

이소플라본 섭취가 전립선질환자의 혈중 생화학적 지표 및 항산화체계에 미치는 영향

The Effect of Isoflavone Intake on Serum Biochemical Profiles and Antioxidant System in Patients with Prostatic Diseases

Sung Joon Hong¹, Jong-Sang Kim², Min June Lee³, Sun Yoon⁴, Joo Min Lee⁴, Hea Young Oh¹

From the ¹Department of Urology, Urological Science Institute, Yonsei University College of Medicine, ³Research Institute of Food and Nutritional Sciences, ⁴Department of Food and Nutrition, Yonsei University, Seoul, ²Department of Animal Science and Biotechnology, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Purpose: There is growing evidence that soy isoflavones exert estrogenic activity and inhibitory effects of steroid metabolizing enzymes. The present preclinical study was undertaken to evaluate the short term effects of isoflavone supplementation on serum prostate specific antigen (PSA), lipid profile and the antioxidant system in elderly men with prostate diseases.

Materials and Methods: Sixteen benign prostatic hyperplasia (BPH) patients, excluding those taking drugs that might influence the serum biochemical profiles and 10 metastatic prostate cancer (PC) patients were recruited. The patients were supplemented with soy isoflavones (150mg/day) for 2 months, after which blood was collected for analysis of the serum biochemical profiles. In the PC groups, the total antioxidant status (TAS) and comet assay were performed for evaluation of the antioxidant system.

Results: Compared to the baseline, the total cholesterol was significantly decreased in both the BPH and PC groups ($p=0.034$ and 0.032 , respectively). The WBC was significantly increased in the BPH group ($p=0.009$), but the Hb, platelets, RBC, ALP, BUN/creatinine, GOT and GPT were unchanged in both groups. The PSA was decreased in both groups, but without statistical significance. However, the TAS levels in the 5 PC patients with a low baseline were increased. The Comet assay resulted revealed no change in the tail moment, but the tail length was significantly decreased ($p=0.043$) in the PC group.

Conclusions: This preclinical study suggests that short-term isoflavone supplementation has no harmful effects on the biochemical profiles. Although it may not regulate the PSA level completely, it showed improvements in the lipid profile and antioxidant system that might affect the biological progression of prostate disease. To assess whether soy isoflavone may be used in controlling human prostate disease, a long-term placebo controlled additional trial is warranted. (Korean J Urol 2005;46:360-365)

Key Words: Prostate, Isoflavones, Antioxidants, Cholesterol

대한비뇨기과학회지
제 46 권 제 4 호 2005

연세대학교 의과대학
¹비뇨기과학교실, 비뇨의과학연구소,
²경북대학교 농업생명과학대학
동물공학과, ³연세대학교
식품영양과학연구소, ⁴연세대학교
생활과학대학 식품영양학과

홍성준¹ · 김정상² · 이민준³
윤 선⁴ · 이주민⁴ · 오혜영¹

접수일자 : 2004년 10월 27일
채택일자 : 2004년 12월 2일

교신저자: 홍성준
연세대학교 의과대학
비뇨기과학교실
서울시 서대문구 신촌동
134번지
☎ 120-749
TEL: 02-2228-2315
FAX: 02-312-2538
E-mail: sjhong346@
yumc.yonsei.ac.kr

본 연구는 2000년도 한국과학재단 기초연구
사업 연구비 (과제번호:R-01-2000-000-
00187-0) 일부 지원에 의하여 작성되었
음.

서 론

평균 수명의 연장은 호발 질병의 양상에도 큰 변화를 가

져다주고 있다. 남자의 경우 50대 이후에 주로 발견되는 전립선암이나 전립선비대증과 같은 전립선 질환의 발생빈도가 최근 수년간 급격한 증가를 보이고 있으며, 우리나라 50대 이후 남성의 50% 이상은 전립선비대증을 갖고 있는 것

으로 알려지고 있다. 특히 전립선암은 서양인에 비해 동양인에서 발병빈도가 낮으며, 그 원인 중 하나로 식이와 관련이 있을 것으로 보는 견해가 유력하다. 이미 몇몇 역학 연구에서 동양인에 비해 전립선암의 상대적 발병률이 높은 서양인에서 소변 및 혈액 내 이소플라본 (isoflavones) 농도가 크게 저하되어 있음을 보여준 바 있다.^{1,3} 최근 홍콩, 영국, 포르투갈 남성의 혈장 및 전립선분비액에서 이소플라본 농도를 측정된 연구에서는 홍콩 남성의 시료 내의 그 함량이 높은 것으로 발표되었고,⁴ 전립선비대증 환자의 전립선 조직 내 이소플라본 농도가 정상인에 비해 낮은 것으로 확인된 바 있다.⁵ 최근 국내 전립선암 환자들을 대상으로 소변 내의 이소플라본의 농도를 조사한 결과, 이소플라본의 일종인 daidzein (다이드제인)과 그 대사산물인 equol의 비율이 정상인에 비해 전립선암 환자군에서 현저히 낮은 것으로 밝혀져 전립선암 예방에 대한 대두 대사산물인 equol의 중요성이 제기되기도 하였다.⁶

대두에는 식물성 에스트로겐 (phytoestrogen)의 일종인 이소플라본이 다량 함유되어 있다. 이소플라본은 에스트로겐 수용체와 결합하여 에스트로겐 효과를 발휘하며 스테로이드 대사 효소인 5- α reductase와 aromatase를 억제하는 것으로 보고되고 있다. 5- α reductase는 testosterone을 dihydro-testosterone (DHT)으로 전환시키는 효소이며, 비정상적으로 높은 DHT 농도는 전립선질환의 진행과 밀접한 관련이 있는 것으로 추정되고 있다.^{2,3,7,8} 실험적 연구에서 이소플라본이 tyrosine protein kinase의 억제, 혈관신생 억제, 세포사멸 유도 기능이 있는 것으로 밝혀져 비정상 조직 증식에 영향을 미칠 수 있을 것으로 보고 있다. 또한 유도성 전립선암 동물 모델과 전립선비대증 모델계에서도 각각 이소플라본의 종양 성장과 세포 증식 억제 효과가 보고된 바 있다.^{9,10} 지금까지 발표된 연구들을 종합해 보았을 때, 대두 이소플라본이 전립선질환의 예방 및 치료에 효과가 있을 것으로 추정되지만 주로 세포모델계나 동물모델계에서의 효과 및 기전 규명에 비중을 두고 연구가 진행되고 있으며, 인체에서의 대사 및 효능에 관한 체계적인 연구는 극히 미비한 실정이다.

이에 본 연구는 우리나라 장노년기 남성에서 이소플라본 연구의 일차적 대상이 될 수 있다고 판단되는 전립선비대증과 전립선암 환자를 대상으로 이소플라본 보충이 혈중 PSA를 비롯한 각종 생화학적 지표, 지질패턴 및 항산화체계에 미치는 영향을 단기간 평가를 통해 분석하고 향후 이소플라본과 관련된 연구 설정에 도움이 되고자 임상연구를 시행하였다.

재료 및 방법

본 연구는 전립선비대증 및 전립선암 환자를 대상으로 하루 150mg의 이소플라본 섭취 전·후의 혈중 각종 지표의 변화를 측정된 2개월간의 단기 임상적 연구이다.

1. 연구 대상

본 연구는 본과에 내원한 16명의 전립선비대증 환자와 10명의 전립선암 환자를 대상으로 동의서를 받은 후 진행하였다. 전립선비대증의 경우 혈중 생화학지표에 영향을 줄 수 있는 약물 복용자는 제외하였으며, 전립선암 환자는 모두 전이가 동반된 환자를 대상으로 하였고, 정상적인 식사를 유지하도록 당부하였다. 상용 대두 식품들(두부, 순두부, 된장국, 된장찌개, 쌈장, 두유, 콩국 등)의 평균 섭취 횟수와 1회 섭취량을 설문 조사하여 식사로 공급되는 이소플라본의 일일 섭취량을 산출하였다. 설문 조사는 이소플라본 보충제를 섭취하기 전과 후에 동일한 형식으로 진행되었다. 대상 환자들의 섭취 전과 후의 이소플라본 섭취량에는 유의적인 변화가 없었으며 특별한 식이 습관의 변화는 관찰되지 않았다.

2. 이소플라본 보충제 준비

본 연구에 사용한 이소플라본은 (주)Amax Nutrasource (Oregon, USA)에서 구입하였으며, 40% 이소플라본 중에는 다이드제인 (daidzein)과 제니스테인 (genistein)이 각각 10.52%와 6.43%가 함유되어 있었다. 분말을 각각 75mg의 이소플라본이 함유된 캡슐을 만들어 사용하였으며, 이를 아침, 저녁에 1알씩, 하루에 150mg의 이소플라본을 섭취하도록 하였다.

3. 혈액 채취 및 보관

이소플라본 섭취 전과 섭취 2달 후에 최소 8시간 이상은 음식을 섭취하지 않은 상태에서 채혈하였다. 채혈한 8cc 혈액을 혈청과 혈장으로 분리한 후, 사용 직전까지 -70°C 냉동고에 보관하였다. 임파구의 DNA 손상 정도를 알아보는 comet assay를 위해서 채취한 혈액 120 μ l와 PBS (phosphate-buffered saline) 900 μ l를 섞은 후 Histopaque (Sigma, Steinheim, Germany)를 이용하여 림프구만을 200 μ l 분리하였고, PBS 900 μ l와 분리한 림프구 200 μ l를 1,400rpm, 4°C에서 4분간 다시 원심분리 하였다. 원심분리 후에 상층액을 제거하고 -80°C에서 하루 동안 보관 후 액체 질소에 보관하였다.

4. 전립선특이항원 및 지질패턴 분석

혈청 전립선특이항원 (prostate specific antigen; PSA)은

immulite 2000 (DPC Bierman, USA)을 이용하여 chemiluminescent method로 측정하였으며, 혈액 내 지질패턴은 glucose oxidase 분석 원리를 이용하여 혈액자동분석기기로 측정하였다.

5. Total antioxidant status (TAS) 측정

TAS는 혈청 내에 존재하는 항산화제가 특정 효소의 산화 반응을 억제하는 정도를 기준으로 총 항산화능력을 측정하는 방법이다. 여기에서는 Randox antioxidant status kit (Randox Laboratories Ltd, Antrim, UK)를 이용하였다. 혈청 500µl를 ABTS[®] (2,2'-Azino-di-[3-ethylbinzthiazoline sulphonate]) 발색제, 과산화효소, 과산화수소와 배양시키면 매우 안정한 청록색 분자의 ABTS^{®+} 양이온기가 생성되는데 이를 600 nm에서 혈액 자동 분석기기로 측정하였다.

6. Comet assay

혈액에서 분리한 림프구의 DNA 손상 정도를 측정하기 위해 Rojas¹¹의 방법을 참고하였다. NMA (normal melting agarose)가 미리 코팅된 슬라이드에 림프구 15µl와 0.5% LMA (low-melting agarose) 75µl을 깔고 이를 10분 정도 실온에서 방치 후, agarose가 마르면 다시 75µl LMA를 깔고 cover glass로 덮어 냉장고에 10분 정도 보관하였다. Cover glass를 벗긴 슬라이드 글라스를 lysis buffer (triton-X:DMSO: Alkali buffer=1:10:120)에 1시간 동안 침수시켜 암실에 방치하였다. 전기영동기에 슬라이드를 일정한 방향으로 정리한

다음, electrophoresis buffer를 균일하게 붓고 40분간 unwinding한 후, 전기영동하였다. 전기영동이 끝난 후 neutralization buffer를 넣고 각각 5분씩 3번 세척한 후 에탄올로 1번 세척하였다. Comet image 분석을 위해 10µg/ml 농도의 ethidium bromide로 nucleotide를 염색하여 현미경으로 관찰하였다. 인체림프구의 DNA 손상 정도는 핵으로부터 이동한 DNA 파편의 tail length (TL)와 tail moment (TM=% of the DNA in the tail x length of the tail in µg) 값으로 결정되었다.

7. 자료 분석방법

자료의 통계분석은 SPSS 통계분석프로그램 (SPSS for Windows, version 11.0)을 이용하였다. 모든 변수에 대해 평균과 표준편차를 구하였으며, 이소플라본 섭취 전·후의 혈중 각종 지표의 변화는 Student's t-test (paired)와 Wilcoxon signed ranks test를 이용하여 유의성을 검증하였고, 유의수준 p<0.05을 통계적으로 유의하다고 간주하였다.

결 과

1. 이소플라본 투여 전·후 전립선비대증 및 전립선암 환자의 각종 혈액지표 비교

이소플라본 섭취 전·후의 각종 혈액지표를 비교한 결과는 Table 1에 제시하였다. 150mg/day 이소플라본을 2개월간 섭취한 결과 creatinine, SGOT/PT 수치에 약간의 증감을 보였으나 통계적인 의미는 없었으며, 비정상적인 수준까지

Table 1. SMA, CBC and serum PSA in the BPH and prostate cancer (PC) groups, before and after intervention

Biochemical parameters	BPH group (n=16)			PC group (n=10)		
	Initial	Follow up	p-value*	Initial	Follow up	p-value
Scr (mg/dl)	1.07±0.16 [†]	1.13±0.14	0.072	1.22±0.24	1.19±0.24	0.394
BUN	-	-	-	15.65±4.17	16.72±5.99	0.272
SGOT (IU/l)	22.40±6.80	22.8±6.5	0.421	26.90±19.12	26.40±20.66	0.782
SGPT (IU/l)	23.40±6.90	22.4±8.7	0.336	24.60±31.31	27.40±29.72	0.108
ALP	-	-	-	139.50±197.07	136.70±192.72	0.466
Hb (g/dl)	13.90±1.70	13.8±1.6	0.421	12.96±1.93	12.93±1.83	0.833
WBC (/µl)	6693±1778	7170±1422	0.009 [‡]	7,248±2125	7493±2229	0.474
RBC (M/µl)	-	-	-	4.21±0.47	4.23±0.44	0.752
Platelet (/µl)	247.20±69.00	256.1±86.1	0.167	254.00±71.50	250.20±62.40	0.571
PSA (ng/ml)	2.65±2.16	2.50±2.07	0.262	24.65±71.49	18.99±52.42	0.374

*Student's t-test (paired), [†] mean±SD, [‡] p<0.05, SMA: sequential multichannel autoanalyzer, CBC: complete blood count, PSA: prostate specific-antigen, BPH: benign prostatic hypertrophy, Scr: serum creatinine, BUN: blood urea nitrogen, SGOT: serum glutamic- oxaloacetic transaminase, SGPT: serum glutamic-pyruvic transaminase, ALP: alkaline phosphatase, Hb: hemoglobin, WBC: white blood cell, RBC: red blood cell

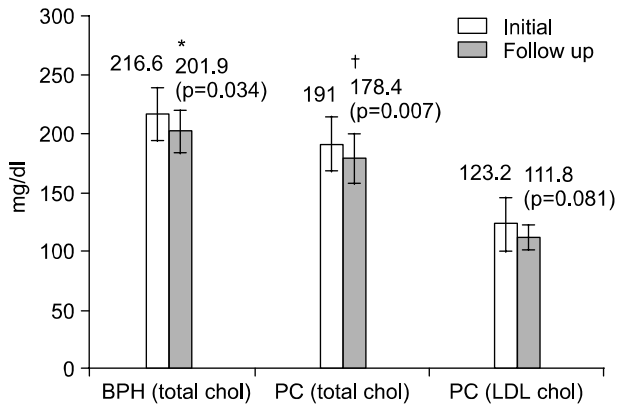


Fig. 1. Change of the serum cholesterol in the benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PC) groups, before and after intervention. p values are calculated by comparing the initial and follow up means using the Student's t-test (paired). *: $p < 0.05$, †: $p < 0.01$.

증가를 보이는 경우는 1례도 없었다. CBC profile에서 전립선비대증 환자의 경우 WBC가 유의적으로 증가하였고 ($p=0.009$), 전립선암 환자의 경우 증가하는 경향을 보였으나 유의적인 수준은 아니었다 ($p=0.475$). 기타 Hb, Platelet, RBC, ALP, BUN 등의 혈중 생화학적 지표들도 의미 있는 변화를 보이지 않았으며, 모두 정상 범위에 속하였다. 혈청 PSA의 농도는 전립선비대증 환자와 전립선암 환자 모두 낮아지는 경향을 보였으나 통계적으로 유의적인 차이는 없었다.

2. 이소플라본 투여 전·후 전립선비대증 및 전립선암 환자의 지질 패턴 변화

Fig. 1에 나타난 바와 같이, total cholesterol은 전립선비대증 환자의 경우 평균 217mg/dl에서 202mg/dl로, 전립선암 환자의 경우 평균 191mg/dl에서 178mg/dl로 감소되었다 (각각 $p=0.034$, $p=0.007$). 한편, 전립선암환자의 경우 LDL cholesterol은 평균 123.2mg/dl에서 111.8mg/dl로 저하되었으나 통계적으로 유의적인 차이는 없었으며 ($p=0.081$), HDL cholesterol은 변화가 없는 것으로 나타났다.

3. 이소플라본 투여가 전립선암 환자의 항산화체계에 미치는 영향

1) TAS: 본 연구에서 전립선암 환자의 총항산화력을 TAS를 통해 측정한 결과 이소플라본 섭취 전에는 평균 1.39nmol/l에서 섭취한 후 1.48nmol/l로 증가하였으나 통계적으로 유의적인 차이는 보이지 않았다 ($p=0.092$) (Fig. 2).

2) Comet assay: 5명의 전립선암 환자들을 대상으로 분리된 임파구의 DNA 손상 정도를 측정하기 위해 comet assay를 시도한 결과 tail moment의 경우 평균 0.17%에서 0.11%

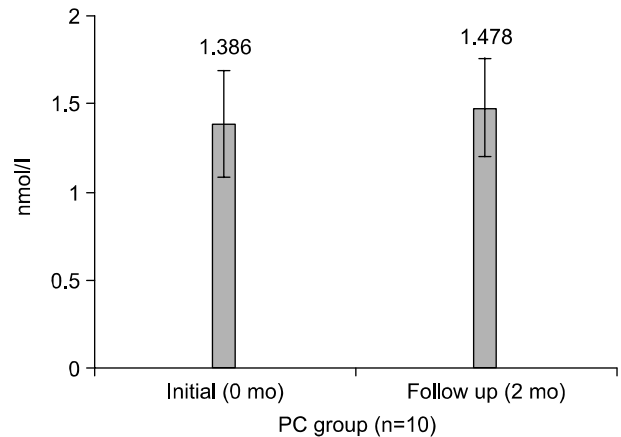


Fig. 2. Total antioxidant status (TAS) in 10 prostate cancer (PC) patients.

Table 2. DNA damage in the prostate cancer (PC) group, before and after intervention

DNA damage	PC group (n=5)		
	Initial	Follow up	p-value*
Tail moment (TM)	0.169±0.043 [†]	0.110±0.083	0.225
Tail length (TL)	0.889±0.084	0.707±0.087	0.043 [‡]

*Wilcoxon signed ranks test, [†] mean±SD, [‡] $p < 0.05$

로 감소하였으나 유의적인 차이는 없었으며 ($p=0.225$), tail length의 경우 평균 0.89µm에서 0.71µm로 유의적으로 감소하였다 ($p=0.043$) (Table 2).

고 찰

본 연구에서는 정규적인 식이 이외에 추가로 두 달간 일일 150mg의 이소플라본을 섭취하도록 한 결과 혈중 백혈구가 의미있게 증가하였고 콜레스테롤은 감소하였다. 그 외의 혈중 생화학적 지표는 개별적으로 약간의 변화가 있더라도 비정상적인 수준을 보이는 경우는 나타나지 않았다. 따라서 일일 150mg 수준의 이소플라본의 단기간 추가 섭취에서는 우려할 만한 독성은 보이지 않는 것으로 판단된다. 혈중 백혈구의 증가는 전립선비대증 환자의 경우에만 유의하게 나타났으며, 전립선암 환자의 경우 증가하는 경향만 보일 뿐 유의적인 수준은 아니었다. 백혈구 증가의 의미가 염증성 반응의 발현을 의미하는 것인지 아니면 다른 이유에 의한 것인지에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각한다.

이소플라본 섭취로 인하여 가장 유의적인 변화를 보인 지표는 혈중 콜레스테롤 수준으로 두 군 모두에서 유의적인 감소를 보였다. Urban 등¹²과 Jenkins 등¹³의 연구에서도 단기간의 이소플라본 섭취가 혈중 콜레스테롤 수준을 낮추는 것으로 나타났으며, 이와 같은 콜레스테롤 저하 효과는 전립선질환 연령군에서 흔히 발생할 수 있는 심혈관 질환을 예방할 수 있다는 장점 외에 최근에는 전립선암의 진행과 관련하여 Homma 등¹⁴이 ACI/Seg 백서를 이용한 연구에서 1% 콜레스테롤 식이를 80주 이상 장기간 지속한 경우 상대적으로 정상 대조군에 비해 전립선암 발생률과 조직내 산화적 스트레스를 높이는 것을 보고하였으며, 암세포의 진행과 관련하여 Kim 등¹⁵과 Freeman 등¹⁶은 실험적으로 IL6에 의해 호르몬불응성의 지표가 되는 신경내분비세포로의 변환에 대한 연구에서 콜레스테롤의 증가가 호르몬불응성 전립선암 세포에서 세포막의 lipid raft와의 결합을 통해 전립선암세포의 진행을 촉진한다는 연구결과를 보고하고 있다. 따라서 이소플라본에 의한 콜레스테롤의 저하는 전립선암의 증식을 억제하는 역할을 기대할 수 있겠다.

그러나 본 연구에서는 기대했던 바와는 달리 혈청 PSA 수치를 통계상 유의한 수준으로 직접 낮추지는 못하였다. 투여기간이 짧아 확실한 결과로 제시하기에는 부족하나 두 군 모두 PSA 평균 수치가 낮아지는 경향을 보였고 전립선 비대증 환자군의 70% (11/16), 전립선암 환자군의 60% (6/10)에서 PSA 수준이 감소한 것으로 분석되었다. 이소플라본의 PSA에 대한 반응은 매우 다양하게 보고되고 있다. Urban 등¹²의 연구에서는 혈청 PSA가 상승된 환자를 대상으로 분리대두단백 (제니스테인 42mg, 다이드제인 27mg)을 섭취하도록 한 결과 혈청 PSA와 p105erbB-2 수준에 유의성 있는 변화가 나타나지 않았고, 또 다른 연구에서도 건강한 중년남성에게 116mg/day 이소플라본을 3-4주 동안 섭취하도록 한 결과 PSA에 유의적인 영향이 없었다고 보고한 바 있다.¹⁷ 그러나 최근 Demark-Wahnefried 등¹⁸은 flaxseed-supplement와 저지방 식이를 통해 PSA의 감소와 전립선조직 생검에서 상피의 증식이 억제되는 현상을 보고한 바 있어서 앞으로 영향을 줄 수 있는 대상의 선정과 투여량, 투여기간 등이 연구 설정에 매우 중요할 것으로 생각한다.

항산화 효과는 이소플라본의 기본적인 항암작용기전의 하나이다. 항산화효소들의 활성을 높여 산화적 스트레스에 의한 세포의 손상을 방어하는 것으로 알려져 있다. 본 연구에서는 전립선암 환자군만을 대상으로 TAS 분석과 comet assay를 수행하였다. TAS는 섭취 전·후 평균값의 통계적인 유의성은 보이지 않았으나, 섭취 전의 TAS 수치가 정상 수치 1.29nmol/l 이하로 총 항산화 능력이 매우 낮은 것으로 판정된 5명의 환자의 경우에는 섭취 후에 개개인의 TAS

의 수치가 모두 증가된 것을 살펴볼 수 있었다. 이에 기존의 항산화 능력이 매우 낮은 환자의 경우 단기간의 이소플라본 섭취로도 총 항산화 능력 향상 효과를 기대할 수 있을 것으로 생각한다.

암 발생은 산화적 스트레스로 인한 세포 내 DNA 손상과 깊은 관련이 있다. Comet assay 결과 평균 tail moment 수치는 변화가 없었으나 평균 tail length 수치가 유의적으로 감소를 보임으로써 이소플라본 섭취가 환자의 산화적 DNA 손상을 어느 정도 방어하는 역할을 했다고 판단된다. Djuric 등¹⁹은 성인 여자에게는 하루 50mg, 남자에게는 하루 100mg의 이소플라본을 3주간 투여한 후 산화적 손상을 측정함으로써 이소플라본 보충이 산화적 DNA 손상을 감소시킬 수 있으며 이러한 기전이 이소플라본의 암예방 효과일 수 있음을 제안하였다.

본 연구에서는 이소플라본 섭취가 콜레스테롤 농도의 감소, 총 항산화능의 개선효과, 그리고 혈청 내 림프구의 DNA 손상 정도를 감소시킬 수 있는 것으로 나타나 전립선 질환의 예방 및 치료 효과의 가능성을 기대해 볼 수 있다고 생각한다.

결 론

전립선비대증 및 전립선암 환자군에서 전임상연구로 시행한 2개월간 하루 150mg의 이소플라본 보충은 혈청 총 콜레스테롤 농도의 감소와 총 항산화능의 개선을 보여 전립선 증식 및 암의 진행에 간접적인 영향을 줄 수 있을 것으로 생각하나 직접적인 PSA의 의미있는 변화를 유도하지는 못하였다. 단기 연구이기는 하나 투여에 따른 부작용은 문제가 없을 것으로 생각하며, 향후 투여시기, 방법 및 기간 등을 고려한 대규모 임상적 연구가 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Adlercreutz H, Markkanen H, Watanabe S. Plasma concentrations of phyto-oestrogens in Japanese men. *Lancet* 1993;342: 1209-10
2. Adlercreutz H. Phyto-oestrogens and cancer. *Lancet Oncol* 2002;3:364-73
3. Kurzer MS, Xu X. Dietary phytoestrogens. *Annu Rev Nutr* 1997;17:353-81
4. Morton MS, Chan PS, Cheng C, Blacklock K, Matos-Ferreira A, Abranches-Monteiro L, et al. Lignans and isoflavonoids in plasma and prostatic fluid in men: samples from Portugal, Hong Kong, and the United Kingdom. *Prostate* 1997;32:122-8
5. Hong SJ, Kim SI, Kwon SM, Lee JR, Chung BC. Comparative

- study of concentration of isoflavones and lignans in plasma and prostatic tissues of normal control and benign prostatic hyperplasia. *Yonsei Med J* 2002;43:236-41
6. 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
 7. Anderson JJ, Garner SC. Phytoestrogens and human function. *Nutr Today* 1997;32:232-9
 8. Kumar NB, Cantor A, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K, Seigne J, et al. The specific role of isoflavones in reducing prostate cancer risk. *Prostate* 2004;59:141-7
 9. Pollard M, Luckert PH. Influence of isoflavones in soy protein isolates on development of induced prostate-related cancers in L-W rats. *Nutr Cancer* 1997;28:41-5
 10. Geller J, Sionit L, Partido C, Li L, Tan X, Youngkin T, et al. Genistein inhibits the growth of human-patient BPH and prostate cancer in histoculture. *Prostate* 1998;34:75-9
 11. Rojas E, Lopez MC, Valverde M. Single cell gel electrophoresis assay: methodology and applications. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999;722:225-54
 12. Urban D, Irwin W, Kirk M, Markiewicz MA, Myers R, Smith M, et al. The effect of isolated soy protein on plasma biomarkers in elderly men with elevated serum prostate specific antigen. *J Urol* 2001;165:294-300
 13. Jenkins DJ, Kendall CW, D'Costa MA, Jackson CJ, Vidgen E, Singer W, et al. Soy consumption and phytoestrogens: effect of serum prostate specific antigen when blood lipids and oxidized low-density lipoprotein are reduced in hyperlipidemic men. *J Urol* 2003;169:507-11
 14. Homma Y, Kondo Y, Kaneko M, Kitamura T, Nyou WT, Yanagisawa M, et al. Promotion of carcinogenesis and oxidative stress by dietary cholesterol in rat prostate. *Carcinogenesis* 2004;25:1011-4
 15. Kim J, Adam RM, Solomon KR, Freeman MR. Involvement of cholesterol-rich lipid rafts in interleukin-6-induced neuroendocrine differentiation of LNCaP prostate cancer cells. *Endocrinology* 2004;145:613-9
 16. Freeman MR, Solomon KR. Cholesterol and prostate cancer. *J Cell Biochem* 2004;91:54-69
 17. Gooderham MH, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996;126:2000-6
 18. Demark-Wahnefried W, Robertson CN, Walther PJ, Polascik TJ, Paulson DF, Vollmer RT. Pilot study to explore effects of low-fat, flaxseed-supplemented diet on proliferation of benign prostatic epithelium and prostate specific antigen. *Urology* 2004;63:900-4
 19. Djuric Z, Chen G, Doerge DR, Heilbrun LK, Kucuk O. Effect of soy isoflavone supplementation on markers of oxidative stress in men and women. *Cancer Lett* 2001;172:1-6
-