

Mark Messina, PhD
Professor
Loma Linda University
USA

Für ernährungswissenschaftliche und medizinische Fachkräfte

Evidenz zeigt
Unbedenklichkeit
von Soja bei
allen gesunden
Erwachsenen

Einleitung

Sojalebensmittel gelten seit Jahrzehnten als gute Proteinquellen für Vegetarier und gesundheitsbewusste Menschen in der westlichen Welt; die Bewohner vieler Länder in Südostasien nutzen sie seit Jahrhunderten. Die Vielseitigkeit von Sojalebensmitteln hat zu ihrer großen Beliebtheit beigetragen. In neuerer Zeit sind Sojalebensmittel im Westen populär geworden, weil Forschungsergebnisse darauf hindeuten, dass sie, ganz unabhängig von ihrem Ernährungswert, weitere Vorteile auf einer Reihe von Gebieten haben könnten, wie z.B. Krebs-,¹ Osteoporose-² und Herzerkrankungen.³

Vieles dieser Forschung kann der Sojabohne, als einzigartige dietätische Quelle von Isoflavonen, zugeschrieben werden. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen haben Isoflavone östrogenähnliche Wirkungen, obgleich sie sich von dem Hormon Östrogen sehr unterscheiden. Dennoch haben die schwach östrogenähnlichen Eigenschaften in den letzten Jahren die Besorgnis ausgelöst, dass sich Sojalebensmittel auf einige Menschen negativ auswirken könnten. Diese Befürchtungen basieren fast ausnahmslos auf den Ergebnissen von Studien mit Nagetieren, bei denen meist isolierte Isoflavone statt Sojalebensmittel untersucht wurden. Dieses Kapitel befasst sich kurz mit drei solchen Befürchtungen: Brustkrebs, schilddrüschädliche Effekte und Unfruchtbarkeit.

Brustkrebs

Die östrogenähnlichen Wirkungen der Isoflavone haben zur Befürchtung Anlass gegeben, dass Sojalebensmittel für Frauen mit hohem Brustkrebsrisiko und Brustkrebspatientinnen nicht unbedenklich seien. Isoflavone sind aber nicht nur ganz anders als das Hormon Östrogen, sondern in dem "Nur Östrogen"-Teil der Women's Health Initiative beobachtete man im Vergleich zur Placebogruppe einen 20%igen Rückgang des Brustkrebsrisikos bei Frauen, die konjugierte equine Östrogene nahmen.⁴ Ebenso wird die Frage, ob sogar die postmenopausale Exposition gegenüber exogenen Östrogenen das Brustkrebsrisiko erhöht, lebhaft diskutiert.

Die Besorgnisse hinsichtlich der Isoflavone beruhen vor allem auf Studien, die zeigen, dass eine Fütterung, die verschiedene isoflavonhaltige Produkte enthält, das Wachstum von Brusttumoren bei ovariectomierten athymen Mäusen mit MCF-7-Zellimplantaten (eine östrogenrezeptorpositive humane Krebszelllinie) fördert.⁵⁻⁸ Diese Untersuchungen zeigen auch, dass stärker bearbeitete Sojaprodukte, wie eine Mischung aus Isoflavonen und isoliertem Genistin, das Tumorstadium stärker beschleunigen als unverarbeitete Sojaprodukte, wie Sojamehl.⁸ In der Tat stimuliert Sojamehl das Tumorstadium nicht.⁸

Natürlich muss jede Extrapolation der Ergebnisse aus Tierstudien auf den Menschen mit großer Vorsicht erfolgen. Und das oben erwähnte Tiermodell hat viele Schwächen. Des Weiteren zeigt die Forschung an Frauen durchweg, dass, im Gegensatz zu den Befunden an Mäusen, weder Sojalebensmittel noch Isoflavonsupplemente einen östrogenen Effekt auf das Brustgewebe haben. Zum Beispiel hat man in keiner der vier klinischen Studien, bei denen Brustbiopsien vor und nach der Exposition durch Sojalebensmitteln oder Isoflavonsupplementen entnommen

wurden, eine vermehrte Proliferation von Brustzellen festgestellt.⁹⁻¹² Eine erhöhte Zellproliferation gilt im Allgemeinen als Zeichen eines erhöhten Krebsrisikos.

Auch hat keine der vier bisher durchgeführten Studien festgestellt, dass Soja oder Isoflavone die Dichte des Brustgewebes beeinflussen.¹³⁻¹⁶ Größere Brustgewebisdichte geht einher mit einem erhöhten Brustkrebsrisiko.^{17,18} Bemerkenswert ist, dass im Gegensatz zu den nicht vorhandenen Soja- und Isoflavoneffekten Östrogen, das mit einem Progestin kombiniert ist, sowohl die Brustzellproliferation^{19,20} als auch die Brustgewebisdichte deutlich erhöht.^{17,18} Schließlich hat die einzige epidemiologische Studie zu Soja, die mit Krebspatienten gemacht wurde, gezeigt, dass die Aufnahme von Sojalebensmitteln keinen Bezug hatte zur Überlebensrate bei der Nachuntersuchung nach 5,2 Jahren.²¹ In dieser Studie waren etwa 63% der 1.001 (die Kohorte umfasste insgesamt 1.459 Probanden) chinesischen Brustkrebspatientinnen, für die Daten über den Rezeptorstatus vorlagen, östrogenrezeptorpositiv.

Abschließend ist zu sagen, dass sowohl die klinischen Daten als auch die Daten von Nagetieren darauf hindeuten, dass unverarbeitete Sojalebensmittel für Krebspatienten oder für Frauen mit hohem Krebsrisiko nicht kontraindiziert sind. Diese Schlussfolgerung entspricht der derzeitigen Position der U.S. American Cancer Society, derzufolge Brustkrebspatientinnen bis zu drei Mahlzeiten traditioneller Sojalebensmittel pro Tag bedenkenlos verzehren können.²² Dennoch sollten Brustkrebspatienten alle Veränderungen in ihrer Ernährung mit ihrem behandelnden Arzt besprechen, weil die klinischen Daten nicht endgültig sind.

Schilddrüsenfunktion

Seit vielen Jahren werden die Wirkungen verschiedener Arten von Sojaprodukten auf die Schilddrüsenfunktion erforscht. Die erste Tierstudie in diesem Bereich wurde 1933 veröffentlicht.²³ Anfang der 1960er Jahre, als einige Fälle von Kropfbildung bei mit Sojasäuglingsnahrung gefütterten Säuglingen bekannt wurden, stieg das Interesse an der Beziehung zwischen Soja und Schilddrüse.²⁴ Seit Mitte der 1960er Jahre jedoch, als man anfang, der Sojasäuglingsnahrung den Mineralstoff Jod zuzusetzen und die Proteinquelle von Sojamehl auf isoliertes Sojaprotein umgestellt wurde, sind keine weiteren Fälle von Schilddrüsenvergrößerung mehr in der Literatur beschrieben worden, die der Sojasäuglingsnahrung zuzuschreiben wären.

In den 1990er Jahren wies die Forschung an Ratten darauf hin, dass die Isoflavone aus der Sojabohne eventuell einen für die Schilddrüse schädlichen Effekt haben könnten.^{25,26} Natürlich sind Ratten keine kleinen Menschen, und die Ratte ist kropferzeugenden Faktoren gegenüber besonders empfindlich. Außerdem war die Schilddrüsenfunktion bei solchen Tieren noch normal, auch wenn Untersuchungen zeigten, dass Isoflavone die In-vivo-Aktivität der Thyreoperoxidase hemmten.²⁷ Noch wichtiger war, dass die klinische Forschung, die mindestens 16 klinische Studien mit einer Dauer von bis zu 2 Jahren umfasst, gezeigt hat, dass weder Sojalebensmittel noch Isoflavone bei offensichtlich gesunden Männern und Frauen die Schilddrüsenhormone beeinflussen. Ein großer Teil dieser wissenschaftlichen Arbeiten wurde vor kurzem in einer umfangreichen Übersicht der

wissenschaftlichen Veröffentlichungen im Jahr 2006 in der Fachzeitschrift *Thyroid* zusammengefasst.²⁸ Eine 1991 veröffentlichte japanische Studie berichtete zwar, dass Sojabohnen bei japanischen Probanden Schilddrüsenprobleme verursachen, diese Studie war aber sehr schlecht angelegt, und ihre Ergebnisse werden von den vielen gut angelegten Studien widerlegt, die seither veröffentlicht wurden.²⁹

Es bleibt noch eine Frage im Zusammenhang mit der Schilddrüse, die beantwortet werden muss: ob und wie Soja die Schilddrüsenfunktion bei Frauen mit subklinischem Hypothyreoidismus beeinflusst. Diese Frauen weisen normale Thyroxin-(T4-) und Trijodothyronin-(T3-)Spiegel auf, aber erhöhte Werte des Thyroid Stimulating Hormone (TSH) und sind dem Risiko ausgesetzt, einen manifesten Hypothyreoidismus zu entwickeln.³⁰ Keine der bisher veröffentlichten Studien über Soja haben sich spezifisch mit Frauen mit subklinischem Hypothyreoidismus befasst, jetzt jedoch laufen solche Untersuchungen.

Schließlich seien noch einige Forschungsarbeiten erwähnt, die andeuten, dass Patienten unter Schilddrüsenmedikation ihre Medikamentendosis erhöhen müssen, wenn sie Sojaprodukte verzehren.³¹⁻³³ Das liegt aber wahrscheinlich nicht an einem systemischen Effekt,³⁴ sondern eher daran, dass Soja in die Resorption der Medikamente eingreift.³³ Folglich könnten alle potenziellen Probleme vermieden werden, wenn die Medikamente nicht zusammen mit den Sojalebensmitteln eingenommen werden. Außerdem haben viele Medikamente, Kräuter und sogar Ballaststoffsupplemente einen ähnlichen Effekt wie Soja, und es gibt keinen Grund für die Patienten, Sojalebensmittel aus ihrer Ernährung zu streichen.²⁹

Fertilität

Angesichts der großen Bevölkerung in China und Japan scheinen Besorgnisse wegen der Fertilität von Sojakonsumenten unbegründet zu sein. Sojalebensmittel werden in diesen beiden Ländern seit Jahrhunderten verzehrt. Zwar sind in Japan besonders die fermentierten Sojalebensmittel beliebt, was in der westlichen Welt nicht der Fall ist, aber auch in Japan stammt heute mehr als die Hälfte des konsumierten Soja aus nichtfermentierten Produkten.³⁵

Die anfänglichen Sorgen hinsichtlich der Fertilität wurden von Berichten über Zuchtprobleme bei weiblichen Schafen in Westaustralien³⁶ in den 1940er Jahren wegen der Entwicklung eines zystischen Endometriums (sog. Kleekrankheit) infolge der Aufnahme von *Trifolium Subterraneum*, eines isoflavonreichen Kleetyps, verursacht.^{37,38} Viel später wurde dann gezeigt, dass die Reproduktionsunfähigkeit von in Gefangenschaft lebenden Geparden auf die Beimengung von Sojamehl im Gepardenfutter zurückzuführen war.³⁹ Es wurde aber festgestellt, dass Geparden, im Gegensatz zum Menschen, Isoflavone in der Leber nicht konjugieren können, was zu exzessiv hohen biologisch aktiven Isoflavonspiegeln führt. Und im Fall des australischen Schafs war die Isoflavonexposition weit größer, als es aufgrund einer typischen Ernährung mit Sojaprodukten je möglich wäre.

Obgleich es nur wenig direkte Fertilitätsuntersuchungen beim Menschen gibt, zeigen die Studien eindeutig, dass weder Sojalebensmittel noch Isoflavonsupplemente die Testosteronspiegel beim Mann⁴⁰⁻⁴⁸ oder die Östrogenspiegel bei der

Frau beeinflussen.^{49,50} Tatsächlich haben mehrere Studien, in denen keine Effekte auf Testosteron festgestellt wurden, Isoflavonmengen verwendet, die 20- bis 30-mal so hoch waren wie die Mengen, die mit der typischen Ernährung in Japan aufgenommen werden.^{51,52} Einige Studien haben gezeigt, dass Soja die Ovulation verzögert, viele andere jedoch haben das nicht gezeigt, und bei denen, die das zeigten, betrug die typische Verzögerung nur etwa einen Tag.⁵³⁻⁵⁵ Außerdem hat Soja die Ovulation in diesen Studien nicht verhindert, und die Verzögerung könnte sogar vorteilhaft sein, da sie die Follikelphase verlängert, die möglicherweise vor Brustkrebs schützt.⁵⁶

Zum Schluss sollte noch erwähnt werden, dass das Nagetierfutter, das von den Tierzüchtern verwendet wird, große Sojamengen enthält und bei erwachsenen Tieren zu Serumisoflavonspiegeln führt, die weit höher sind als die, die man typischerweise bei Asiaten und anderen Menschen findet, die Sojalebensmittel verzehren.⁵⁷ Und trotzdem haben diese Tiere offenbar keine Zuchtprobleme. Deshalb ist es besonders im Hinblick auf die normale Fortpflanzungsfähigkeit der Asiaten höchst unwahrscheinlich, dass Soja die Fortpflanzung negative beeinflussen könnte.

Weitere Informationen über eine gesunde Ernährung mit Sojaprodukten erhalten Sie bei:

Alpro GmbH, Münsterstraße 306, D-40470 Düsseldorf
Service Telefon Deutschland: 0800-58 58 567 (gebührenfrei), Fax 059 21 - 72 84 535
kundenservice@alpro-soya.de, www.alpro-soya.de

Literaturverzeichnis

1. Sarkar FH, Li Y. Soy isoflavones and cancer prevention. *Cancer Invest* 2003;21(5):744-57.
2. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Ateritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrino F. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146(12):839-47.
3. Messina M, Lan SJ. Soy protein, soybean isoflavones, and coronary heart disease risk: Where do we stand? *Future Lipidology* 2007;2:55-74.
4. Stefanick ML, Anderson GL, Margolis KL, Hendrix SL, Rodabough RJ, Paskett ED, Lane DS, Hubbell FA, Assaf AR, Sarto GE, Schenken RS, Yasmeen S, Lessin L, Chlebowski RT; WHI Investigators. Effects of conjugated equine estrogens on breast cancer and mammography screening in postmenopausal women with hysterectomy. *JAMA* 2006;295(14):1647-57.
5. Hsieh CY, Santell RC, Haslam SZ, Helferich WG. Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer Res* 1998;58(17):3833-8.
6. Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J, Helferich WG. Dietary genistein stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 2001;22(19):1667-73.
7. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM, Helferich WG. Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 2001;61(13):5045-50.
8. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Goepfing TS, Doerge DR, Helferich WG. Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors. *Carcinogenesis* 2004;25(9):1649-57.
9. Sartippour MR, Rao JY, Apple S, Wu D, Henning S, Wang H, Elashoff R, Rubio R, Heber D, Brooks MN. A pilot clinical study of short-term isoflavone supplements in breast cancer patients. *Nutr Cancer* 2004;49(1):59-65.
10. Palomares MR, et al. Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2004;88 (Suppl 1): Abst. 4002.
11. Cheng G, Wilczek B, Warner M, Gustafsson JA, Landgren BM. Isoflavone treatment for acute menopausal symptoms. *Menopause* 2007;14(3 Pt 1):468-73.
12. Hargreaves DF, Potten CS, Harding C, Shaw LE, Morton MS, Roberts SA, Howell A, Bundred NJ. Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(11):4017-24.
13. Maskarinec G, Williams AE, Carlin L. Mammographic densities in a one-year isoflavone intervention. *Eur J Cancer Prev* 2003;12(2):165-9.
14. Maskarinec G, Franke AA, Williams AE, Hebshi S, Oshiro C, Murphy S, Stanczyk FZ. Effects of a 2-year randomized soy intervention on sex hormone levels in premenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(11 Pt 1):1736-44.
15. Atkinson C, Warren RM, Sala E, Dowsett M, Dunning AM, Healey CS, Runswick S, Day NE, Bingham SA. Red-clover-derived isoflavones and mammographic breast density: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial (ISRCTN42940165). *Breast Cancer Res* 2004;6(3):R170-9.
16. Messina M, McCaskill-Stevens W, Lampe JW. Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(18):1275-84.
17. Boyd NF, Lockwood GA, Martin LJ, Byng JW, Yaffe MJ, Trichler DL. Mammographic density as a marker of susceptibility to breast cancer: a hypothesis. *IARC Sci Publ* 2001;154:163-9.
18. Boyd NF, Martin LJ, Li Q, Sun L, Chiarelli AM, Hislop G, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density as a surrogate marker for the effects of hormone therapy on risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(5):961-6.
19. Conner P, Söderqvist G, Skoog L, Gräser T, Walter F, Tani E, Carlström K, von Schoultz B. Breast cell proliferation in postmenopausal women during HRT evaluated through fine needle aspiration cytology. *Breast Cancer Res Treat* 2003;78(2):159-65.
20. Conner P, Skoog L, Söderqvist G. Breast epithelial proliferation in postmenopausal women evaluated through fine-needle aspiration cytology. *Climacteric* 2001;4(1):7-12.
21. Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Dai Q, Cai Q, Gao YT, Zheng W. Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2005;92(1):11-7.
22. Doyle C, et al. Nutrition and physical activity during and after cancer treatment: an american cancer society guide for informed choices. *CA Cancer J Clin* 2006;56:323-53.
23. McCarrison R. The goitrogenic action of soya-bean and ground-nut. *Ind J Med Res* 1933;XXI:179-81.
24. Shepard TH, Pyne GE, Kirschvink JF, McLean M. Soybean goiter: report of three cases. *N Engl J Med* 1960;262:1099-103.
25. Divi RL, Chang HC, Doerge DR. Anti-thyroid isoflavones from soybean: isolation, characterization, and mechanisms of action. *Biochem Pharmacol* 1997;54(10):1087-96.
26. Divi RL, Doerge DR. Inhibition of thyroid peroxidase by dietary flavonoids. *Chem Res Toxicol* 1996;9(1):16-23.
27. Chang HC, Doerge DR. Dietary genistein inactivates rat thyroid peroxidase in vivo without an apparent hypothyroid effect. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000;168(3):244-52.
28. Messina M, Redmond G. Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature. *Thyroid* 2006;16(3):249-58.
29. Ishizuki Y, Hirooka Y, Murata Y, Togashi K. (The effects on the thyroid gland of soybeans administered experimentally to healthy subjects). *Nippon Naibunpo Gakkai Zasshi* 1991;67(5):622-9. (article in Japanese)
30. Lazarus JH. Aspects of treatment of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 2007;17(4):313-6.
31. Chorazy PA, Himelhoch S, Hopwood NJ, Greger NG, Postellon DC. Persistent hypothyroidism in an infant receiving a soy formula: case report and review of the literature. *Pediatrics* 1995;96(1 Pt 1):148-50.
32. Jabbar MA, Larrea J, Shaw RA. Abnormal thyroid function tests in infants with congenital hypothyroidism: the influence of soy-based formula. *J Am Coll Nutr* 1997;16(3):280-2.
33. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* 2001;7(3):193-4.

34. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(2):857-9.
35. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55(1):1-12.
36. Bennetts HW, Underwood EJ, Shier FL. A specific breeding problem of sheep on subterranean clover pastures in Western Australia. *Aust J Agric Res* 1946;22:131-8.
37. Bradbury RB, White DR. Estrogen and related substances in plants. In: Harris RS, Marrian GF, Thimann KV, editors. *Vitamins and Hormones*. Vol. 12, New York: Academic Press; 1954:207-30.
38. Lundh TJ-O, Pettersson HI, Martinssohn KA. Comparative levels of free and conjugated plant estrogens in blood plasma of sheep and cattle fed estrogenic silage. *J Agric Food Chem* 1990;38:1530-4.
39. Setchell KD, Gosselin SJ, Welsh 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(2):225-33.
40. Lewis JG, Morris JC, Clark BM, Elder PA. The effect of isoflavone extract ingestion, as Trinovin, on plasma steroids in normal men. *Steroids* 2002;67(1):25-9.
41. 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(6):613-8.
42. Higashi K, Abata S, Iwamoto N, Ogura M, Yamashita T, Ishikawa O, Ohshzu F, Nakamura H. Effects of soy protein on levels of remnant-like particles cholesterol and vitamin E in healthy men. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2001;47(4):283-8.
43. Habito RC, Montalto J, Leslie E, Ball MJ. Effects of replacing meat with soyabean in the diet on sex hormone concentrations in healthy adult males. *Br J Nutr* 2000;84(4):557-63.
44. Mackey R, Ekangaki A, Eden JA. The effects of soy protein in women and men with elevated plasma lipids. *Biofactors* 2000;12(1-4):251-7.
45. Jarred RA, Keikha M, Dowling C, McPherson SJ, Clare AM, Husband AJ, Pedersen JS, Frydenberg M, Risbridger GP. Induction of apoptosis in low to moderate-grade human prostate carcinoma by red clover-derived dietary isoflavones. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(12):1689-96.
46. Gardner-Thorpe D, O'Hagen C, Young I, Lewis SJ. Dietary supplements of soya flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur J Clin Nutr* 2003;57(1):100-6.
47. Dalais FS, Meliala A, Wattanapenpaiboon N, Frydenberg M, Suter DA, Thomson WK, Wahlgvist ML. Effects of a diet rich in phytoestrogens on prostate-specific antigen and sex hormones in men diagnosed with prostate cancer. *Urology* 2004;64(3):510-5.
48. Lephart ED, Porter JP, Lund TD, Bu L, Setchell KD, Ramoz G, Crowley WR. Dietary isoflavones alter regulatory behaviors, metabolic hormones and neuroendocrine function in Long-Evans male rats. *Nutr Metab (Lond)* 2004;1(1):16.
49. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Cox CE. The specific role of isoflavones on estrogen metabolism in premenopausal women. *Cancer* 2002;94(4):1166-74.
50. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: A randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007;58(3):249-58.
51. deVere White RW, Hackman RM, Soares SE, Beckett LA, Li Y, Sun B. Effects of a genistein-rich extract on PSA levels in men with a history of prostate cancer. *Urology* 2004;63(2):259-63.
52. Fischer L, Mahoney C, Jeffcoat AR, Koch MA, Thomas BE, Valentine JL, Stinchcombe T, Boan J, Crowell JA, Zeisel SH. Clinical characteristics and pharmacokinetics of purified soy isoflavones: multiple-dose administration to men with prostate neoplasia. *Nutr Cancer* 2004;48(2):160-70.
53. 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(3):333-40.
54. Martini MC, Dancisak BB, Haggans CJ, Thomas W, Slavin JL. Effects of soy intake on sex hormone metabolism in premenopausal women. *Nutr Cancer* 1999;34(2):133-9.
55. Wu AH, Stanczyk FZ, Hendrich S, Murphy PA, Zhang C, Wan P, Pike MC. Effects of soy foods on ovarian function in premenopausal women. *Br J Cancer* 2000;82(11):1879-86.
56. Pike MC, Pearce CL, Wu AH. Prevention of cancers of the breast, endometrium and ovary. *Oncogene* 2004;23(38):6379-91.
57. Brown NM, Setchell KD. Animal models impacted by phytoestrogens in commercial chow: implications for pathways influenced by hormones. *Lab Invest* 2001;81(5):735-47.