

Fitoöstrojenler ve Kardiyovasküler Sistem

Uz. Dr. Aylin YILDIRIR, Prof. Dr. Lâle TOKGÖZOĞLU
Hacettepe Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Hormon replasman tedavisi ile karşılaşılın çeşitli olumsuzluklar doğal östrojen kaynakları olarak fitoöstrojenlerin güncel hale gelmesine neden olmuştur. Fitoöstrojen ailesinin başlıca elemanları isoflavonlar, lignanlar ve kumestanlardır. Bunlar içerisinde isoflavonlar en sık bulunan ve üzerinde en çok araştırılmış fitoöstrojenlerdir. İsoflavonların aktif maddeleri genistein ve daidzein olup yapı olarak östrojene benzeyen bu ajanların selektif östrojenik özellikleri mevcuttur.

Soya fasulyesi isoflavon grubunun temel besin kaynağını oluşturmaktadır. Soya tüketiminin lipid profiline olan olumlu etkileri uzun yıllardan beri bilinmektedir. Bu konuda ileri sürülen teoriler soya tüketiminin fekal safra asidi atılımını artırması, hormon konsantrasyonlarında oluşturduğu değişiklikler ve karaciğer metabolizmasına olan direkt etkileridir.

Son yıllarda fitoöstrojenlerin lipid dışı etkileri üzerinde özellikle durulmaktadır. Trombosit agregasyonunu azaltma, vasküler reaktiviteyi artırma, antioksidan ve antiproliferatif etkiler fitoöstrojenlerin kardiyovasküler sisteme olan lipid dışı etkilerinin başlıcalarıdır. Antineoplastik ve osteoporozdan koruyucu özelliklerinin de olduğu yakın zamanda gösterilen fitoöstrojenler, hormon replasman tedavisine bir alternatif olma potansiyeline sahiptir. Bu derlemede fitoöstrojenlerin kardiyovasküler ve non-kardiyovasküler sisteme olan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar kelimeler: Fitoöstrojenler, hiperlipidemi, endotel fonksiyonları

Kardiyovasküler mortalite erkeklerde olduğu gibi kadınlarda da en önemli mortalite nedenini oluşturmaktadır. Birçok gözlemsel çalışmada postmenopozal kadınlarda hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler riskleri azalttığı bildirilmesine karşın (1), yakın zamanda yayınlanan HERS çalışması bilinen koroner arter hastalığı olan kadınlarda hormon replasman tedavisinin kardiyovasküler olaylardan korumadığını, hatta tromboembolik komplikasyonları arttırdığını göstermiştir (2). Bu çalışma hormon replasman tedavisi konusunda şüphelerin oluşmasına neden olmuş ve alternatif tedavi arayışlarını günde-

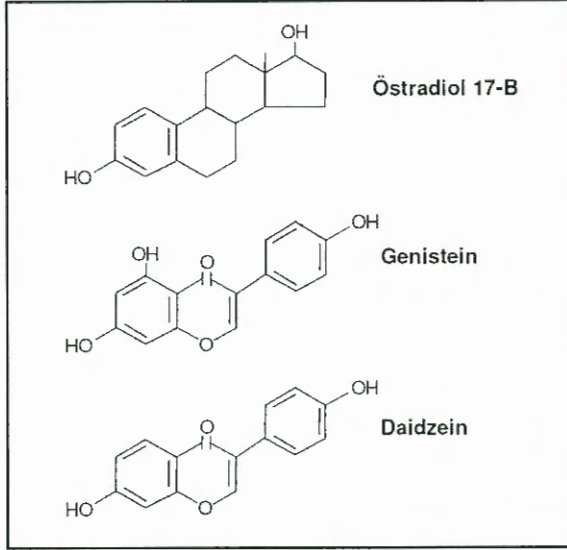
me getirmiştir. Doğal östrojenler olan fitoöstrojenler bu alternatif tedavilerin başında gelmektedir.

Fitoöstrojenler bitkisel kaynaklı, difenolik moleküller olup yapı ve fonksiyon olarak östradiole benzerlik göstermektedir (Şekil 1). Fitoöstrojenler ailesinin başlıca elemanları isoflavonlar, lignanlar ve kumestanlardır (Tablo 1). Bunlar içerisinde isoflavonlar en sık bulunan ve üzerinde en çok araştırılmış fitoöstrojenlerdir. Soya fasulyesi isoflavon grubunun temel besin kaynağını oluşturmaktadır. İsoflavonların aktif maddeleri genistein ve daidzein olup bu ajanların selektif östrojenik özellikleri olduğu gösterilmiştir. Östrojenik aktivitelerinin varlığı östrojen reseptörlerine bağlanmaları ile ilişkilidir. Bu bağlanmayı sağlayan molekülün yapısında bulunan aromatik halka üzerindeki hidroksil grubudur (3). Östradiol ile kıyaslandığında bu bağlanma genistein ve daidzein için sırasıyla 100 ve 1000 kat daha düşük olmakla birlikte diyette tüketildiği miktar biyolojik olarak etki gösterebilmektedir. Östrojen reseptörlerinin ER-β ve ER-α şeklinde iki tipinin olduğu ve ER-β'nin kemik ve vasküler organlarda eksprese olduğu yakın zamanda gösterilmiştir (4). İsoflavonlardan genisteinin ER-β'ya bağlanma yatkınlığı ER-α'ya göre 20 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (5).

İsoflavonlar Asya toplumunda, öncelikli olarak soya şeklinde, yoğun olarak tüketilmektedir. Bitkisel kaynaklı proteinler ile hayvansal kaynaklı proteinlerin karşılaştırıldığı çalışmalarda soya proteininin sıklıkla seçilmesinin temel sebebi kalite olarak hayvansal proteine en yakın bitkisel protein olmasıdır. Bir gram soya proteininin tüketilmesi ile alınan genistein miktarı 1-2mg'dır. Amerikan toplumunun günlük genistein tüketimi 1-3mg iken, bu miktar bazı Asya toplumlarında 20-80mg/gün rakamlarına ulaşmaktadır (6).

FİTOÖSTROJENLERİN KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Fitoöstrojenlerin lipid profili, vasküler reaktivite, tromboz ve hücre proliferasyonu üzerine olumlu et-



Şekil 1. Östradiol 17-B, genistein ve daidzeinin moleküler yapıları

kileri bildirilmiştir (Tablo 2). Yüksek oranda fitoöstrojen içeren diyetle beslenenlerde koroner arter hastalığı (KAH) insidansının az olması fitoöstrojenlerin lipid profiline olan olumlu etkileri ile açıklanabilmektedir. İnsanlarda soya proteini tüketiminin lipid profiline olan etkilerinin incelendiği 38 çalışmanın metaanalizinde total kolesterol düzeyinde ortalama %9.3, düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'de %12.9 ve trigliserid düzeyinde %10.5 azalma rapor edilmiştir (7). Yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düzeylerinde ise %2.4'lük artıştan söz etmek mümkündür. Bu çalışmalarda tüketilen ortalama soya proteini miktarı ise 47gram/gün olarak bildirilmiştir. Bu metaanalizde ortaya çıkan bir başka bulgu da hastanın kolesterol düzeyindeki azalmanın direkt olarak bazal kolesterol düzeyi ile ilişkili olduğudur. Orta düzeyde hiperkolesterolemisi olan bireylerde (kolesterol 259-335mg/dl) kolesterol düzeyinde %7.4'lük bir azalma gözlenirken, ciddi hiperkolesterolemisi olan bireylerde (kolesterol >335mg/dl) bu

Tablo 1. Başlıca fitoöstrojenler

Isoflavonlar
-Genistein
-Daidzein
Kumestanlar
-Kumestrol
Lignanlar
-Enterolakton

Tablo 2. Fitoöstrojenlerin kardiyovasküler etkileri

- Lipid profiline olumlu etkileri (Kolesterol, LDL, trigliserid düzeylerinde azalma)
- LDL'nin oksidasyonunu engelleme ve hücreyi okside LDL'nin sitotoksik etkilerinden koruma
- Antioksidan enzimlerin (katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz) aktivitesini artırma
- Trombosit agregasyonunu azaltma
- Hücre adezyon molekülleri ekspresyonunu azaltma
- Antiproliferatif etkiler
- Vasküler reaktiviteyi artırma
- Elektrofizyolojik etkiler ?

düşüş %19.6'dır. Soya proteininin hipokolesterolemik etkisi normokolesterolemik bireylerde ise minimal veya ihmal edilebilir düzeydedir. Lipid profilindeki bu olumlu değişikliklerin soyanın isoflavon içeriğinden kaynaklandığı ileri sürülmektedir. Nitekim soya proteininin isoflavon kısmının etanol ile ayrıştırılması ile elde edilen isoflavondan yoksun soya proteini tüketiminin lipidler üzerine olumlu etkilerinin olmadığı gösterilmiştir (8).

Fitoöstrojenlerin kolesterol düşürücü mekanizmaları üzerinde farklı teoriler ileri sürülmüştür:

1-Fitoöstrojenler fekal safra asidi atılımını arttırmaktadır. Bu etki kolesterolün vücuttan atılımını sağlamakta, dolayısıyla karaciğerden safra asidi sentezi ve LDL-kolesterol reseptör aktivitesi artmaktadır (9).

2-Soya proteini ile beslenme hormon konsantrasyonlarında değişikliklere sebep olabilmektedir. Östrojenin KAH riskini azalttığı, LDL-kolesterol düzeyini düşürdüğü, HDL-kolesterol düzeyini artırdığı, vazomotor tonusu ve damar duvarının kompliyansını olumlu yönde etkilediği bilinmektedir. Soyada bulunan isoflavonların da östrojen benzeri etki gösterdiği ileri sürülmektedir. Soya proteini tüketiminin serbest tiroksin düzeyini artırarak hipertiroidi oluşturduğu gösterilmiştir (10). Tiroid hormon düzeylerindeki artışlar LDL reseptör aktivitesini, hidroksimetil glutaril CoA redüktaz aktivitesini ve safra atımını artırırken, total ve LDL kolesterol düzeylerini azaltmaktadır. Soya proteininin yapısındaki lizin/arginin aminoasit oranı hayvansal kaynaklı proteinlere göre daha düşüktür. Bu düşüklük insülin sekresyonunu azaltmakta, glukagon sekresyonunu arttırmakta, insülin/glukagon oranını düşürmektedir. Yüksek insü-

lin/glukagon oranının lipogenezi arttırmak yoluyla KAH riskini yükselttiği bilinmektedir (9). Soya proteini alındıktan sonra artan kan glukagon seviyesi kolesterol sentezini engellemektedir. Dolayısıyla soya proteininin hormonal etkilerinden birinin de insülin/glukagon oranında oluşturduğu olumlu değişiklik olabileceği düşünülmektedir.

3-Soya proteininin karaciğer metabolizmasında oluşturduğu değişiklikler hepatositler tarafından LDL ve çok düşük densiteli lipoprotein (VLDL) alımını arttırmaktadır. Sirtoli ve ark (11) LDL'nin reseptörlere bağlanmasında ve yıkımındaki artma sonucu kolesterol düzeylerinde azalma rapor etmişlerdir. İsoflavonlardan zengin diyetle beslenen ancak LDL reseptöründen yoksun farelerde isoflavonların bu lipid düşürücü etkilerinin gösterilememesi, LDL reseptör aktivitesindeki artışın kolesterol düşürücü mekanizmaların başında geldiğini kanıtlamaktadır (12). İsoflavonlar LDL'nin oksidasyonunu önlemekte ve hücreyi okside LDL'nin sitotoksik etkilerinden korumaktadır (13,14). Bunlara ilaveten genisteinin hidrogen peroksit oluşumunu önlediği; katalaz, süperoksit dismutaz, glutatyon peroksidaz ve glutatyon redüktaz gibi antioksidan enzimlerin aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir.

Aterosklerozun ilk basamağı monositlerin endotel hücrelerine yapışması ve intimal tabakayı geçerek köpük hücre oluşturmasıdır. Monositlerin endotel hücrelerine yapışmasında adezyon molekülleri ve sitokinler önemli rol oynamaktadır. Fitoöstrojenlerin bu ilk basamakta etkili olabileceği konusunda görüşler vardır. Genisteinin insan doku kültürlerinde hücre adezyon moleküllerinin (ICAM-1 ve VCAM-1) ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (15). Üzümde bulunan bir diğer fitoöstrojen olan resveratrol bir araştırmada insan endotel hücrelerinde vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM-1) ve interselüler hücre adezyon molekülü (ICAM-1) ekspresyonunu inhibe etmiş ve östrojene bağımlı kanser hücrelerinin çoğalmasını engellemiştir (16). Aterosklerotik olayda diğer önemli basamak hücre proliferasyonu olup isoflavonların antiproliferatif özelliklerinin bu basamakta etkili olduğu gösterilmiştir (17,18). Büyüme uyarıcı birçok faktör tirozin kinaz aktivasyonuna neden olarak hücre bölünmesini uyarıcı reseptörleri aktive etmektedir. Genistein ise spesifik bir tirozin kinaz inhibitörüdür (19). Çeşitli isoflavon esterlerinden zenginleştirilmiş LDL partiküllerinin nativ

LDL'ye göre hücre proliferasyonunu anlamlı oranda inhibe ettiği gösterilmiştir (20).

Fitoöstrojenler diğer östrojen preparatlarına göre daha az protrombojeniktir. Genisteinin trombosit aktivasyonunu ve akümüülasyonunu önlediği, trombosit kökenli büyüme faktörü oluşumunu ve trombinin aktivitesini engellediği deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (17,21). In vitro ortamda kollajen ve tromboksan ile trombosit agregasyonunu azaltmasının altında yatan mekanizmanın tromboksan reseptörüne bağlanmayı inhibe etmesi ve azalmış tiroksin fosforilasyonu ile ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (22,23).

Preklinik çalışmalarda fitoöstrojenlerin vasküler reaktiviteyi olumlu yönde etkileyebileceği gösterilmiştir. Altı ay süre ile fitoöstrojenden zengin diyet ile beslenen maymunlarda lokal uygulanan asetilkolin koroner arterde vazodilatasyona yol açarken fitoöstrojenden fakir diyetle beslenen maymunlarda vazokonstriktör cevap gözlenmiştir (24). In vitro çalışmalarda östradiol-17 β , genistein ve daidzein doza bağımlı olarak damar kesitlerinde vazodilatasyona yol açmıştır (25). Bu vazodilatasyon endotelden bağımsız olup nitrik oksit veya prostasiklin antagonistleri ile bloke edilememiştir. ER- β 'nın vasküler yapıda ekspresyonunun gösterilmiş olması isoflavonların vasküler etkilerini bu reseptör aracılığı ile gerçekleştirdiğini düşündürmektedir. İsoflavonlar menopozdaki veya perimenopozdaki kadınlarda sistemik arter kompliyansını olumlu yönde etkilemektedir (26).

Fitoöstrojenlerin elektrofizyolojik etkilerinin de olabileceğini düşündüren çeşitli görüşler mevcuttur. Genistein ve daidzeinin ventrikül miyositlerinin betaadrenerjik uyarılara hassasiyetini arttırabileceği, kardiyak iyon kanallarının tirozin kinaz ile regülasyonunun bu mekanizmada rolü olabileceği düşünülmektedir (27). Ancak, fitoöstrojenlerin aritmik olaylardaki rolü konusunda veri mevcut değildir.

Biz de kliniğimizde Beslenme ve Diyet bölümü ile ortak olarak yürüttüğümüz çalışmamızda 20 hiperkolesterolemik sigara kullanmayan ve beden kitle indeksi normal olan erkek hastada diyetteki hayvansal kaynaklı proteinin %60 oranında soya proteini ile yer değiştirmesinin plazma lipidleri ve endotel fonksiyonları üzerine etkisini inceledik (28). Endotel fonksiyon parametreleri olarak hücre adezyon moleküllerinden trombomodülünün plazma düzeylerini ve reaktif hiperemi ile oluşturulan endotele bağımlı di-

latasyonu değerlendirdik. Altı haftalık süre ile uyguladığımız bu diyetin sonunda plazma total kolesterol ($262\pm 33\text{mg/dl}$ vs $221\pm 33\text{mg/dl}$, $p<0.001$), LDL ($174\pm 29\text{mg/dl}$ vs $138\pm 31\text{mg/dl}$, $p<0.001$), trigliserid (253 ± 99 vs $201\pm 58\text{mg/dl}$, $p=0.001$) düzeylerinde anlamlı azalmanın yanısıra plazma trombomodülin düzeylerinde düşüş ($49\pm 22\text{ng/dl}$ vs $44\pm 17\text{ng/dl}$, $p=0.004$) ve endotele bağımlı dilatasyonda iyileşme ($\%8.2\pm 0.6$ vs $\%12.6\pm 0.6$, $p=0.002$) saptadık. Soya tüketiminin lipid profilini iyileştirmenin dışında endotel fonksiyonlarını da düzelttiği sonucuna vardık.

FİTOÖSTROJENLERİN NON-KARDİYOVASKÜLER ETKİLERİ

Fitoöstrojenlerin kansere neden olmadığı, aksine in vitro ve hayvan çalışmalarında antineoplastik etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bu antineoplastik etkilerinin anjiyogenezin ve/veya tirozin kinaz aktivitesinin inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir (18,29). Aynı zamanda fitoöstrojenler östrojen reseptörlerinin parsiyel antagonistidir ve bu antagonistik etkinin antineoplastik rolü olabileceği düşünülmektedir. Fitoöstrojenlerin, özellikle genisteinin, prostat ve meme kanser hücrelerinde, vasküler endotel hücreleri ve fibroblastlarda antiproliferatif özelliklerinin olduğu gösterilmiştir (30-32). Nitekim epidemiyolojik çalışmalar soyadan zengin diyetle beslenen toplumlarda meme, prostat ve endometriyal kanser insidansının daha az olduğuna dikkat çekmektedir (33). Bu antikanserojenik etkilerden soya proteininin proteaz inhibitörleri ve/veya fitik asid içeriklerinin sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır (34).

Fitoöstrojenlerin osteoporozdan koruyucu etkileri de mevcuttur. Ovariectomize sıçanlarda soya proteinli diyet kemik kaybını önlerken (35) tek başına genistein ilavesinin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (36). Dolayısıyla soyanın yapısında bulunan diğer elemanların bu etkiden sorumlu olabileceği üzerinde durulmaktadır. Benzer şekilde, isoflavon suplementasyonunun postmenopozal kadınlarda lomber vertebra kemik mineral dansitesini arttırdığı gösterilmiştir (37).

Sonuç olarak fitoöstrojenler lipid profili ve vasküler tonusa etkileri, trombozu önleyici ve antiproliferatif özellikleri nedeniyle kardiyovasküler hastalıklardan korumaktadır. Soya en sık tüketilen doğal fitoöstro-

jen kaynağı olup soya proteini kadınlarda hipokolesterolemik etkilerinin dışında birçok avantajlar da sağlamaktadır. Menopozal semptomları azaltma ve osteoporozu önlemenin yanısıra hormon replasman tedavisinin başta kanser riski olmak üzere yan etkilerinden de hastayı korumaktadır.

KAYNAKLAR

1. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997;336:1769-75
2. Hulley S, Grady D, Bush T, et al for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-13
3. Martucci CP, Fishman J: P450 enzymes of estrogen metabolism. *Pharmacol Ther* 1993;57:237-57
4. Kuiper GG, Enmark E, Pelto-Huikko M, Nilsson S, Gustafsson JA: Cloning of a novel receptor expressed in rat prostate and ovary. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996;93:5925-30
5. Kuiper GGJM, Lemmen JG, Carlsson B, et al: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor β . *Endocrinology* 1998;139: 4252-63
6. Barnes S, Peterson TG, Coward L: Rationale for use of genistein-containing soy matrices in chemoprevention trials for breast and prostate cancer. *J Cell Biochem* 1995;22:181-7
7. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME: Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995;332:276-82
8. Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD: Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2524-31
9. Potter SM: Overview of proposed mechanisms for the hypocholesterolemic effects of soy. *J Nutr* 1995;125:606S-611S
10. Forsythe WA: Soy protein, thyroid regulation and cholesterol metabolism. *J Nutr* 1995;125:619S-23S
11. Sirtoli CR, Lovati MR, Manzoni C, et al: Soy and cholesterol reduction: clinical experience. *J Nutr* 1995; 125:598S-605S
12. Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, et al: Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 1998;128:954-9
13. Kapiotis S, Hermann M, Held I, et al: Genistein, the dietary derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2868-74

14. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, et al: Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. PNAS 1998;95:3106-10
15. Takahashi M, Ikeda U, Masuyama JI, et al: Monocyte-endothelial cell interaction induces expression of adhesion molecules on human umbilical cord endothelial cells. Cardiovasc Res 1996;32:422-9
16. Ferrero ME, Bertelli AA, Fulgenzi A, et al: Activity in-vitro of resveratrol on granulocyte and monocyte adhesion to endothelium. Am J Clin Nutr 1998;68:1208-14
17. Raines EW, Ross R: Biology of atherosclerotic plaque formation: Possible role of growth factors in lesion development and the potential impact of soy. J Nutr 1995;125:624S-630S
18. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Hase T, Montesano R, Schweigerer L: Genistein, a dietary ingested isoflavonoid, inhibits cell proliferation and in vitro angiogenesis. J Nutr 1995;125:790S-797S
19. Akiyama T, Ishida J, Nakagawa S, et al: Genistein, a specific inhibitor of tyrosine-specific protein kinases. J Biol Chem 1987;262:5592-5
20. Meng Q-H, Wahala K, Adlercreutz H, Tikkanen MJ: Antiproliferative efficacy of lipophilic soy isoflavone phytoestrogens derived by low density lipoprotein particles into cultured U937 cells. Life Sci 1999;65:1695-705
21. Wilcox JN, Blumenthal BF: Thrombotic mechanism in atherosclerosis: potential impact of soy proteins. J Nutr 1995;125:631S-638S
22. Nakashima S, Koike T, Nozawa Y: Genistein, a protein tyrosine kinase inhibitor, inhibits thromboxane A2-mediated human platelet responses. Mol Pharm 1991;39:475-80
23. McNicol A: The effects of genistein on platelet function are due to thromboxane receptor antagonism rather than inhibition of tyrosine kinase. Prostaglandins, Leukotrienes, Essential Fatty Acids 1992;48:379-84
24. Honore EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB: Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. Fertil Steril 1997;67:148-54
25. Nevala R, Korpela R, Vapaatalo H: Plant derived estrogens relax rat mesenteric artery in vitro. Life Sci 1998;63:95-100
26. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, et al: Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1997;17:3392-8
27. Hool LC, Middleton LM, Harvey RD: Genistein increases the sensitivity of cardiac ion channels to beta-adrenergic receptor stimulation. Circ Res 1998;83:33-42
28. Yıldırım A, Tokgözoğlu L, Oduncu T, et al: Soya proteinli diyetin endotel fonksiyonlarına etkisi. XVI. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. 11-14 Ekim 2000, Belek Antalya.
29. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, et al: Genistein, a dietary derived inhibitor of in-vitro angiogenesis. PNAS 1993;90:2690-4
30. Peterson G, Barnes S: Genistein and biochanin A inhibit the growth of human prostate cancer cells in culture but not epidermal growth factor receptor tyrosine phosphorylation. Prostate 1993;22:335-45
31. Peterson G, Barnes S: Genistein inhibition of the growth of human breast cancer cells: independence from estrogen receptor and multidrug resistance gene product. Biochem Biophys Res Commun 1991;179:661-7
32. Barnes S: Effect of genistein on in vitro and in vivo models of cancer. J Nutr 1995;125:777S-83S
33. Messina MJ, Persky V, Setchell KDR, Barnes S: Soy intake and cancer risk: a review of the in vitro and in vivo data. Nutr Cancer 1994;21:113-31
34. Messina M, Messina V: Increasing use of soyfoods and their potential role in cancer prevention. J Am Diet Assoc 1991;91:836-40
35. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW, et al: Dietary soybean protein prevents bone loss in a ovariectomized rat model of osteoporosis. J Nutr 1996;126:161-7
36. Dodge JA, Glasebrook AL, Magee DE, et al: Environmental estrogens: Effects on cholesterol lowering and bone in the ovariectomized rat. J Steroid Biochem Mol Bio 1996;59:155-61
37. Potter SM, Baum JA, Teng H, et al: Soy protein and isoflavones. Their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. Am J Clin Nut 1998;68 6 Suppl:1375S-9S.