

식이습관이 Isoflavones의 혈중농도에 미치는 영향

Effects of Dietary Habits on the Serum Isoflavones Levels

Young-Suk Lee, Sang-Cheol Lee, Wun-Jae Kim

From the Department of Urology, Chungbuk National University College of Medicine, Cheongju, Korea

Purpose: Recent studies have suggested that isoflavones have an inverse correlation with the risk of prostate cancer. In addition, the serum isoflavones levels are thought to be decided not only by the level of intake of isoflavones, but also by the metabolic processes or the genetic abilities required for ingestion of isoflavones. So, we conducted this study to determine the effects of dietary habits on the serum isoflavones levels.

Materials and Methods: One hundred age- and community-matched healthy men between the ages of 10 and 59 years were interviewed using a food frequency questionnaire that was developed and validated for Korean populations. The individuals' dietary habits during the previous one-year period and the foods they ingested during the previous one-week period before blood sampling were assessed. The serum concentrations of isoflavones were analyzed by the reversed-phase high performance liquid chromatography-multiple reaction ion monitoring-mass spectrometry method (HPLC-MS), (SRL Co. Tokyo, Japan).

Results: The genistein and daidzein levels were significantly correlated with age ($p=0.026$ and $p=0.016$, respectively), but the equol level was not ($p=0.091$). The foods associated with the genistein level were unmilled rice, beans, garlic and etc. The foods significantly related to the daidzein level were unmilled rice, garlic and etc. Of the foods ingested during the previous one-week period, fermented soybean soup, garlic, strawberries and mung-bean pancakes were associated with the equol level.

Conclusions: The genistein and daidzein levels were associated with usual dietary habits, but the equol level was related to the short-period food consumption. Changes in dietary habit might induce significant changes in the genistein and daidzein levels. (Korean J Urol 2006;47:773-778)

Key Words: Daidzein, Dietary habit, Equol, Genistein, Isoflavones

대한비뇨기과학회지
제 47 권 제 7 호 2006

충북대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이영숙 · 이상철 · 김원재

접수일자 : 2006년 3월 10일
채택일자 : 2006년 4월 25일

교신저자: 김원재
충북대학교 의과대학
비뇨기과학교실
충북 청주시 흥덕구 개신동
산 62번지
☎ 360-763
TEL: 043-269-6371
FAX: 043-269-6129
E-mail: wjkim@chungbuk.ac.kr

서론

전립선암은 인종과 지역에 따라 발생률의 차이가 큰 종양으로 흑인에서 발생빈도가 가장 높고 동양인에서 가장 낮다.^{1,2} 미국의 경우 전립선암은 남자에서 가장 흔한 암이며, 암 사망의 두 번째 원인 질환이다.³ 우리나라의 경우 2003년 비뇨기종양학회의 역학 사업을 통한 5년간 전립선암의 발생 추이를 보면 그 빈도가 증가 추세에 있으며 2002년의 경우 2,000여 명 정도의 신환이 발생하였다. 이는 1990

년대 초 한해 270여 명의 전립선암 환자가 발생한 것으로 추산한 것에 비하면 10년 사이 약 7배 증가한 것으로 특히 최근 들어 증가 추세가 두드러진다. 이는 노령인구의 증가, 1990년대 이후 널리 사용된 PSA에 의한 선별 검사로 인한 전립선암의 조기 발견 및 전립선비대증으로 인한 수술의 보편화로 인하여 T1 전립선암의 발견율이 높아진 것으로 해석할 수 있다.^{4,7}

전립선암 발생의 증가와 더불어 위험인자를 찾기 위한 노력이 계속되고 있으며 몇몇 환경인자들이 제시되고 있다. 샌프란시스코에 거주하는 흑인은 일본인보다 전립선암

의 발생률이 약 25배 높으며, 인구 10만 명당 전립선암 사망률도 미국인이 일본인에 비하여 약 5배나 높았다. 또한, 전립선암 발생률이 낮은 지역에서 높은 지역으로 이주한 사람의 전립선암 발생률이 증가한다는 사실은 환경적 요인이 전립선암 발생과 매우 밀접한 관계가 있음을 보여준다.^{8,9} 특히, 특정 영양소와 전립선암과의 관계에 대한 연구가 있었으나 음식물의 섭취량에 따른 전립선암 발생과의 관계에 대한 연구는 없는 상태이다.

최근 들어 동양인이 서양인에 비해 전립선암 발생 빈도가 낮은 이유를 콩 관련 성분인 isoflavones 섭취에서 찾고자 하는 시도가 이루어지고 있다. Isoflavones란 대두의 성장 과정에 씨앗에 축적된 여성호르몬 활성을 가진 자연 생성물로서 장내에서 몇 가지의 대사산물로 분해되며 인체대사산물은 genistein, daidzein 및 equol 등이 있다. 이 중 equol은 daidzein이 장내 미생물에 의해 대사된 산물로서 여성호르몬 수용체에 대한 친화력이 그 전구체인 daidzein보다 높은 것으로 알려져 있다.¹⁰ 최근에는 이들이 여성호르몬 작용뿐 아니라 지질대사 및 심혈관계에 영향을 미치며 세포독성 및 세포고사를 유발한다는 논문들이 발표되고 있고 이에 따른 항암효과에 대한 연구들이 보고되고 있다.¹¹⁻¹⁶ 최근 Akaza 등¹⁷은 식이와 isoflavones 농도 간의 상관관계에 대한 연구결과를 발표하였으며 isoflavones의 혈중농도는 개인의 식습관에 의해 결정될 뿐 아니라 유전적 소인에 의해서 결정된다고 밝히고 있다. 즉, isoflavones의 인체 대사산물인 daidzein을 그보다 여성호르몬 활성이 높은 equol로 분해하기 위해서는 유전적 소인이 필요하며 그러한 소인을 가진 군을 'equol 생산자' 또는 'daidzein 분해자'라고 명명하였다. 더불어 전립선암 환자군에서 equol 생산자가 유의하게 적게 나타났다고 보고하고 있다. 이상을 근거로 전립선암의 증가와 서구화된 식습관간의 관련성을 찾을 수 있을 것이며 이러한 현상은 젊은 세대로 갈수록 심화될 것으로 예상된다. 따라서 본 연구에서는 연령별 음식물 섭취량과 isoflavones의 혈중농도에 차이가 있는지를 알아볼 뿐 아니라 'equol 생산자'라는 명칭이 가지는 유전적 소인의 존재여부를 확인해보고자 하였다. 또한 음식물섭취에 따라 혈중 isoflavones 농도의 차이가 있는지를 조사하고 나아가 식습관 개선을 통한 전립선암의 예방 및 치료의 가능성에 대해 타진해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

건강한 성인 남자를 대상으로 10대에서 50대까지 각각 20명씩 100명을 선정하였다. 표준화된 설문지를 통해 지난

1년간의 통상적 식이와 최근 1주간의 단기간 식이를 각각 기록하게 하였으며 설문지 기록이 끝난 다음날 아침 식전에 이틀로부터 혈액 샘플을 채취하였다. 이렇게 채취된 혈액 샘플은 혈청을 분리한 뒤 -20°C 이하의 상태로 일본의 SRL (Tokyo, Japan) 회사로 운반하였다.

2. 설문지 작성

표준화된 설문지는 흡연과 음주습관, 과거병력, 그리고 식이습관 등 크게 3개의 대항목으로 구성하였다. 음주력은 술의 종류를 막걸리, 정종, 소주, 맥주, 양주 등으로 구분한 뒤 1회 섭취량과 섭취빈도를 기록하도록 하였으며 흡연력은 담배를 피우기 시작한 나이 및 기간 그리고 1일 흡연량을 기록하도록 하였다. 과거병력으로는 질병과 수술력을 조사하였으며 질병에 대해서는 기관지 폐렴, 당뇨, 종양 등 총 21개 항목으로 구분한 뒤 유병된 적이 있는지와 현재 치료 중인지 아니면 치료가 완료되었는지를 작성하도록 하였고 수술력은 정관수술, 맹장수술, 위 수술 등 10개 항목과 기타 수술 1개 항목을 포함하여 총 11개 항목에 대해 조사하였다. 본 연구는 3개의 대항목 중 식이습관에 대한 것으로 식이습관의 정확한 작성을 위하여 기록 전 응답요령을 설명하였으며 과일류, 빵류, 곡류, 간식류, 해조류, 찌개류, 야채와 반찬류, 생선과 육류, 기타 등 크게 9개 항목으로 분류하고 이를 다시 각 항목당 세분하여 전부 89개 품목으로 구분한 뒤 지난 1년 동안 섭취한 평균 횟수와 한 번 먹을 때 섭취한 양을 기록하도록 하였다. 또한 혈액 채취 전 1주일간 섭취한 모든 음식의 종류 및 양을 매일 설문지에 기록하도록 하였다.

3. Isoflavones 농도 측정

혈청 샘플의 isoflavones 농도는 reversed-phase high performance liquid chromatography-multi reaction ion monitoring-mass spectrometry (HPLC-MS) (SRL Co. Tokyo, Japan) 방법¹⁸으로 측정하였으며 genistein, daidzein 및 equol의 농도를 측정하였다. Equol 생산자는 equol의 농도가 측정 가능 최저치인 0.167ng/ml 이상인 경우로 하였다.

4. 통계 분석

분석을 위해 섭취한 음식물내의 영양소를 각각 계산한 뒤 Willet 등¹⁹이 제시한 방법으로 전체 칼로리 보정 (total calorie adjustment)을 하였다. 통계분석은 SAS 프로그램 (ver. 8.2)을 이용하여 Pearson 상관관계수 분석을 하였으며 p값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 차이를 가진다고 정의하였다. 대상을 연령별로 5군으로 나누어 비교한 연구에서는 general linear model을 이용하여 calory-adjusted isoflavones

섭취량을 구한 뒤 ANOVA 분석법을 이용하였다. 대상을 40세 미만과 40세 이상의 군으로 나누어 isoflavones의 농도를 비교한 연구에서는 isoflavones 섭취량을 Student's t-test로 비교하였다. 식품과 각 isoflavone의 관계를 알아보기 위해서는 음식물의 농도가 전체 대상자에서 삼분위 되는 수준에 따라 3개 군으로 범주화하고 가장 적은 빈도를 보이는 군을 기저 집단으로 하여 타 집단에서의 genistein, daidzein 및 equol의 평균농도를 ANOVA 분석법으로 비교하였다.

결 과

10대에서 50대까지 연령대별로 각 20명씩 전체 100명의 검체를 분석하였다. 실험군 전체의 혈중 genistein, daidzein 및 equol의 평균 농도는 각각 $72.711 \pm 6.653 \text{ ng/ml}$, $47.561 \pm 7.508 \text{ ng/ml}$ 및 $17.856 \pm 4.350 \text{ ng/ml}$ 이었다 (Table 1). 실험군의 연령대별 혈중 isoflavones의 평균 농도는 Fig. 1에서 보이는 바와 같이 genistein과 daidzein의 경우 10대와 40대 및 50대에서 20대 및 30대에 비해 높게 관찰되고 있으며 통계적으로 유의하게 나타났다 (genistein: $p=0.026$, daidzein: $p=0.016$).

Table 1. Mean serum isoflavones levels (n=100)

Isoflavones	Mean \pm SE* (ng/ml)
Genistein	72.711 ± 6.653
Daidzein	47.561 ± 7.508
Equol	17.856 ± 4.350

*SE: standard error

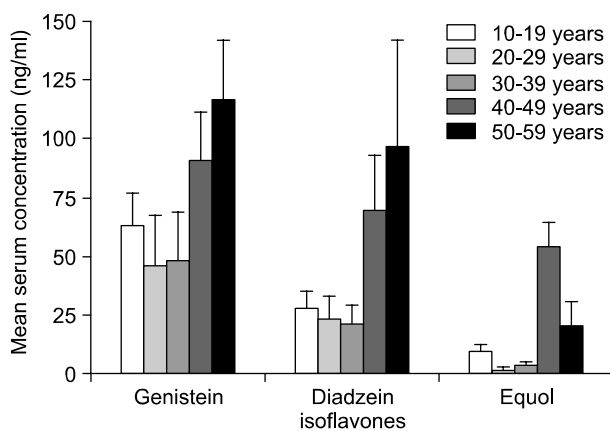


Fig. 1. Isoflavones' concentrations according to the age groups. The genistein and daidzein levels are significantly correlated with age ($p=0.026$ and $p=0.016$), but the equol level is not ($p=0.091$).

반면 equol의 농도는 4, 50대에서 다른 연령군에 비해 높게 나타나고 있으나 전체적 연령별 차이는 관찰할 수 없었다 ($p=0.091$). 그러나 대상을 40세를 기준으로 두 군으로 나누어 이들의 혈중 isoflavones의 농도를 비교한 결과, 40세 미만 군에서는 혈중 genistein, daidzein 및 equol의 평균 농도가 각각 $52.317 \pm 10.868 \text{ ng/ml}$, $24.084 \pm 4.952 \text{ ng/ml}$ 및 $4.875 \pm 1.301 \text{ ng/ml}$ 이었으며 40세 이상 군에서는 각각 $103.300 \pm 16.653 \text{ ng/ml}$, $82.778 \pm 25.352 \text{ ng/ml}$ 및 $37.328 \pm 14.992 \text{ ng/ml}$ 의 농도를 보였다. 즉 genistein, daidzein 및 equol의 평균 농도는 40세 미만 군에 비하여 40세 이상 군에서 모두 통계적으로 유의하게 높게 관찰되었다 (genistein; $p=0.009$, daidzein; $p=0.028$, equol; $p=0.037$) (Fig. 2).

식이습관에 따른 isoflavones의 농도를 분석한 결과 genistein과 daidzein의 혈중 농도는 평소 식이 습관과 관련이 있었으며 genistein의 혈중 농도에 영향을 주는 음식으로는 잡곡 및 현미밥, 콩, 백김치, 마늘, 피자 등이었다. 이 중 잡곡, 콩, 백김치, 마늘 및 피자 등은 genistein의 혈중 농도를 증가시켰다 (Table 2). Daidzein의 경우 잡곡 및 현미밥과 마늘 등이 관계 있었고 이들은 모두 daidzein 농도를 증가시켰다. 또한 밀가루와 우유는 daidzein의 농도를 감소시키는 것으로 관찰되었다 (Table 3). Genistein과 daidzein의 혈중 농도는 최근 일주간 섭취한 음식과는 관련이 없었다. Equol의 혈중 농도는 최근 일주일간 섭취한 식품과 관련이 있는 것으로 나타났으며 daidzein을 equol로 대사하는 데 영향을 주는 식품으로는 마늘, 청국장, 빈대떡 및 딸기 등이 관찰되었는데, 채혈 3일 전의 마늘 ($p=0.025$)과 3, 4일 전의 청국장 ($p=0.010$, 0.039) 섭취 및 채혈 7일 전의 빈대떡 ($p=0.047$) 및 딸기 ($p=0.013$)의 섭취가 혈중 equol 농도에 영향을 주는 것으로 관

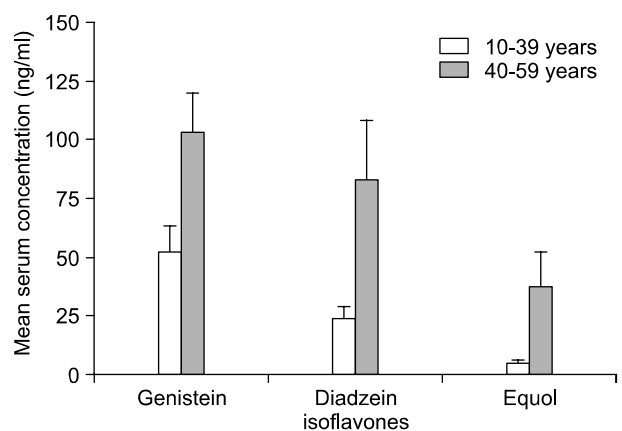


Fig. 2. Isoflavones concentrations in the two groups (10-39 vs 40-59 years). The isoflavones concentrations are significantly higher in the age ≥ 40 group than that in the age < 40 group (genistein; $p=0.009$, daidzein; $p=0.028$, equol; $p=0.037$).

Table 2. Correlation coefficients of serum genistein levels with the food items

Food items	C.C*	p-value
Crich [†]	0.200	<0.001
Pizza	0.103	0.032
Soybean	0.107	0.026
Vwch [‡]	0.149	0.003
Garlic	0.134	0.005
Cereal	-0.966	0.044
Milk	0.107	0.026
Caffein	0.139	0.004
Hfsy [§]	0.204	<0.001
Pgso	0.115	0.016
Seaweed	0.116	0.016
Tea	0.259	<0.001

*C.C: correlation coefficients, [†] Crich: unmilled boiled rice and miscellaneous cereals boiled rice, [‡] Vwch: white Kimchi (no addition of powdered red pepper), [§] Hfsy: fermented soybean paste stew, ^{||} Pgso: mung-bean pancake

Table 3. Correlation coefficients of the serum daidzein levels with food items

Food items	C.C*	p-value
Crich [†]	0.181	0.002
Garlic	0.108	0.024
Flour	-0.106	0.027
Milk	-0.131	0.006

*C.C: correlation coefficients, [†] Crich: unmilled boiled rice and miscellaneous cereals boiled rice

찰되었다 (Table 4).

Equol 농도가 0.167ng/ml보다 높은 equol 생산자는 100명 중 55명 (55%)으로 관찰되었으며 45명 (45%)은 equol 비생산자로 나타났다 (Fig. 3).

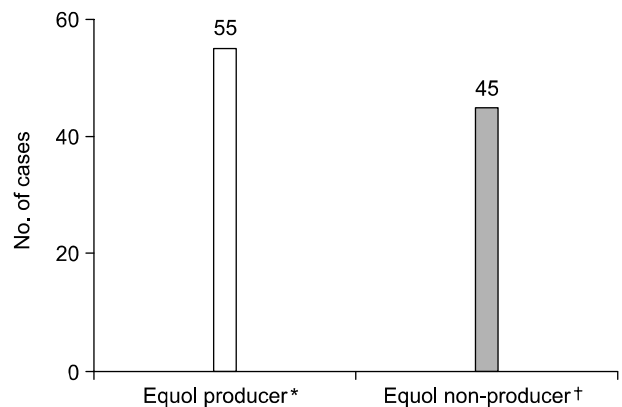
고 찰

유전적 소인에 의한 전립선암은 약 10%에서 관여하는 것으로 알려져 있는 반면 많은 환경적 요인들도 전립선암의 발생 및 진행에 관여하는 것으로 보고되고 있다.²⁰ 환경 인자에 대한 가장 확실한 근거를 제시하는 것은 1991년 Muir 등^{8,9}에 의한 이민 연구이다. 이 연구에 의하면 일본과 중국에서 미국으로 이주한 이민 1세대에서 전립선 암 발생률이 증가하는 것으로 나타났으며 이로부터 식이가 전립선암 발

Table 4. The food items related to the serum equol concentration during the latest one-week period

Food items	C.C*	p-value	Correlated days
Hfsy [†]	0.346	0.010	3
Hfsy	0.279	0.039	4
Garlic	0.303	0.025	3
Pgso [‡]	0.277	0.047	7
Strawberry	0.341	0.013	7

*C.C: correlation coefficients, [†] Hfsy: fermented soybean paste stew, [‡] Pgso: mung-bean pancake

**Fig. 3.** Number of equol producers and equol non-producers (n=100). *: equol > 0.167ng/ml, †: equol ≤ 0.167ng/ml.

생에 관여한다는 가설을 도출할 수 있었다. 정확히 알 수 없으나 일본에서도 전립선암의 발생률과 이로 인한 사망률이 급증한다는 사실이 제2차 세계대전 이후 변화된 식습관 때문일 것이라는 생각을 갖게 한다.²¹ 이러한 이론적 가정을 근거로 볼 때 1990년대 후반부터 우리나라에서 전립선암이 증가하는 이유가 일부는 식생활의 변화 즉, 고지방 육류의 섭취 증가와 상대적으로 식물성 음식의 섭취 감소에 기인할 것으로 생각할 수 있을 것이다. 또한 잠재적 또는 조직학적 전립선암의 발생률은 인종 간 유의한 차이가 없는 데 비해 임상적으로 발현되는 전립선암의 빈도는 아시아인에서 가장 낮게 나타나는 현상은 식이가 전립선의 종양화 과정에 관여한다기보다 진행에 관여할 것이라는 추측을 가능케 한다. 따라서 어떤 특정 음식물이 전립선암의 발생과 연관이 있는지 또는 역관계를 갖는지 아는 것은 식이조절을 통한 전립선암의 발생 및 진행을 억제할 수 있는 첫걸음이 될 수 있을 것이며 이미 특정 음식이나 영양소들은 전립선 암 발생률을 낮추고 그 성장을 조절한다는 몇몇 임상 결과들이 보고되고 있다.³

아시아와 서구식이 간에 가장 큰 차이 중 하나는 콩의 섭취이다. 콩은 약한 여성호르몬 작용을 가지는 다양한 성분들을 함유하고 있으며 이들 식물성 에스트로겐 또는 isoflavones는 여러 종류의 암에서 항암효과를 가진다는 가설들이 제시되고 있다. 본 교실에서는 전립선암 환자군과 대조군에서의 isoflavones의 농도차이를 알아보는 실험을 통해 암 환자 군에서 정상 군에 비해 isoflavones의 혈중농도가 낮게 나타나는 것을 관찰한 바 있다.²¹ 이러한 결과는 일본인을 대상으로 한 보고와도 매우 유사하였다.^{17,22} 따라서 식이의 변화 중 콩 섭취의 변화는 향후 전립선암의 발생에 큰 영향을 미칠 것으로 판단된다. 특히 젊은이들의 식이 습관이 점차 서구화되고 있다는 사실은 젊은 연령층에서 전립선암의 발생이 증가할 수 있다는 우려를 낳게 한다. 식이 습관에 따른 isoflavones의 혈중 농도는 평소의 식이 습관이나 최근에 어떤 음식을 섭취했는지에 따라 변화될 수 있을 것이다. 결과에서 이미 언급한 바와 같이 여러 종류의 음식이 genistein, daidzein 및 equol의 혈중 농도에 영향을 미쳤다. 비록 음식물이 혈중 농도에 어떠한 기전으로 영향을 주는지 아직 밝혀지지 않았지만 본 연구는 isoflavones의 혈중 농도를 연령 및 식이를 근거로 비교한 유일한 연구이다. 따라서 본 연구결과를 근거로 한다면 평소 파, 콩, 백김치, 마늘, 잡곡 및 현미밥들을 꾸준히 섭취함으로써 genistein과 daidzein의 혈중농도를 높일 수 있을 것으로 생각한다.

Equol은 daidzein이 장내 미생물에 의해 대사된 산물로서 여성호르몬 수용체에 대한 친화력이 그 전구체인 daidzein보다 높은 것으로 알려져 있다.¹⁰ 본 연구에서는 daidzein을 대사할 수 있는 이른바 'equol 생산자'가 전체 대상군의 55%로 조사되었다. 또한 Kim 등²¹의 연구에서는 equol 생산자의 수가 전립선암 환자에서 대조군에 비하여 현저히 낮게 나타났다고 보고하고 있어 daidzein의 대사과정을 조절할 수 있다면 equol의 생산을 높일 수 있고 이로써 전립선암을 예방하는 데 기여할 수 있음을 시사하고 있다. 본 조사에서 daidzein의 대사에 영향을 주는 식품으로는 마늘, 청국장, 빈대떡 및 딸기 등으로 나타났다. 따라서 대사과정을 밝혀내고 이들의 성장에 필요한 요소들을 밝혀내는 것은 daidzein보다 여성호르몬 활성이 높은 equol의 혈중 농도를 높이는 중요한 해법을 제시할 수 있을 것이다.

결 론

Isoflavones의 대사물 중 genistein 및 daidzein의 혈중농도는 평소 식습관에 영향을 받는 반면 equol의 농도는 단기간의 식품섭취와 연관이 있다는 실험 결과로 보아 식습관의 개선을 통해 genistein과 daidzein의 혈중 농도를 증가시킬

수 있을 뿐 아니라 어느 정도 equol의 혈중 농도를 높일 수 있을 것으로 기대되어 식이개선을 통한 전립선암 예방의 가능성을 기대할 수 있었다. 더불어 isoflavones과 전립선암의 발생 및 성장과의 관계가 명확히 밝혀진다면 음식물 섭취를 통한 전립선암의 예방 및 치료가 가능할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998;48:6-29
2. Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1999;49:8-31
3. Robert ER, Jean BD. Epidemiology, etiology, and prevention of prostate cancer. In: Walsh PC, Retig AB, Vaughan ED Jr, Wein AJ, editors. Campbell's urology. 8th ed. Philadelphia: Saunders; 2002;3003-4
4. Post PN, Kil PJ, Coebergh JW. Trends in survival of prostate cancer in southeastern Netherlands, 1971-1989. Int J Cancer 1999;81:551-4
5. Post PN, Kil PJ, Crommelin MA, Schapers RF, Coebergh JW. Trends in incidence and mortality rates for prostate cancer before and after prostate-specific antigen introduction. A registry-based study in southeastern Netherlands, 1971-1995. Eur J Cancer 1998;34:705-9
6. Brasso K, Friis S, Kjaer SK, Jorgensen T, Iversen P. Prostate cancer in Denmark: a 50-year population-based study. Urology 1998;51:590-4
7. Brasso K, Iversen P. Prostate cancer in Denmark. Incidence, morbidity and mortality. Scand J Urol Nephrol 1999;203 (Suppl):29-33
8. Muir CS, Nectoux J, Staszewski J. The epidemiology of prostate cancer. Geographical distribution and time trends. Acta Oncol 1991;30:133-40
9. Shimizu H, Ross RK, Bernstein L, Yatani R, Henderson BE, Mack TM. Cancers of prostate and breast among Japanese and white immigrants in Los Angeles country. Br J Cancer 1991; 63:963-6
10. Muthyala RS, Ju YH, Sheng S, Williams LD, Doerge DR, Katzenellenbogen BS, et al. Equol, a natural estrogenic metabolite from soy isoflavones: convenient preparation and resolution of R- and S-equols and their differing binding and biological activity through estrogen receptors alpha and beta. Bioorg Med Chem 2004;12:1559-67
11. Kanellakis P, Nestel P, Bobik A. Angioplasty-induced superoxide anions and neointimal hyperplasia in the rabbit carotid artery: suppression by the isoflavone trans-tetrahydrodaidzein. Atherosclerosis 2004;176:63-72
12. Chin-Dusting JP, Boak L, Husband A, Nestel PJ. The isoflavone metabolite dehydroequol produces vasodilatation in human resistance arteries via a nitric oxide-dependent mechanism. Atherosclerosis 2004;176:45-8
13. Di Virgilio AL, Iwami K, Watjen W, Kahl R, Degen GH.

- Genotoxicity of the isoflavones genistein, daidzein and equol in V79 cells. *Toxicol Lett* 2004;151:151-62
14. Hussain M, Banerjee M, Sarkar FH, Djuric Z, Pollak MN, Doerge D, et al. Soy isoflavones in the treatment of prostate cancer. *Nutr Cancer* 2003;47:111-7
 15. Sergeev IN. Genistein induces Ca^{2+} -mediated, calpain/caspase-12-dependent apoptosis in breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2004;321:462-7
 16. Sasamura H, Takahashi A, Yuan J, Kitamura H, Masumori N, Miyao N, et al. Antiproliferative and antiangiogenic activities of genistein in human renal cell carcinoma. *Urology* 2004;64:389-93
 17. Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Is daidzein non-metabolizer a high risk for prostate cancer? A case-controlled study of serum soybean isoflavone concentration. *Jpn J Clin Oncol* 2002;32:296-300
 18. Coward L, Kirk M, Albin N, Barnes S. Analysis of plasma isoflavones by reversed-phase HPLC-multiple reaction ion monitoring-mass spectrometry. *Clin Chim Acta* 1996;247:121-42
 19. Willet W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *Am J Epidemiol* 1986;124:17-27
 20. Steinberg GD, Carter BS, Beaty TH, Childs B, Walsh PC. Family history and the risk of prostate cancer. *Prostate* 1990;17:337-47
 21. Kim WJ, Lee SC, Jang H, Song JM, Yoon JH, Lee SE, et al. Effects of soybean metabolites on prostate cancer. *Korean J Urol* 2003;44:1093-7
 22. Akaza H, Miyanaga N, Takashima N, Naito S, Hirao Y, Tsukamoto T, et al. Comparisons of percent equol producers between prostate cancer patients and controls: case-controlled studies of isoflavones in Japanese, Korean and American residents. *Jpn J Clin Oncol* 2004;34:86-9
-