorová onemocnění

V populaci se západním životním stylem je nárůst onemocnění rakovinou prsů, vaječníků, dělohy a prostaty nejvyšší, zatímco u asijské populace je prokazatelně nejnižší^{56,57}. V současné době je rakovina prsů nejčastější nádorové onemocnění žen v USA a podle počtu úmrtí na onkologické choroby jí patří druhé místo⁸⁶. Význam fytoestrogenů v prevenci rakoviny prsů jasně dokumentuje studie zahrnující 144 žen s nově diagnostikovaným onemocněním, u kterých byly

plazma a moč analyzovány ještě před začátkem terapie⁸⁷. Ukázalo se, že u žen s vysokým obsahem hlavně equolu a enterolaktonu je podstatně nižší riziko vzniku a rozvinutí rakoviny prsů. Pro ženy v postmenopauze je charakteristické, že ty, které onemocněly rakovinou prsů, vylučují močí podstatně menší množství lignanů než ženy zdravé, ať už jsou jejich stravovací návyky jakékoliv^{60,88}. Nejdůležitějšími markery byly shledány právě equol a enterolakton⁶⁰. Zajímavé je, že Asiaté, kteří po přesídlení do USA přebírají místní stravovací návyky, ztrácejí svoji přirozenou ochranu proti rakovině⁸⁰ během 1–2 generací⁸⁹. U mužů se předpokládá, že fytoestrogeny mohou mít protektivní účinek proti rakovině prostaty⁹⁰. Epidemiologické studie ukazují, že výskyt rakoviny prostaty u Afroameričanů je 125× vyšší než u čínských mužů⁹¹. Pravděpodobnost vzniku rakoviny prostaty je snížena až na 50 %, je-li více než 5× týdně konzumováno tofu, jak prokázala japonská studie⁹². Asijské muži mají vyšší hladinu fytoestrogenů v plazmě a v moči^{93,94} i v sekretu prostatických žláz⁹⁵, což je v souladu s teorií o preventivní roli těchto rostlinných látek. I muži z oblasti kolem Středozemního moře jsou více chráněni⁹⁶ proti rakovině prostaty díky lepšímu složení potravy. Rovněž pokusy *in vitro* podporují teorii, že fytoestrogeny (biochanin A, daidzein a genistein) jsou dietetické ochranné látky proti rakovině prostaty⁹⁷.

Konzumace sóji a sójových výrobků vykazuje negativní korelaci i s výskytem jiných karcinomů, než jsou nádory endokrinního systému. Tak tofu potlačuje riziko vzniku rakoviny žaludku u japonské populace⁹⁸ a rakoviny plic čínských mužů⁹⁹. Denní konzumace miso je spojena se snížením pravděpodobnosti vzniku rakoviny žaludku u japonských mužů¹⁰⁰. Číňané, jejichž roční spotřeba sójových fazolí je vyšší než 5 kg, jsou o 40 % méně ohroženi rakovinou žaludku¹⁰¹. Konzumace sójových výhonků a tofu vyšší než 9 kg za rok ve srovnání s dávkou menší než 2 kg za rok snižuje nebezpečí vzniku kolorektálního karcinomu¹⁰².

Závěry epidemiologických studií a pokusů na zvířatech nejsou bohužel jednoznačně podpořeny experimenty s buněčnými kulturami, ačkoliv je efekt *in vitro* fytoestrogenů na růst nádorových buněk zkoumán důkladně za různých experimentálních podmínek. Ve většině prací je sice popsán inhibiční efekt fytoestrogenů, ale v řadě případů je inhibice dosažena až při koncentracích řádově přesahujících fyziologické hladiny. Tak kupříkladu genistein vykazoval antiestrogenní efekt a inhiboval^{57,103} proliferaci buněk linie MCF-7 nádorů prsů *in vitro* při koncentraci vyšší než 10 μ M. Pokud se koncentrace genisteinu pohybovala ve fyziologickém rozmezí (1 nM až 10 μ M), pak naopak růst buněk MCF-7 stimuloval. Při posuzování vlivu fytoestrogenů by se nemělo zapomínat na to, že jako slabé estrogény budou za jistých podmínek vždy stimulovaly proliferaci buněk a genovou expresi. Jako důležitá podmínka může totiž vystupovat např. přítomnost estradiolu, který je běžně nacházen u žen i mužů ve všech fázích životního cyklu. Další důležitou okolností může být zvolený typ nádorových linií použitých k experimentům. Nicméně výsledky dvou pokusů *in vivo* z poslední doby na zvířatech mohou zásadně ovlivnit orientaci dalších prací v této oblasti a možná i otevřít odlišný pohled na roli fytoestrogenů. Jestliže byl podáván genistein samicím myším, kterým byly subkutánně implantovány nádorové buňky MCF-7, pak rychlost růstu nádorů v této skupině byla vyšší než ve skupině kontrolní¹⁰³. Pokud byl genistein podáván březím samicím myším, pak urychloval po-

dobně jako estradiol ve stejné dávce pohlavní zralost mláďat-samic¹⁰⁴ a, co je velmi důležité, zvyšoval u nich počet center maligní transformace v mléčné žláze. Autoři odvozují, že expozice fytoestrogeny v těhotenství zvyšuje riziko vzniku karcinomu mléčné žlázy mezi potomky-dcerami. V porovnání s tím přineslo sledování 48 žen, které trpěly benigními i maligními tumory prsů, výsledky zcela neočekávané; fytoestrogeny stimulovaly proliferaci zdravých buněk tkáň mléčné žlázy¹⁰⁵.

Účinky fytoestrogenů na různé karcinomy mohou být připsány řadě mechanismů. Jednak se jistě uplatňuje jak jejich estrogenní aktivita, tak antiestrogenní, která převažuje za přítomnosti endogenních estrogenů. Konečně inhibice buněk MCF-7 vysokými koncentracemi fytoestrogenů je pravděpodobně zcela nezávislá na interakci s ER¹⁰⁶. V těchto i dalších případech se klíčovým mechanismem stává inhibice enzymů, které jsou spojeny s růstem buněk (ornithindekarboxylasa, proteintyrosinkinasa a DNA-topoisomerasy), nebo enzymů řídících produkci estronu z androgenů (aromatasa).

Isoflavony, speciálně genistein, jsou inhibitory^{107,108} proteintyrosinkinasy. Genistein dále snižuje růst, indukuje diferenciaci a inhibuje proliferaci leukemických buněk a melanomů^{109,110}. Biochanin A a genistein mají cytotoxický efekt na karcinom žaludku a tenkého střeva¹¹¹ a podle nejnovějších výsledků se pravděpodobně při inhibici kolorektálního karcinomu uplatňuje i mechanismus aktivace enzymů, jako je NADPH-chinonreduktasa, která chrání buňky proti mutagennímu a karcinogennímu účinku volných radikálů. Pořadí aktivity bylo: enterolakton>genistein>>biochanin A>>kumestrol¹¹². DNA-topoisomerasy katalyzují topologické změny v DNA a jsou nezbytné pro replikaci DNA. Genistein inhibuje¹¹³ jak topoisomerasu I, tak II v koncentracích okolo 7–20 μM. Aromatasa katalyzuje rychlost určující stupeň v syntéze estrogenů, a proto jsou její inhibitory schopny modifikovat hladinu estrogenů u žen. Isoflavony obecně jsou slabšími inhibitory aromatasy než flavony¹¹⁴ a jejich aktivita je různá v závislosti na zdroji enzymu.

Za 20 let mapování výskytu nádorových onemocnění je vidět markantní nárůst kolorektálního karcinomu bez rozdílu pohlaví, karcinomu prostaty u mužů a karcinomu prsů a dělohy u žen. Tento trend je dáván do přímé souvislosti se zvyšováním podílu tuků a masa v potravě a tvoří základ strategie prevence rakoviny cestou zvyšování denní konzumace zeleniny, ovoce a vlákniny.

5.3. Osteoporosa, symptomy menopausy, angiogeneze a metabolismus estrogenů

Postupné řídnutí kostí je přirozeným fyziologickým projevem stáří a souvisí se snížením produkce steroidů v organismu. Protože četnost zlomenin krčků či zápěstí je nižší v Asii než ve většině západních zemí¹¹⁵, opět to je konzumace fytoestrogenů, na kterou je kladen důraz. Riziko postmenopausální osteoporosy žen snižuje hormonální léčba^{116,117}, ačkoliv není doposud jasné, jakým mechanismem. Proto se předpokládá, že fytoestrogeny jako slabé estrogény by mohly působit preventivně proti osteoporose. Nepřímý důkaz této teorii poskytuje i fakt, že ipriflavon v denní dávce 200–600 mg zvyšuje hmotnost kostí¹¹⁷. Doposud publikované práce zatím nepřinášejí příliš optimistické závěry. Sledování 67 holandských

žen v postmenopauze po dobu 10 let nepotvrdilo preventivní efekt nízké dlouhodobé expozice fytoestrogeny¹¹⁸. Fytoestrogeny ovšem mohou přispívat k prevenci osteoporosy i jinými cestami než interakcemi s ER. Předně jsou potraviny ze sóji dobrým zdrojem vápníku a dále mohou isoflavony až o 50 % snižovat ztráty vápníku vylučovaného močí¹¹⁹. Pro jednoznačné konstatování o vlivu fytoestrogenů na osteoporosu zatím chybí dostatek experimentálních údajů. Bylo by nebezpečné odvozovat jejich účinky pouze na základě aktivity ipriflavonu, jehož jedním metabolitem je daidzein¹²⁰. Navíc terapeuticky účinné dávky ipriflavonu mnohonásobně převyšují reálnou hladinu isoflavonů dosažitelnou pouhou konzumací potravin ze sóji.

Nástup menopausy doprovází řada symptomů, z nichž návaly horka jsou nejméně příjemné a jsou popisovány jako méně časté u japonských žen než u kanadských¹²¹ a současně pouze 4 % japonských žen v postmenopauze užívá HRT ve srovnání se 30 % žen v USA (cit.¹²²). Ačkoliv mohou být rozdíly v symptomech menopausy žen různých etnik vyvolány různými faktory, někteří odborníci¹²³ je přičítají dietetickým fytoestrogenům. Prozatím bylo publikováno pouze několik prací^{124–126} sledujících četnost návalů v závislosti na podávání fytoestrogenů a ani jedna z nich jednoznačně pozitivní vliv nepotvrzuje.

Fytoestrogeny jsou schopny potlačit angiogenezi¹²⁷, která se projevuje abnormálním bujením krevních cév, nejčastěji kapilár v nose, plicích, gastrointestinálním traktu nebo na kůži. Z tohoto pohledu se jeví jako perspektivní genistein, u něhož byl prokázán zpomalující efekt na růst endotelu buněk krevních kapilár izolovaných z hovězího mozku¹²⁸.

Obecně je přijímán názor, že čím je delší doba, po kterou je žena vystavena účinku estrogenů, tím je vyšší pravděpodobnost vzniku rakoviny prsů, vaječníků a dělohy. Protože jen asi 5 % všech případů rakoviny je možno přisoudit genetickým dispozicím, mohla by mít protektivní účinek dieta cestou snížení koncentrace endogenních estrogenů, neboť hladina estrogenů je u pacientek s rakovinou prsů ve srovnání se zdravou populací vyšší¹²⁹. Zatím jen relativně málo prací se zabývalo vlivem fytoestrogenů na hladinu endogenních estrogenů a hormonů, a to ještě nejsou jejich výsledky zcela konzistentní. Zatímco jedni autoři potvrzují po konzumaci sójových isoflavonů¹³⁰ pokles koncentrace estradiolu, jiní nalezli¹³¹ naopak nárůst. Závěry sledování¹³² 12 žen v premenopauze po dobu 100 dnů lze považovat za velice závažné. Podání isoflavonů snížilo koncentraci vylučovaného estradiolu, estronu a estriolu stejně jako jejich genotoxických metabolitů 16α-hydroxyestronu, 4-hydroxyestrenonu a 4-hydroxyestradiolu. Výsledky ukazují, že isoflavony sóji skutečně potlačují syntézu estrogenů a mění jejich metabolismus směrem od genotoxických metabolitů k metabolitům inaktivním.

6. Závěr

Přes obrovský zájem o fytoestrogeny a jejich účinky na lidské zdraví (47 referátových článků v roce 2000, 46 do listopadu 2001) stále ještě existují nezodpovězené otázky a nové výsledky bádání přinášejí nové problémy. I když zatím nelze doporučit nějakou optimální denní dávku fytoestrogenů, zdá se, že většinový názor odborníků je, že jejich příznivý vliv na lidské zdraví převažuje nad možnými riziky.

Tato práce je součástí řešení výzkumného záměru MŠMT č. 223300004.

LITERATURA

- Farnsworth N. R., Bingel A. S., Cordell G. A., Crane F. A., Fond H. H. S.: *J. Pharmacol. Sci.* 64, 717 (1975).
- Zava D. T., Blen M., Duwe G.: *Environ. Health Perspect. Suppl.* 105, 637 (1997).
- Moravcová J., Vääntinen K.: *Hort. Sci.* 26, 63 (1999).
- Liggins J., Bluck L. J. C., Runswick S., Atkinson C., Coward W. A., Bingham S. A.: *J. Nutr. Biochem.* 11, 326 (2000).
- Kudou S., Fleury Y., Welti D., Mangnolato D., Uchida T., Kitamura K., Okubo K.: *Agric. Biol. Chem.* 55, 2227 (1991).
- Bradbury R. B., White D. E.: *Vitam. Horm.* 12, 207 (1954).
- Axelsson M., Sjoval J., Gustafsson B. E., Setchell K. D. R.: *Nature* 298, 659 (1982).
- Setchell K. D. R., Lawson A. M., Mitchell F. L., Adlercreutz H., Kirk D. N.: *Nature* 587, 740 (1980).
- Adlercreutz H., ve sborníku: *COST Action 92, Diet. Fibre Ferment. Colon Proc. Workshop* (Maelki Y., Cummings J. H., ed.), str. 324, Luxembourg 1996; *Chem. Abstr.* 126, 376698 (1997).
- Mazur W. M., Uehara M., Wähälä K., Adlercreutz H.: *Br. J. Nutr.* 83, 381 (2000).
- Wong E., v knize: *The Flavonoids* (Harbourne J. B., Mabry T. J., Mahry H., ed.), str. 780. Chapman Hall, London 1975.
- Kalač P., Míka V., v knize: *Přírodní škodlivé látky v rostlinných krmivech*, str. 99. Ústav zemědělských a potravinářských informací, Praha 1997.
- Franke A. A., Custer L. J., Cerna C. M., Narala K. N.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208, 18 (1995).
- Nikfardjam M. P., Schmitt K., Ruhl E. H., Patz C.-D., Dietrich H.: *Dtsch. Lebensm.-Rundsch.* 96, 319 (2000).
- Kelly G. E., Nelson C., Waring M. A., Joannou G. E., Reeder A. Y.: *Clin. Chim. Acta* 223, 9 (1993).
- Adlercreutz H., Van der Wildt J., Kinzel J., Attala H., Wähälä K., Mäkelä T., Hase T., Fotsis T.: *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 52, 97 (1995).
- Xu X., Harris K. S., Wang H. J., Murphy P. A., Hendrich S.: *J. Nutr.* 125, 97 (1995).
- De Santi C., Pietrabissa A., Mosca F., Pacifici G. M.: *Xenobiotica* 30, 1047 (2000).
- Joannou G. E., Kelly G. E., Reeder A. Y., Waring M., Nelson C.: *J. Steroid. Biochem. Molec. Biol.* 54, 1677 (1995).
- Setchell K. D. R., Borriello S. P., Hulme P., Kirk D. N., Axelsson M.: *Am. J. Clin. Nutr.* 40, 569 (1984).
- Kelly G. E., Nelson C., Waring M. A., Joannou G. E., Reeder A. Y.: *Clin. Chim. Acta* 223, 9 (1993).
- Hanley A. B., Oehlschlager S. L., McBride J., Popping B., Smith R., Damant A., Barnes K., Fewtrell M.: *Spec. Publ. R. Soc. Chem.* 248, 146 (2000).
- Coldham N. G., Howells L. C., Santi A., Montesissa C., Langlais C., King L. J.: *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 70, 169 (1999).
- Borriello S. P., Setchell K. D. R., Axelsson M., Lawson A. M.: *J. Appl. Bacteriol.* 58, 37 (1985).
- Kirkman L. M., Lampe J. W., Campbell D. R., Martin M. C., Slavin J. L.: *Nutr. Cancer* 24, 1 (1995).
- Yueh T. L., Chu H. Y.: *Sci. Sin.* 20, 513 (1977).
- Coldham N. G., Sauer M. J.: *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 164, 206 (2000).
- Janning P., Schuhmacher U. S., Upmeier A., Diel O., Michna H., Degen G. H., Bolt H. M.: *Arch. Toxicol.* 74, 421 (2000).
- Hutchins A. M., Lampe J. W., Martini M. C., Campbell D. R., Slavin J. L.: *J. Am. Diet Assoc.* 95, 769 (1995).
- Hutchins A. M., Slavin J. L., Lampe J. W.: *J. Am. Diet Assoc.* 95, 545 (1995).
- Lu L. J., Anderson K. E., Grady J. J., Nagamani M.: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5, 63 (1996).
- Lu L. J., Grady J. J., Marshall M. V., Ramanujam V. M., Anderson K. E.: *Nutr. Cancer* 24, 311 (1995).
- Lu L. J., Broemeling L. D., Marshall M. V., Ramanujam V. M.: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 4, 497 (1995).
- Lu L. J., Sin S. N., Grady J. J., Nagamani M., Anderson K. E.: *Nutr. Cancer* 26, 289 (1996).
- Xu X., Wang H. J., Murphy P. A., Cook L., Hendrich S.: *J. Nutr.* 124, 825 (1994).
- Xu X., Harris K. S., Wang H. J., Murphy P. A., Hendrich S.: *J. Nutr.* 125, 307 (1995).
- King R. A., Bursill D. B.: *Am. J. Clin. Nutr.* 67, 867 (1998).
- Gamache P. H., Acworth I. N.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 274 (1998).
- Gamache P. H., Acworth I. N.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 274 (1998).
- Barnes S.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 386 (1998).
- Eldridge A. C., Kwolek W. F.: *J. Agric. Food Chem.* 31, 394 (1983).
- Franke A. A., Custer L. J., Cerna C. M., Narala K. K.: *J. Agric. Food Chem.* 42, 1905 (1994).
- Coward L., Barnes N. C., Setchell K. D. R., Barnes S.: *J. Agric. Food Chem.* 41, 1961 (1993).
- Wang H.-J., Murphy D. A.: *J. Agric. Food Chem.* 42, 1666 (1994).
- Franke A. A., Custer L. J., Wang W., Shi C. Y.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 263 (1998).
- Dwyer J. T., Goldin B. R., Saul N., Gualtieri L., Barakat S., Adlercreutz H.: *J. Am. Diet Assoc.* 94, 739 (1994).
- Wang H.-J., Murphy P. A.: *J. Agric. Food Chem.* 42, 1674 (1994).
- Mazur W., Fotsis T., Wähälä K., Ojala S., Salakka A., Adlercreutz H.: *Anal. Biochem.* 233, 169 (1996).
- Vääntinen K., Moravcová J.: *Czech J. Food Sci.* 17, 61 (1999).
- Kitada Y., Ueda Y., Yamamoto M., Ishikawa M., Nakazawa H., Fujita M.: *J. Chromatogr.* 366, 403 (1986).
- Seo A., Morr C. V.: *J. Agric. Food Chem.* 32, 530 (1984).
- Eldridge A. C., Kwolek W. F.: *J. Agric. Food Chem.* 31, 394 (1983).
- Barnes S., Peterson T. G., Coward L.: *J. Cell. Biochem.* 22, 181 (1995).
- Adlercreutz H., Fotsis T., Bannwart C., Wähälä K., Mäkelä T., Brunow G., Hase T.: *J. Steroid. Biochem.* 24, 289 (1986).

55. Parkin D. M.: *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 25, 1917 (1989).
56. Ziegler R. G., Hoover R. N., Like M. C.: *J. Natl. Cancer Inst.* 85, 1819 (1993).
57. Zava D. T., Duwe G.: *Nutr. Cancer* 27, 31 (1997).
58. Santell R. C., Cheng Y. C., Nair M. G., Helferich W. G.: *J. Nutr.* 127, 263 (1997).
59. Miksicek R. J.: *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* 49, 153 (1994).
60. Adlercreutz H., Fotsis T., Heikkinen R., Markkanen H., Watanabe S.: *Lancet* 342, 1209 (1993).
61. Kuiper G. G. J. M., Lemmen J. G., Carlsson B., Corton J. C., Safe S. H., VanDerSaag P. T., VanDerBurg B., Gustafsson J.-A.: *Endocrinology* 139, 4252 (1998).
62. Kuiper G. G. J. M., Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Haggblad J., Nilsson S., Gustafsson J.-A.: *Endocrinology* 138, 863 (1997).
63. Bowers J. L., Zylmenkov V. V., Jernigan S. C., Klinge C. M.: *Endocrinology* 141, 3657 (2000).
64. Slanina J.: *Chem. Listy* 94, 11 (2000).
65. Šmidrkal J., Filip V., Melzoch K., Hanzlíková I., BUCKIOVÁ D., Křísa B.: *Chem. Listy* 95, 602 (2001).
66. Keys A., Menotti A., Aravanis C.: *Prev. Med.* 13, 141 (1984).
67. Grodstein F., Stampfer M. J., Colditz G. A., Willett W. C., Manson J. E., Joffe M., Rosner B., Fuchs C., Hankinson S. E., Hunter D. J., Hennekens C. H., Speizer F. E.: *N. Engl. J. Med.* 336, 1769 (1997).
68. Chae C. V., Ridker P. M., Manson J. E.: *Thromb. Haemost.* 78, 770 (1997).
69. Stampfer M. J., Colditz G. A., Willett W. C.: *N. Engl. J. Med.* 325, 756 (1991).
70. Gilligan D. M., Badar D. M., Panza J. A., Quyyumi A. A., Cannon III R. O.: *Am. J. Cardiol.* 75, 264 (1995).
71. Anderson J. W., Johnstone B. M., Cook-Newell M. E.: *N. Engl. J. Med.* 333, 276 (1995).
72. Carroll K. K.: *J. Am. Diet Assoc.* 91, 820 (1991).
73. Hodgson J. M., Puddey I. B., Beilin L. J., Mori T. A., Croft K. D.: *J. Nutr.* 128, 728 (1998).
74. Gooderham M. J., Adlercreutz H., Ojala S. T., Wähälä K., Holub B. J.: *J. Nutr.* 126, 2000 (1996).
75. Nestel P. J., Yamashita T., Sasahara T., Pomeroy S., Dart E., Komesaroff P., Owen A., Abbey H.: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 3392 (1997).
76. Hodgson J. M., Puddey I. B., Beilin L. J., Mori T. A.: *J. Nutr.* 128, 728 (1998).
77. Howes J. B., Sullivan D., Lai N., Nestel P. Pomeroy S., West L., Eden J. A., Howes L. G.: *Atherosclerosis* 152, 143 (2000).
78. Cassidy A., Bingham S., Setchell K.: *Br. J. Nutr.* 74, 587 (1995).
79. Takkanen M. J., Wähälä K., Ojala S., Vihma V., Adlercreutz H.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 95, 3106 (1998).
80. Wiseman H., O'Reilly J.: *Biochem. Soc. Trans.* 25, 107 (1997).
81. Wiseman H., O'Reilly J.: *Biochem. Soc. Trans.* 25, 108 (1997).
82. Sato M., Ray P. S., Maulik G., Maulik N., Engelman R. M., Bertelli A. A. E., Bertelli A. D., Dipak K.: *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 35, 263 (2000).
83. Tedesco I., Russo M., Russo P., Iacomino G., Russo G. L., Carraturo A., Faruolo C., Moio L., Palumbo R.: *J. Nutr. Biochem.* 11, 114 (2000).
84. Anthony M. S., Clarkson T. B., Bullock B. C., Wagner J. D.: *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 17, 2524 (1997).
85. Lieberman E. H., Gerhard M. D., Uehata A., Walsh B. W., Selwyn A. P., Gauz P.: *Ann. Intern. Med.* 121, 936 (1994).
86. Lamartiniere C. A., Murrill W. B., Manziolillo P. A., Zhang J.-X., Barnes S., Zhang X., Wei H., Brown N. M.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217, 358 (1998).
87. Ingram O., Sanders K., Kolybaba M., Lopez D.: *Lancet* 350, 990 (1997).
88. Adlercreutz H., Fotsis T., Bannwart C.: *J. Steroid. Biochem.* 25, 791 (1986).
89. Kolonel L. W., Hankin J. H., Nomura A. M. Y., v knize: *Nutrition and Cancer* (Hayashi Y., Nagao M., Sugimura T., Takayma S., Tomatis L., Wattenberg L. W., Wogan G. N., ed.), str. 29. Japanese Science Society Press, Tokyo 1986.
90. Barnes S., Peterson T. G., Coward L.: *J. Cell. Biochem.* 22, 181 (1995).
91. Miller S. G., v knize: *Multidisciplinary Analysis of Controversies in the Management of Prostatic Cancer* (Coffey D. S., Resnick M. I., Dorr F. A., Karr J. P., ed.), str. 17. Plenum Press, New York 1988.
92. Severson R. K., Nomura A. M. Y., Grove J. S., Stemmerman G. N.: *Cancer. Res.* 49, 1857 (1989).
93. Adlercreutz H., Honjo H., Higashi A.: *Am. J. Clin. Nutr.* 54, 1093 (1991).
94. Adlercreutz H., Markkanen H., Watanabe S.: *Lancet* 342, 1029 (1993).
95. Morton M. S., Matos-Ferreira A., Abranches-Monteiro L., Correia R., Blacklock N., Chan P. S. F., Cheng C., Lloyd S., Wu C.-P., Griffiths K.: *Cancer Lett.* 114, 145 (1997).
96. Morton M. S., Chan P. S. F., Cheng C., Blacklock N., Matos-Ferreira A., Abranches-Monteiro L., Correia R., Lloyd S., Griffiths K.: *Prostate* 32, 122 (1997).
97. Hempstock J., Kavanagh J. P., George N. J. R.: *Br. J. Urol.* 82, 560 (1998).
98. Haenszel W., Kurihara M., Segi M., Lee R. K. C.: *J. Natl. Cancer Inst.* 49, 969 (1972).
99. Swanson C. A., Mao B. L., Li J. Y., Lubin J. H., Yao S. X.: *Inst. J. Cancer* 50, 876 (1992).
100. Hirayama T.: *Nutr. Cancer* 3, 223 (1982).
101. You W. C., Blot W. J., Chang Y. S., Ershow A. G., Yang Z. T.: *Cancer Res.* 48, 3518 (1988).
102. Hu J., Liu Y., Yu Y., Zao T., Liu S.: *Int. J. Epidemiol.* 20, 362 (1991).
103. Hsieh C.-Y., Santell R. C., Haslam S. Z., Helferich W. G.: *Cancer Res.* 58, 3833 (1998).
104. Hilakivi-Clarke L., Cho E., Clarke R.: *Oncol. Rep.* 5, 609 (1998).
105. McMichael-Phillips D. F., Harding C., Morton M., Roberts S. A., Howell A., Potten C. S., Bundred N. J.: *Am. J. Clin. Nutr.* 68, 1431 (1998).
106. Wang W., Peterson G., Barnes S.: *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 179, 661 (1991).
107. Chang C. J., Geahleen R.L.: *J. Nat. Prod.* 55, 1529 (1992).
108. Akiyama T., Ishida J., Nakagawa S., Ogawara H., Watanabe S.-I., Itoh N., Shibuya M., Fukami Y.: *J. Biol. Chem.* 262, 5592 (1987).
109. Constantinou A., Huberman E.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208, 109 (1995).

110. Constantinou A., Kiguchi K., Huberman E.: *Cancer Res.* 50, 2618 (1990).
111. Yanagihara K., Ito A., Toge T., Numoto M.: *Cancer Res.* 53, 5815 (1993).
112. Wang W., Liu Q., Higuchi C. M., Chen H.: *Biochem. Pharmacol.* 56, 189 (1998).
113. Markovits J., Linassier C., Fosse P., Couprie J., Pierre J.: *Cancer Res.* 49, 5111 (1989).
114. Kao Y.-C., Zhou C., Sherman M., Laughton C. A., Chen S.: *Environ. Health Perspect.* 106, 85 (1998).
115. Kao D. C., P'eng F. K.: *Chin. Med. J.* 55, 209 (1995); převzato Tham D. M., Gardner C. D., Haskell W. L.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 83, 2223 (1998).
116. Ettinger B.: *Obstet. Gynecol.* 72, 12 (1988).
117. Heikkinen A. M., Pariainen M., Miskanen L.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 82, 2476 (1998).
118. Kardinaal A. F. M., Morton M. S., Bruggemann-Rotgans I. E. M., van Beresteijn E. C. H.: *Eur. J. Clin. Nutr.* 52, 850 (1998).
119. Breslau N. A., Brinkley L., Hill K. D., Pak C. Y. C.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 66, 140 (1988).
120. Brandi M. L.: *Bone Miner.* 19, 3 (1992); převzato z cit.⁴⁰.
121. Lock M.: *Lancet* 337, 1270 (1991).
122. Adlercreutz H., Gorbach S., Goldin B.: *Lancet* 339, 1233 (1992).
123. Adlercreutz H., Gorbach S., Goldin B.: *Lancet* 339, 1233 (1992).
124. Chung T. K. H., Yip S. K., Lam P., Chang A. M. Z., Haines C. J.: *Maturitas* 25, 115 (1996).
125. Murkies A. L., Lombard C., Strauss B. J., Wilcox G., Burger H. G., Morton M. S.: *Maturitas* 21, 189 (1995).
126. Albertazzi P., Pansini F., Bottazzi M., Bonaccorsi G., De Aloysio D., Morton M. S.: *Obstet. Gynecol.* 94, 229 (1999).
127. Fotsis T., Pepper M., Adlercreutz H., Flerischmann G., Hase T., Montesano R., Schweigert L.: *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 90, 2690 (1993).
128. Molteni A., Brizio-Molteni L., Persky V.: *J. Nutr.* 125, 751 (1995).
129. Key T. J. A., Pike M. C.: *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.* 24, 29 (1988).
130. Nagata C., Kabuto M., Kurisa Y., Shimizu H.: *Nutr. Cancer* 29, 228 (1997).
131. Cassidy A., Bingham S., Setchell K. D. R.: *Am. J. Clin. Nutr.* 60, 333 (1994).
132. Xu X., Duncan A. M., Kruz B. E., Kurzer M. S.: *Cancer Epidemiol., Biomarkers Prev.* 7, 1101 (1998).

J. Moravcová^a and T. Kleinová^b (^a*Department of Chemistry of Natural Compounds, Institute of Chemical Technology Prague,* ^b*Research Institute of Animal Production, Prague*):
Phytoestrogens in Nutrition – Do They Bring Benefit or Involve Risk?

Phytoestrogens are secondary metabolites of plants displaying both estrogenic and antiestrogenic activity. Moreover, they can also act through other estrogen-independent mechanisms. Soya is their main source in human nutrition. Population-based studies have suggested that consumption of a phytoestrogen-rich diet protects from civilization diseases. The evaluation of their beneficial effects is rather confusing due to individual sensitivity of humans to biological effects of phytoestrogens.