

Mark Messina, PhD, RD  
Professor  
Loma Linda Universität  
USA

Für ernährungswissenschaftliche und medizinische Fachkräfte

# Medizinische und ernährungs- physiologische Vorteile von Soja

Übersetzung durch Alpro GmbH



## Sojanahrung verdient einen Platz auf dem Speiseplan

### Einleitung

Seit Jahrhunderten verzehren die Bewohner Asiens Nahrungsmittel aus Sojabohnen, und Vegetarier nicht asiatischer Länder tun es ihnen seit Jahrzehnten gleich. Schon lange wird die Sojabohne geschätzt – als gute Proteinquelle und als Grundlage vieler verschiedener Speisen. In den letzten 15 Jahren jedoch hat die Beliebtheit traditioneller wie auch westlich geprägter Sojaprodukte in den USA und in weiten Teilen Europas erheblich zugenommen. Der Grund sind Forschungsarbeiten, denen zufolge der Verzehr von Soja bei einer Vielzahl von Erkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit,<sup>1-3</sup> Osteoporose<sup>4, 5</sup> und Krebs<sup>6-8</sup> einen gesundheitlichen Nutzen verspricht und zudem Hitzewallungen lindert.<sup>9</sup> Darüber hinaus stellten laut einem Review von 2007 fünf von acht klinischen Studien fest, dass Isoflavone sich positiv auf bestimmte kognitive Prozesse auswirken.<sup>10</sup>

Vieles deutet darauf hin, dass das Protein und die Isoflavone der Sojabohne für die vermuteten positiven Wirkungen verantwortlich sind. Isoflavone kommen hauptsächlich in der Sojabohne vor. Vielfach werden sie auch als Phytoöstrogene (Pflanzenöstrogene) bezeichnet, weil sie unter bestimmten experimentellen Bedingungen östrogenähnliche Wirkungen entfalten.<sup>11, 12</sup> Daher wurde gefordert, Isoflavone als Alternative zur herkömmlichen Hormonbehandlung menopausaler Frauen einzusetzen. Dabei darf jedoch nicht übersehen werden, dass Isoflavone – mögen sie dem Hormon Östrogen auch in mancher Hinsicht ähnlich sein – ganz andere Moleküle sind. Und in der Tat liefern klinische Studien zahlreiche Beispiele dafür, dass eine Vielzahl biologischer Prozesse durch Östrogene beeinflusst wird, nicht jedoch durch Isoflavone.<sup>13-21</sup> Zu guter Letzt liegt die täglich aufgenommene Isoflavonmenge älterer Erwachsener in Japan und in chinesisches Städten wie Schanghai bei 25 bis 50 mg.<sup>22</sup> Zum Vergleich: Eine Portion traditionelle Sojanahrung enthält rund 25 mg Isoflavone.

### Sojanahrung als Proteinquelle

Zu Recht sehen Ernährungswissenschaftler und die Öffentlichkeit in Sojanahrung eine gute Proteinquelle. Eine Portion traditionelle Sojanahrung enthält in der Regel 6 bis 15 g dieses Makronährstoffs. Dieser Wertebereich braucht den Vergleich mit dem empfohlenen Tagesbedarf (RDA, recommended dietary allowance) für Eiweiß nicht zu scheuen: Er liegt für Erwachsene bei 50 bis 60 g/Tag. Insofern kann eine Portion Sojanahrung einen wichtigen Beitrag zur Deckung des individuellen Proteinbedarfs leisten. Überdies nimmt Sojaprotein unter den pflanzlichen Proteinen eine Sonderstellung ein: Seine Qualität ist im Grunde mit der tierischer Proteine identisch.<sup>23</sup> Im Gegensatz zu fleischhaltiger Nahrung ist Sojanahrung jedoch arm an gesättigten Fettsäuren.

In der westlichen Hemisphäre übersteigt die durchschnittliche Proteinzufuhr den empfohlenen Tagesbedarf (RDA). Gleichwohl enthält die Nahrung vieler Bevölkerungsteile zu wenig Protein.<sup>24</sup> Darüber hinaus deuten Daten darauf hin, dass der RDA aktuell zu niedrig angesetzt ist.<sup>25</sup> Auch mehrten sich die Hinweise, eine Proteinzufuhr über dem RDA erleichtere eine Gewichtsreduktion<sup>26</sup> und die

Senkung von Osteoporoserisiken,<sup>27</sup> sei Menschen zuträglich, die schwere körperliche Arbeit leisten,<sup>28</sup> und helfe möglicherweise, den Blutdruck zu senken<sup>29</sup> und bei älteren Menschen Sarkopenie (Muskelschwund) zu verhindern.<sup>30</sup> So ist Sojanahrung wegen ihres Proteingehalts und ihrer Qualität eine willkommene Ergänzung einer gesunden Ernährung, um so mehr, als Sojaprotein – anders als tierisches Eiweiß – die glomeruläre Filtrationsrate und den renalen Blutfluss nach Mahlzeiten nicht zu erhöhen scheint.<sup>31-33</sup> Einige Untersuchungen deuten zudem darauf hin, dass Sojaprotein als Ersatz für tierisches Eiweiß bei Personen mit chronischer Nierenerkrankung die Eiweißausscheidung im Urin senkt (was auf eine verbesserte Nierenfunktion schließen lässt).<sup>34-36</sup>

## Koronare Herzkrankheit

Sojanahrung ist arm an gesättigten Fettsäuren und cholesterinfrei. Ersetzt sie traditionelle Proteinquellen westlicher Speisepläne, sinkt, in Theorie und Praxis, der Blutcholesterinspiegel. Doch Sojanahrung ist nicht nur arm an gesättigten Fettsäuren: Die Sojabohne ist eine der wenigen pflanzlichen Quellen für Omega-3-Fettsäuren, die sich eigenständig positiv auf die Herzgesundheit auswirken können.<sup>37</sup> Überdies senkt Sojaprotein nicht nur den Cholesterinspiegel durch Substitutionseffekte, sondern auch LDL-Cholesterin direkt um 3 bis 5 %.<sup>2, 19, 20, 38</sup> Obwohl seine Wirksamkeit nicht der von Medikamenten entspricht, kann sogar diese Reduktionsrate das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um bis zu 10 % senken.<sup>39-41</sup>

Schließlich liegen interessante Hinweise darauf vor, dass Sojanahrung, wahrscheinlich teilweise aufgrund ihres Isoflavongehalts, das Risiko für eine koronare Herzkrankheit unabhängig von ihrem Einfluss auf den Cholesterinspiegel verringert. So haben mehrere klinische Studien gezeigt, dass Soja/Isoflavone das schädliche LDL-Cholesterin im Blut wie auch den Blutdruck selbst senken und sich direkt positiv auf die Gesundheit der Koronararterien auswirken (Einzelheiten siehe Quelle3). Diese klinischen Ergebnisse werden von denen mehrerer epidemiologischer Studien unterstützt. Insbesondere Studien mit Japanern und Chinesen zeigen, dass die Probanden, die rund zwei Portionen Sojanahrung täglich zu sich nehmen, eine um mehr als 50 % geringere Wahrscheinlichkeit besitzen, an koronarer Herzkrankheit zu erkranken und/oder einen Herzinfarkt oder Schlaganfall zu erleiden, im Vergleich zu Probanden, die nur wenig Soja konsumieren.<sup>42-44</sup>

## Osteoporose

Bei Osteoporose handelt es sich um eine krankhaft verringerte Knochenmineraldichte. Diese hat schwache Knochen mit einem erhöhten Risiko für Frakturen zur Folge. Die östrogenähnliche Wirkung der Isoflavone löste anfangs Spekulationen aus, Sojanahrung wirke sich positiv auf das Knochenskelett postmenopausaler Frauen aus. Unbestritten ist, dass Östrogen den Knochensubstanzverlust und das Frakturrisiko postmenopausaler Frauen senkt.<sup>45</sup> Infolge der während der Menopause sinkenden Östrogenspiegel können Frauen in den nachfolgenden zehn Jahren eine große Menge Knochensubstanz verlieren.

Die erste Studie, die den Einfluss von Isoflavonen auf den Knochensubstanzverlust bei postmenopausalen Frauen analysierte, wurde 1998 publiziert.<sup>46</sup> Seit diesem Jahr wurde in mehr als 20 Studien von mindestens dreimonatiger Dauer

die Wirkung Isoflavon-haltiger Produkte auf die Knochenmineraldichte postmenopausaler Frauen untersucht. Diese Studien hatten zwar uneinheitliche, aber sehr interessante Ergebnisse. Unlängst publizierte Meta-Analysen der klinischen Untersuchungen kamen zu dem Schluss, dass Isoflavone bei postmenopausalen Frauen den Knochenabbau verlangsamen,<sup>47</sup> die Knochenneubildung anregen<sup>47</sup> und die Knochenmineraldichte erhöhen.<sup>5</sup>

Allerdings war bei den meisten klinischen Studien die Zahl der Probanden klein ( $\leq 40$  pro Gruppe) und die Studiendauer relativ kurz ( $\leq 1$  Jahr). Zusammenfassend lässt sich sagen, die längste (2 Jahre) und größte Studie (insgesamt 304 Probanden), die Anfang 2007 publiziert wurde, stellte fest, dass die Knochenmineraldichte von Wirbelsäule und Hüfte postmenopausaler Frauen in der Placebo-Gruppe um rund 6 % sank, wohingegen sie bei Frauen der Isoflavon-Gruppe an den genannten zwei Stellen um etwa den gleichen Wert stieg.<sup>48</sup> Diese Befunde deuten darauf hin, dass Isoflavone das Frakturrisiko mit der Zeit deutlich reduzieren. Gestützt werden die klinischen Studienergebnisse von den Resultaten einer großen prospektiven epidemiologischen Studie mit mehr als 24.000 postmenopausalen Chinesinnen. Die Daten besagen, dass Teilnehmerinnen im fünften Quintil der Isoflavonzufuhr während der 5-jährigen Studiendauer mit einer um ein Drittel geringeren Wahrscheinlichkeit Knochenbrüche erleiden würden als Frauen im ersten Quintil der Isoflavonzufuhr.<sup>49</sup>

## Linderung von Hitzewallungen

Hitzewallungen sind die klassischen Anzeichen der Menopause und der häufigste Grund, sich in Behandlung zu begeben. Eine Hitzewallung ist ein plötzliches Wärmeempfinden oder sogar intensives Hitzegefühl, das sich auf unterschiedliche Bereiche des Körpers ausbreitet, insbesondere Brustkorb, Gesicht und Kopf. Es wird angenommen, dass Hitzewallungen bei der Mehrzahl der Frauen der Menopause vorausgehen und bei rund 10–15 % der Betroffenen sehr häufig auftreten und schwer verlaufen.<sup>50</sup>

Seit 1995 wurde in mehr als 40 klinischen Studien untersucht, ob sich Isoflavonreiche Sojanahrung oder isoflavonhaltige Nahrungsergänzungsmittel auf die Linderung der mit der Menopause verbundenen Hitzewallungen auswirken. Die Studienergebnisse sind uneinheitlich: Einige verweisen auf einen deutlichen Nutzen, andere verneinen ihn ganz. Demzufolge kamen zahlreiche wissenschaftliche Literatur-Reviews entweder zu keinem eindeutigen Fazit hinsichtlich der Wirksamkeit von Isoflavonen bei der Linderung von Hitzewallungen oder sie zogen den Schluss, Soja sei wirkungslos.<sup>51-53</sup> Demgegenüber kam man in einer 2006 publizierten Meta-Analyse zu dem Schluss, dass Isoflavone die Häufigkeit von Hitzewallungen mäßig verringern.<sup>54</sup> Zusätzlich ergab die größte (250 Probanden) und längste Studie (1 Jahr), die nach der Meta-Analyse erschien, dass Isoflavone die Häufigkeit von Hitzewallungen im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 50 % reduzierten.<sup>55</sup> In dieser Studie erhielt die aktive Gruppe die Genistein-Menge, die in rund 100 mg Gesamt-Isoflavonen enthalten ist. Mit diesen Ergebnissen stimmen die Resultate einer anderen großen, 2007 publizierten Studie überein, die ebenfalls in der Meta-Analyse unberücksichtigt blieb. Ihr zufolge reduzierten Isoflavone im Laufe von 10 Monaten die Häufigkeit von Hitzewallungen um das Zweifache

gegenüber der Placebo-Gruppe (62 % gegenüber 31 %). Dieser Unterschied war statistisch hochsignifikant.<sup>56</sup>

Insofern ist nachvollziehbar, dass die klinische Forschung trotz der Widersprüche Empfehlungen unterstützt, menopausale Frauen sollten Isoflavon-haltige Produkte zur Linderung von Hitzewallungen versuchen.<sup>55</sup> Dies gilt um so mehr, als die positiven Wirkungen individuell determiniert sind und, wenn sie sich einstellen, innerhalb von 4–6 Wochen spürbar werden. Überdies wurden verschiedene Erklärungen für die uneinheitlichen klinischen Studienergebnisse vorgeschlagen, und eine Analyse der Daten im Lichte dieser Erklärungen macht sie sogar noch bestechender.

## Soja und Brustkrebs

Besondere Aufmerksamkeit erfährt das Verhältnis zwischen Soja und Brustkrebs. Ein erstes Interesse lässt sich auf mehrere Faktoren zurückführen wie die in Asien traditionell niedrige Brustkrebsrate,<sup>57</sup> Forschungsbelege für die mögliche anti-östrogene Wirkung der Isoflavone der Sojabohne (das Hormon Östrogen erhöht das Brustkrebsrisiko)<sup>58</sup> und frühe epidemiologische<sup>59</sup> und Nagetierstudien<sup>60</sup>, denen zufolge der Verzehr von Soja vor Brustkrebs bzw. Mammakarzinomen schützt.

Trotz der beeindruckenden Zahl der in den vergangenen 15 Jahren durchgeführten Forschungsarbeiten hat sich bis heute kein echter Konsens finden lassen im Hinblick auf die Aspekte einer Prävention von Brustkrebs mit Soja. Generell konnte in Nagetierstudien gezeigt werden: Wenn Isoflavone oder Sojaprotein vor der Verabreichung von chemischen Karzinogenen<sup>61-64</sup> oder der Implantation von Krebszellen<sup>65-67</sup> gegeben werden, wird die Entwicklung und/oder das Wachstum eines Mammakarzinoms gehemmt, wobei es jedoch mehrere Ausnahmen gibt.<sup>68-71</sup> Dem entsprechen die Ergebnisse einer jüngeren Meta-Analyse der epidemiologischen Daten aus Asien, der zufolge ein verstärkter Sojakonsum mit einer Risikoreduktion von 29 % einhergeht.<sup>72</sup> Im Widerspruch zu den Ergebnissen von Tierversuchen und den epidemiologischen Daten aus Asien liegen indes kaum klinische Belege dafür vor, dass sich Soja oder Isoflavone günstig auf Indikatoren eines Brustkrebsrisikos auswirken.<sup>74-78</sup> Demzufolge besteht in den Augen des Autors kaum Grund zu der Annahme, dass die wissenschaftliche Gemeinschaft in den nächsten 5–10 Jahren zu der Ansicht gelangen wird, der Sojakonsum Erwachsener senke das Brustkrebsrisiko. Allerdings gibt es spannende, wenn auch noch spekulative Hinweise, dass ein Sojakonsum während der Kindheit und/oder Adoleszenz das Brustkrebsrisiko in späteren Jahren senkt.

Die Hypothese, der Verzehr von Soja im Kindesalter senke ein späteres Brustkrebsrisiko, wird von epidemiologischen Daten<sup>79-81</sup> und den Ergebnissen aus Tierversuchen<sup>82, 83</sup> gestützt und entspricht einer wachsenden Zahl von Hinweisen, dass die ersten Lebensjahre das Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, stark beeinflussen.<sup>84</sup> Die ersten 20 Lebensjahre scheinen besonders wichtig zu sein.<sup>85</sup> Forschungsarbeiten an der Universität von Alabama mit Schwerpunkt Soja zeigen, dass Ratten, die als Jungtiere nur wenige Wochen lang Genistein und anschließend typisches Laborfutter erhalten, nur halb so viele Tumoren ausbilden wie Ratten, die keine Isoflavone erhalten.<sup>82</sup>

Mit den Ergebnissen der Tierversuche stimmen Erkenntnisse einer epidemiologischen Studie in China überein. Laut dieser Studie besaßen Frauen aus Schanghai, die im Alter von 13 bis 15 Jahren das Äquivalent von rund 1½ Portionen Sojanahrung täglich verzehrt hatten, ein um 50 % geringeres Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, als Chinesinnen, die während der Adoleszenz nur wenig Soja konsumiert hatten.<sup>79</sup> In jüngster Vergangenheit berichteten Wissenschaftler des National Cancer Institute, dass erwachsene Frauen, die die größte Menge Soja im Alter von 5 bis 11 Jahren verzehrt hatten, ein um 58 % geringeres Brustkrebsrisiko hatten als Frauen, die in dieser Phase nur wenig Soja zu sich genommen hatten.<sup>86</sup> Auch ein Sojakonsum zwischen 12 und 19 Jahren und darüber hinaus bedeutete einen gewissen, doch deutlich geringeren Schutz. Interessanterweise zeigte sich in einer sehr frühen Studie, dass Frauen, die als Babys nur Soja-Säuglingsmilch bekommen hatten, entweder in den ersten vier Lebensmonaten oder in den Monaten 5–12, ein um 40 bzw. 60 % geringeres Risiko besaßen, an Brustkrebs zu erkranken, als Frauen, die Muttermilch oder normale Milch oder beides erhalten hatten.<sup>87</sup>

## Sojakonsum – Zusammenfassung und Empfehlungen

Sojanahrung enthält eine Vielzahl von Mineralstoffen und Vitaminen und ist eine ausgezeichnete Quelle für hochwertiges Protein, dabei arm an gesättigten Fettsäuren. Darüber hinaus existieren hochinteressante Hinweise darauf, dass Sojanahrung – unabhängig vom Nährstoffgehalt – das Risiko für chronische Erkrankungen wie Osteoporose, koronare Herzkrankheit und bestimmte Krebsformen senken kann. Unter Berücksichtigung des Nährstoffangebots und der klinischen und epidemiologischen Daten ist es für jeden empfehlenswert, täglich zwei bis drei Portionen Sojanahrung zu sich zu nehmen. Diese Menge enthält 15 bis 20 g Sojaprotein und 50 bis 75 mg Isoflavone.

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. Nestel P. Isoflavones: their effects on cardiovascular risk and functions. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:3-8.
2. Weggemans RM, Trautwein EA. Relation between soy-associated isoflavones and LDL and HDL cholesterol concentrations in humans: a meta-analysis. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:940-6.
3. Messina M, Lane B. Soy protein, soybean isoflavones, and coronary heart disease risk: Where do we stand? *Future Lipidology* 2007;2:55-74.
4. Messina M, Ho S, Alekel DL. Skeletal benefits of soy isoflavones: a review of the clinical trial and epidemiologic data. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:649-58.
5. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Katoh R. Soy isoflavone intake increases bone mineral density in the spine of menopausal women: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Nutr* 2007.
6. Messina M. Emerging evidence on the role of soy in reducing prostate cancer risk. *Nutr Rev* 2003;61:117-31.
7. Kumar N, Allen K, Riccardi D, Kazi A, Heine J. Isoflavones in breast cancer chemoprevention: where do we go from here? *Front Biosci* 2004;9:2927-34.
8. Lampe JW, Nishino Y, Ray RM, Wu C, Li W, Lin MG, Gao DL, Hu Y, Shannon J, Stalsberg H, Porter PL, Frankenfeld CL, Wahala K, Thomas DB. Plasma isoflavones and fibrocystic breast conditions and breast cancer among women in shanghai, china. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2579-86.
9. Williamson-Hughes PS, Flickinger BD, Messina MJ, Empie MW. Isoflavone supplements containing predominantly genistein reduce hot flash symptoms: a critical review of published studies. *Menopause* 2006;13:831-9.
10. Zhao L, Brinton RD. WHI and WHIMS follow-up and human studies of soy isoflavones on cognition. *Expert Rev Neurother* 2007;7:1549-64.
11. Kuiper GG, Carlsson B, Grandien K, Enmark E, Haggblad J, Nilsson S, Gustafsson JA. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors alpha and beta. *Endocrinology* 1997;138:863-70.
12. Kuiper GG, Lemmen JG, Carlsson B, Corton JC, Safe SH, van der Saag PT, van der Burg B, Gustafsson JA. Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 1998;139:4252-63.
13. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rösler R, Shmueli A, Tanos V, Schenker JG. Short-term effect of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997;4:89-94.
14. Diel P, Geis RB, Caldarelli A, Schmidt S, Leschowsky UL, Voss A, Vollmer G. The differential ability of the phytoestrogen genistein and of estradiol to induce uterine weight and proliferation in the rat is associated with a substance specific modulation of uterine gene expression. *Mol Cell Endocrinol* 2004;221:21-32.
15. Yildiz MF, Kumru S, Godekmerdan A, Kutlu S. Effects of raloxifene, hormone therapy, and soy isoflavone on serum high-sensitive C-reactive protein in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet* 2005;90:128-33.
16. Reid IR, Eastell R, Fogelman I, Adachi JD, Rosen A, Netelenbos C, Watts NB, Seeman E, Ciaccia AV, Draper MW. A comparison of the effects of raloxifene and conjugated equine estrogen on bone and lipids in healthy postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2004;164:871-9.
17. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Cancellieri F, Crisafulli A, Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:474-7.
18. Curb JD, Prentice RL, Bray PF, Langer RD, Van Horn L, Barnabei VM, Bloch MJ, Cyr MG, Gass M, Lepine L, Rodabough RJ, Sidney S, Uwaifo GI, Rosendaal FR. Venous thrombosis and conjugated equine estrogen in women without a uterus. *Arch Intern Med* 2006;166:772-80.
19. Zhan S, Ho SC. Meta-analysis of the effects of soy protein containing isoflavones on the lipid profile. *Am J Clin Nutr* 2005;81:397-408.
20. Sacks FM, Lichtenstein A, Van Horn L, Harris W, Kris-Etherton P, Winston M. Soy protein, isoflavones, and cardiovascular health: an American Heart Association Science Advisory for professionals from the Nutrition Committee. *Circulation* 2006;113:1034-44.
21. Clerici C, Setchell KD, Battezzati PM, Pirro M, Giuliano V, Asciutti S, Castellani D, Nardi E, Sabatino G, Orlandi S, Baldoni M, Morelli O, Mannarino E, Morelli A. Pasta Naturally Enriched with Isoflavone Aglycons from Soy Germ Reduces Serum Lipids and Improves Markers of Cardiovascular Risk. *J Nutr* 2007;137:2270-8.
22. Messina M, Nagata C, Wu AH. Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes. *Nutr Cancer* 2006;55:1-12.
23. Rand WM, Pelleff PL, Young VR. Meta-analysis of nitrogen balance studies for estimating protein requirements in healthy adults. *Am J Clin Nutr* 2003;77:109-27.
24. Kerstetter JE, O'Brien KO, Insogna KL. Low protein intake: the impact on calcium and bone homeostasis in humans. *J Nutr* 2003;133:855S-61S.
25. Humayun MA, Elango R, Ball RO, Pencharz PB. Reevaluation of the protein requirement in young men with the indicator amino acid oxidation technique. *Am J Clin Nutr* 2007;86:995-1002.
26. Astrup A. The satiating power of protein—a key to obesity prevention? *Am J Clin Nutr* 2005;82:1-2.
27. Bonjour JP. Dietary protein: an essential nutrient for bone health. *J Am Coll Nutr* 2005;24:526S-36S.
28. Campbell B, Kreider RB, Ziegenfuss T, La Bounty P, Roberts M, Burke D, Landis J, Lopez H, Antonio J. International Society of Sports Nutrition Position Stand: Protein and Exercise. *J Int Soc Sports Nutr* 2007;4:8.
29. Martin DS. Dietary protein and hypertension: Where do we stand? *Nutrition* 2003;19:385-6.
30. Houston DK, Nicklas BJ, Ding J, Harris TB, Tylavsky FA, Newman AB, Lee JS, Sahyoun NR, Visser M, Kritchevsky SB. Dietary protein intake is associated with lean mass change in older, community-dwelling adults: the Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:150-5.
31. Kontessis P, Jones S, Dodds R, Trevisan R, Nosadini R, Fioretto P, Borsato M, Sacerdoti D, Viberti G. Renal, metabolic and hormonal responses to ingestion of animal and vegetable proteins. *Kidney Int* 1990;38:136-44.

32. Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care* 1994;17:665-72.
33. Nakamura H, Takasawa M, Kashara S, Tsuda A, Momotsu T, Ito S, Shibata A. Effects of acute protein loads of different sources on renal function of patients with diabetic nephropathy. *Tohoku J Exp Med* 1989;159:153-62.
34. Chan AY, Cheng ML, Keil LC, Myers BD. Functional response of healthy and diseased glomeruli to a large, protein-rich meal. *J Clin Invest* 1988;81:245-54.
35. D'Amico G, Gentile MG. Influence of diet on lipid abnormalities in human renal disease. *Am J Kidney Dis* 1993;22:151-7.
36. Barsotti G, Navalesi R, Giampietro O, Ciardella F, Morelli E, Cupisti A, Mantovanelli A, Giovannetti S. Effects of a vegetarian, supplemented diet on renal function, proteinuria, and glucose metabolism in patients with 'overt' diabetic nephropathy and renal insufficiency. *Contrib Nephrol* 1988;65:87-94.
37. Brouwer IA, Katan MB, Zock PL. Dietary alpha-linolenic acid is associated with reduced risk of fatal coronary heart disease, but increased prostate cancer risk: a meta-analysis. *J Nutr* 2004;134:919-22.
38. Balk E, Chung M, Chew P, Ip S, Raman G, Kuplenick B, Tatsioni A, Sun Y, Wolk B, DeVine D, Luca J. Effects of soy on health outcomes. Evidence report/technology assessment No. 126 (prepared by Tufts-New England Medical Center Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0022.) AHRQ Publication No. 05-E024-2. Rockville, MD Agency for Healthcare Research and Quality; July 2005.
39. Holme I. An analysis of randomized trials evaluating the effect of cholesterol reduction on total mortality and coronary heart disease incidence. *Circulation* 1990;82:1916-24.
40. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994;308:367-72.
41. Law MR, Wald NJ, Wu T, Hackshaw A, Bailey A. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994;308:363-6.
42. Zhang B, Chen YM, Huang LL, Zhou XX, Chen CG, Ye YB, Su YX. Greater habitual soyfood consumption is associated with decreased carotid intima-media thickness and better plasma lipids in Chinese middle-aged adults. *Atherosclerosis* 2007.
43. Kokubo Y, Iso H, Ishihara J, Okada K, Inoue M, Tsugane S. Association of dietary intake of soy, beans, and isoflavones with risk of cerebral and myocardial infarctions in Japanese populations: the Japan Public Health Center-based (JPHC) study cohort I. *Circulation* 2007;116:2553-62.
44. Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li Q, Li H, Jin F, Zheng W. Soy food consumption is associated with lower risk of coronary heart disease in Chinese women. *J Nutr* 2003;133:2874-8.
45. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.
46. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW, Jr. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1375S-9S.
47. Ma DF, Qin LQ, Wang PY, Kato R. Soy isoflavone intake inhibits bone resorption and stimulates bone formation in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Clin Nutr* 2007.
48. Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Adamo EB, Wilson S, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on bone metabolism in osteopenic postmenopausal women: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007;146:839-47.
49. Zhang X, Shu XO, Li H, Yang G, Li Q, Gao YT, Zheng W. Prospective cohort study of soy food consumption and risk of bone fracture among postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2005;165:1890-5.
50. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990;592:52-86; discussion 123-33.
51. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006.
52. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
53. National Institutes of Health State-of-the-Science Conference statement: management of menopause-related symptoms. *Ann Intern Med* 2005;142:1003-13.
54. Howes LG, Howes JB, Knight DC. Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2006;55:203-11.
55. D'Anna R, Cannata ML, Atteritano M, Cancellieri F, Corrado F, Baviera G, Triolo O, Antico F, Gaudio A, Frisina N, Bitto A, Polito F, Minutoli L, Altavilla D, Marini H, Squadrito F. Effects of the phytoestrogen genistein on hot flashes, endometrium, and vaginal epithelium in postmenopausal women: a 1-year randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Menopause* 2007;14:648-55.
56. 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.
57. Pisani P, Bray F, Parkin DM. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002;97:72-81.
58. Folman Y, Pope GS. The interaction in the immature mouse of potent oestrogens with coumestrol, genistein and other utero-vaginitrophic compounds of low potency. *J Endocrinol* 1966;34:215-25.
59. Lee HP, Gourley L, Duffy SW, Esteve J, Lee J, Day NE. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *Lancet* 1991;337:1197-2000.
60. Barnes S, Grubbs C, Setchell KD, Carlson J. Soybeans inhibit mammary tumors in models of breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 1990;347:239-53.
61. Messina MJ, Loprinzi CL. Soy for breast cancer survivors: a critical review of the literature. *J Nutr* 2001;131:3095S-108S.

62. Magee PJ, Rowland IR. Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br J Nutr* 2004;91:513-31.
63. Yan L, Li D, Yee JA. Dietary supplementation with isolated soy protein reduces metastasis of mammary carcinoma cells in mice. *Clin Exp Metastasis* 2002;19:535-40.
64. Constantinou AI, Lantvit D, Hawthorne M, Xu X, van Breemen RB, Pezzuto JM. Chemopreventive effects of soy protein and purified soy isoflavones on DMBA-induced mammary tumors in female Sprague-Dawley rats. *Nutr Cancer* 2001;41:75-81.
65. Shao ZM, Wu J, Shen ZZ, Barsky SH. Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer Res* 1998;58:4851-7.
66. Zhou JR, Yu L, Mai Z, Blackburn GL. Combined inhibition of estrogen-dependent human breast carcinoma by soy and tea bioactive components in mice. *Int J Cancer* 2004;108:8-14.
67. Gallo D, Ferlini C, Fabrizi M, Prislei S, Scambia G. Lack of stimulatory activity of a phytoestrogen-containing soy extract on the growth of breast cancer tumors in mice. *Carcinogenesis* 2006.
68. Cohen LA, Zhao Z, Pittman B, Scimeca JA. Effect of intact and isoflavone-depleted soy protein on NMU-induced rat mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2000;21:929-35.
69. Day JK, Besch-Williford C, McMann TR, Hufford MG, Lubahn DB, MacDonald RS. Dietary genistein increased DMBA-induced mammary adenocarcinoma in wild-type, but not ER alpha KO, mice. *Nutr Cancer* 2001;39:226-32.
70. Thomsen AR, Mortensen A, Breinholt VM, Lindecrona RH, Penalvo JL, Sorensen IK. Influence of Prevastein(R), an Isoflavone-Rich Soy Product, on Mammary Gland Development and Tumorigenesis in Tg.NK (MMTV/c-neu) Mice. *Nutr Cancer* 2005;52:176-88.
71. Allred CD, Allred KF, Ju YH, Clausen LM, Doerge DR, Schantz SL, Korol DL, Wallig MA, Helferich WG. Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 2004;25:211-8.
72. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008;98:9-14.
73. Messina M. Western soy intake is too low to produce health effects. *Am J Clin Nutr* 2004;80:528-9.
74. 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. *Breast Cancer Res* 2004;6:R170-9.
75. Maskarinec G, Takata Y, Franke AA, Williams AE, Murphy SP. A 2-year soy intervention in premenopausal women does not change mammographic densities. *J Nutr* 2004;134:3089-94.
76. Kurzer MS. Hormonal effects of soy in premenopausal women and men. *J Nutr* 2002;132:570S-3S.
77. 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;13:1736-44.
78. Palomares MR, Hopper L, Goldstein L, Lehman CD, Storer BE, Gralow JR. Effect of soy isoflavones on breast proliferation in postmenopausal breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treatment* 2004;88 (Suppl 1):4002.
79. Shu XO, Jin F, Dai Q, Wen W, Potter JD, Kushi LH, Ruan Z, Gao YT, Zheng W. Soyfood Intake during Adolescence and Subsequent Risk of Breast Cancer among Chinese Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:483-8.
80. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002;23:1491-6.
81. Korde L, Fears T, Wu A, West D, Pike M, Hoover R, Ziegler R. Adolescent and childhood soy intake and breast cancer risk in Asian-American women. *Breast Cancer Res Treat* 2005;88 (suppl 1):S149.
82. Lamartiniere CA, Zhao YX, Fritz WA. Genistein: mammary cancer chemoprevention, in vivo mechanisms of action, potential for toxicity and bioavailability in rats. *J Women's Cancer* 2000;2:11-9.
83. Hilakivi-Clarke L, Onojafe I, Raygada M, Cho E, Skaar T, Russo I, Clarke R. Prepubertal exposure to zearalenone or genistein reduces mammary tumorigenesis. *Br J Cancer* 1999;80:1682-8.
84. Russo J, Mailo D, Hu YF, Balogh G, Sheriff F, Russo IH. Breast differentiation and its implication in cancer prevention. *Clin Cancer Res* 2005;11:931s-6s.
85. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of the prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles County. *Br J Cancer* 1991;63:963-6.
86. Korde LA, Wu AH, Fears T, Nomura AM, West DW, Kolonel LN, Pike MC, Howe RN, Ziegler RG. Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian-American women. *Am Assoc Cancer Res Annual Meeting (abstract - 06-AB-667-AACRCPR)* 2006.
87. Boucher BA, Cotterchio M, Kreiger N, Thompson LU. Soy Formula and Breast Cancer Risk. *Epidemiology* 2008;19:165-6.