

Sojaisoflavone in der Therapie menopausaler Beschwerden

Maike Wolters und Andreas Hahn, Abteilung Ernährungsphysiologie und Humanernährung, Institut für Lebensmittelwissenschaft, Universität Hannover

Isoflavone aus Soja entfalten schwache östrogene Wirkungen und werden deshalb als mögliches Therapeutikum gegenüber menopausalen Beschwerden diskutiert. Während der Einsatz der klassischen Hormonersatztherapie mit Östrogenen aufgrund vielfältiger Nebenwirkungen [41, 52] heute nur unter strenger Indikationsstellung erfolgt, ist das Interesse an alternativen Behandlungsmethoden gewachsen. Dazu zählt der Einsatz von Isoflavonen aus Soja. Ob sie „hot flashes“ und andere klimakterische Symptome tatsächlich vermindern können, ist derzeit noch Gegenstand kontroverser Diskussionen. Gleichzeitig werden auch Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von Sojaisoflavonen erhoben.

Einleitung

Das Klimakterium ist durch eine Labilität des autonomen Nervensystems geprägt, die u. a. mit unregelmäßigen Blutungen, Hitzewallungen, Depressionen, Schlafstörungen und Tachykardie einhergehen kann. Hierfür werden zum einen die Schwankungen bzw. die Abnahme des Östrogenspiegels verantwortlich gemacht. Zum anderen sind Veränderungen der Noradrenalinkonzentration und α -adrenerge Rezeptoren im Zentralnervensystem insbesondere an der Entstehung von Hitzewallungen beteiligt [50]. Langfristig betrachtet steigt darüber hinaus das Risiko der Frau für Osteoporose [73] und koronare Herzkrankheiten [13]. Vasomotorische Symptome („hot flashes“) wie Hitzewallungen, Schweißausbrüche und

Nachtschweiß werden von den meisten Frauen als gering oder moderat beschrieben und verschwinden im Laufe der Zeit normalerweise ohne therapeutische Intervention. Dennoch empfinden viele Frauen die „hot flashes“ als so unangenehm, dass sie nach Behandlungsmöglichkeiten suchen, um die Beschwerden zu lindern. In diesem Zusammenhang sollen Isoflavone aus Soja, basierend auf ihrer schwach östrogenagonistischen Wirkung, positive Effekte ausüben.

Vorkommen, Zufuhr und Metabolismus von Isoflavonen

Wegen ihrer Ähnlichkeit mit 17β -Östradiol werden Sojaisoflavone zu den Phytoöstrogenen gezählt (Abb. 1), de-

nen auch die in Leinsamen zu findenden Lignane sowie die Coumestane (z. B. in Kleesprossen) zuzuordnen sind. Chemisch handelt es sich bei den Isoflavonen um Polyphenole. Sie kommen überwiegend in Hülsenfrüchten vor, unter denen die Sojabohne die Hauptnahrungsquelle für Isoflavone darstellt [76]. Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, sind Genistein und Daidzein die am häufigsten vorkommenden Sojaisoflavone. In Pflanzen liegen Isoflavone in der Regel als Glykosidderivate (Genistin, Daidzin) vor, die vor der Absorption durch mikrobielle, lebensmitteleigene sowie intestinale cytosolische Glucosidasen gespalten und so die Aglykone freigesetzt werden [1, 33, 35]. Die Zufuhr an Isoflavonen hängt von der verzehrten Menge an Soja ab. Da Sojaprodukte in Ostasien traditionell zu den Grundnahrungsmitteln zählen, ist in diesen Ländern eine hohe Aufnahme zu verzeichnen. Allerdings wurden auch hier hohe Schwankungsbreiten ermittelt. So lag die tägliche Aufnahme in Japan zwischen 10 und 100 mg. Demgegenüber werden bei traditioneller westlicher Ernährungsweise deutlich geringere Mengen von nur etwa 1–3 mg/Tag aufgenommen [76].

Die maximale Plasmakonzentration an Isoflavonen ist 4–8 Stunden nach Aufnahme messbar. Untersuchungen zur Biokinetik der Aglykone und der natürlich vorkommenden Glykosidderivate haben ergeben, dass die Agly-

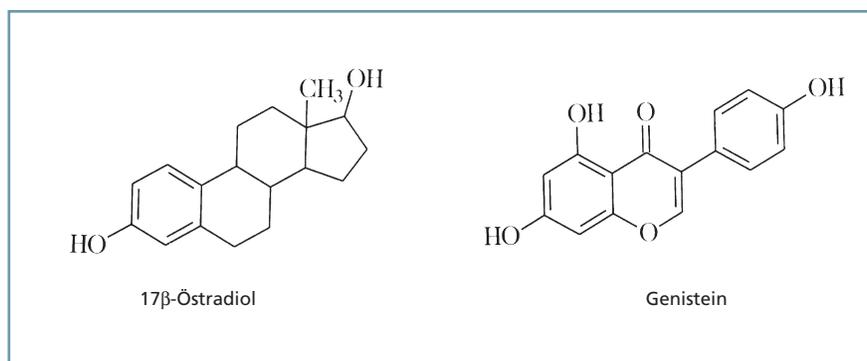


Abb. 1: Struktur von 17β -Östradiol und Genistein

kone schneller absorbiert werden als die Glykoside, und Genistein eine höhere Bioverfügbarkeit aufweist als Daidzein. Zudem zeigte die Analyse der Isoflavongehalte von 33 Phytoöstrogensupplementen und -extrakten deutliche Abweichungen des tatsächlichen Isoflavongehaltes vom deklarierten Gehalt. Die Plasmakonzentrationen an Isoflavonen nach Aufnahme verschiedener Supplemente schwanken beträchtlich in Abhängigkeit von der Art des zugeführten Supplements. Aufgrund dieser Ergebnisse ist eine Verbesserung der Qualitätssicherung und eine Standardisierung der Produkte zu fordern [65].

Die Aglykone werden zusammen mit bakteriellen Metaboliten zur Leber transportiert und zu rund 95 % mit Glucuronsäure sowie zu einem geringen Anteil mit Sulfat konjugiert [59]. Diese Konjugate werden zum überwiegenden Teil renal, zu einem kleineren Teil biliär ausgeschieden. Analog zu den Steroidhormonen unterliegen die biliär ausgeschiedenen Isoflavone einem enterohepatischen Kreislauf. In distalen Darmabschnitten werden nicht resorbierte Isoflavone durch die Darmflora metabolisiert. Dabei entsteht aus Daidzein O-Demethylangolensin oder das Isoflavon Equol, dessen Bildung in Abhängigkeit von der Zusammensetzung der Kolonflora starken interindividuellen Schwankungen unterliegt. So sind lediglich 30–50 % der Erwachsenen zur nennenswerten Equolbildung befähigt. Aus Genistein entsteht der Metabolit 6'-Hydroxy-O-Demethylangolensin, der weiter zu p-Ethylphenol abgebaut werden kann. Darüber hinaus werden Isoflavone auch von Cytochrom-P450-abhängigen Monooxygenasen metabolisiert, so dass unterschiedliche hydroxylierte Derivate entstehen, die z. T. im Harn nachweisbar sind [12, 33, 76]. Populationen, die nur geringe Mengen an Soja konsumieren, weisen niedrige Isoflavonkonzentrationen im Plasma auf. So lag in einer US-amerikanischen Studie die

Genisteinkonzentration im Mittel bei nur 5,7 nmol/l, während bei traditioneller japanischer Kost ein Genisteinspiegel von 248 nmol/l ermittelt wurde [36]. Im Tiermodell zeigte sich, dass Isoflavone in Brustgewebe, Eierstöcken und Uterus bzw. bei männlichen Tieren in der Prostata bevorzugt eingelagert werden [33].

Endokrine Effekte von Phytoöstrogenen

Isoflavone weisen Ähnlichkeit mit 17 β -Östradiol auf und können mit Östrogenrezeptoren interagieren. Die von ihnen ausgeübte östrogene Wirkung ist jedoch um den Faktor 100 bis 10 000 geringer als die des 17 β -Östradiols [33, 54]. In Abhängigkeit von der Menge der zirkulierenden endogenen Östrogene sowie von Anzahl und Typ der Östrogenrezeptoren können sie östrogene oder antiöstrogene Wirkungen entfalten [19]. In-vitro-Untersuchungen mit Sojabohnenextrakten zeigen deutliche Östrogenaktivität über die Östrogenrezeptoren alpha (ER- α) und beta (ER- β) sowie eine Affinität zum Progesteronrezeptor und Androgenrezeptor [8, 54]. Im Vergleich zu 17 β -Östradiol liegt die Bindungsfähigkeit von Genistein für den ER- α jedoch nur bei 4 %, die für den ER- β beträgt 87 %. Trotz der hohen Bindungsaffinität von Genistein zum ER- β bedarf es jedoch einer 10 000fach höheren Konzentration an Genistein, um die Transkription in gleichem Maße zu induzieren wie 17 β -Östradiol. Daidzein, Formononetin und Biochanin A weisen im Vergleich zum 17 β -Östradiol nur eine Bindungsaffinität von weniger als 1 % auf. Der aus Daidzein gebildete Metabolit Equol besitzt die ausgeprägteste Fähigkeit, die Transkription zu induzieren. Allerdings lag die Aktivität nur bei etwa der Hälfte derer von 17 β -Östradiol [32, 46].

Ob Isoflavone östrogene oder antiöstrogene Wirkung entfalten, hängt überwiegend von der Konzentration

endogener Östrogene ab. Es wird vermutet, dass Isoflavone bei postmenopausalen Frauen mit niedrigen endogenen Östrogenspiegeln eher als Östrogenagonisten wirken, während sie bei prämenopausalen Frauen mit hohen 17 β -Östradiol-Konzentrationen östrogen-antagonistisch wirken, indem sie mit 17 β -Östradiol um die Bindungsstelle am Rezeptor konkurrieren und diesen kompetitiv hemmen [76]. Darüber hinaus spielt die Verteilung von ER- α und ER- β in den verschiedenen Geweben eine Rolle für die Wirkung der Isoflavone. So findet sich ER- α vor allem in den Zellen von Brustdrüse, Uterus und Leber, wohingegen ER- β in Knochen, Gehirn, Blutgefäßen, Ovarien, Lunge und Urogenitaltrakt vorherrscht. Hierdurch erklärt sich, dass Phytoöstrogene gewebespezifisch unterschiedlich wirken [19, 32, 62]. Welche Eigenschaften die Phytoöstrogene im jeweiligen Gewebe entfalten, hängt auch von ligandeninduzierten Konformationsänderungen am Rezeptor ab, die gewebespezifisch die Genexpression und die physiologische Antwort modulieren können [61]. Neben der direkten Wirkung auf die Östrogenrezeptoren führen Isoflavone in vitro zu einer Stimulation der Synthese von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) in der Leber, was zu einer Verminderung der biologischen Aktivität von Östrogenen in östrogensensitiven Geweben beitragen könnte [38]. Darüber hinaus wurden antiandrogene Wirkungen ermittelt [18]. Isoflavone hemmen die Aktivität der 5 α -Reduktase und der 17 β -Hydroxysteroiddehydrogenase, die beide an der Androgensynthese beteiligt sind [15, 40].

Prävalenz und Besonderheiten menopausaler Beschwerden

Zu den menopausalen Symptomen, die sich mit der Reduktion der körpereigenen Östrogenspiegel ergeben können, gehören „hot flashes“, Nervosität und Depressionen sowie atrophische Vaginitis und vaginale Trockenheit [35]. Als Prädiktoren für das Auftreten menopausaler Beschwerden konnten verschiedene Faktoren ermittelt werden. Frauen mit hohem BMI sind häufiger betroffen und weisen stärkere menopausale Beschwerden auf als solche mit Normalgewicht. Auch sind Frauen, die früher unter moderaten bis schweren prämenstru-

Tab. 1: Gehalt an Isoflavonen in ausgewählten Lebensmitteln (in mg/100g Frischgewicht) [33]

Lebensmittel	Genistein	Daidzein	Glycitein	Biochanin A	Formononetin
Sojabohnen	30–92	20–52	10–14	0,01	0,07
Sojamilch	3–7	1–13	0–2	n. n.	n. n.
Tofu	8–20	7–11	0–5	n. n.	n. n.
Sojasprossen	2,0	2,5	n. b.	n. n.	0–0,2
Kleesprossen	0,1	0–0,1	n. b.	0,4–0,8	2,3–4,0

n. n. = unter Nachweisgrenze; n. b. = nicht bestimmt

ellen Beschwerden litten, häufiger von vasomotorischen Symptomen betroffen. Darüber hinaus scheint die Lufttemperatur eine wichtige Rolle zu spielen. Warme Temperaturen erhöhen die Körperkerntemperatur und damit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Beschwerden, während kühlere Temperaturen mit einer geringeren Inzidenz von Symptomen assoziiert sind. Rauchen sowie eine geringe körperliche Aktivität erhöhen Studien zufolge ebenfalls das relative Risiko für das Auftreten von „hot flashes“. Auch ein niedriger sozioökonomischer Status ist mit einem höheren relativen Risiko für vasomotorische Symptome assoziiert, wohingegen keine Assoziationen zum Genuss von Alkohol und Koffein oder dem Verzehr von scharf gewürzten oder heißen Speisen beobachtet wurden. Neben potenziellen Verbesserungen der Beschwerden durch Lebensstiländerungen, z. B. durch eine Verminderung des BMI oder eine Steigerung der körperlichen Aktivität, wurde eine signifikante Verminderung von „hot flashes“ durch das Senken der Raumtemperatur sowie durch Entspannungs- und Atemübungen erzielt. In zahlreichen Studien zur Wirksamkeit der klassischen Hormonersatztherapie sowie alternativer Therapeutika hat sich gezeigt, dass bei der Behandlung vasomotorischer Symptome ein ungewöhnlich starker Placeboeffekt zu beobachten ist. So reduzierte in vielen Studien allein die Placebobehandlung das Auftreten menopausaler Beschwerden schon um rund 50 % [50].

Die Prävalenz klimakterischer Beschwerden variiert interkulturell stark. Eine longitudinale Untersuchung in den USA ergab, dass 75 % der Frauen in der Übergangszeit zur Menopause unter „hot flashes“ leiden. Auch in Australien, Kanada und Großbritannien wird das Auftreten von vasomotorischen Symptomen mit Raten von 60 bis über 85 % angegeben. Demgegenüber leiden nur etwa 25 % der japanischen Frauen unter „hot flashes“ [2, 50]. Als Ursache für die deutlich niedrigere Prävalenz vasomotorischer Symptome in asiatischen Ländern wird die schwach östrogene Wirkung einer isoflavonreichen Kost mit einem hohen Anteil an Sojaprodukten vermutet [9, 27, 35]. Epidemiologische Untersuchungen unterstützen diese Annahme. So zeigte sich bei japanischen Frauen in der Gruppe mit der höchsten Zufuhr an Sojaprodukten

ein signifikant geringeres Risiko für „hot flashes“ als in der Gruppe mit der niedrigsten Zufuhr [51]. Insgesamt sprechen damit sowohl biochemische Mechanismen als auch epidemiologische Befunde für entsprechende Effekte von Soja-Isoflavonen. Ein wissenschaftlicher Beleg für die Wirkung ist damit allerdings nicht erbracht; hierzu bedarf es grundsätzlich gezielter Interventionsstudien am Menschen.

Sojaprodukte und menopausale Beschwerden

Zahlreiche Studien widmeten sich in zwischen der Frage, ob das Auftreten vasomotorischer Symptome durch die Verabreichung von Sojaprodukten oder isolierter Isoflavone vermindert werden kann (Tab. 2). Ergebnisse aus unkontrollierten Studien wurden aufgrund ihrer unzureichenden Aussagekraft nicht berücksichtigt. Wenngleich in nahezu allen Studien eine signifikante Verbesserung der Symptome im Vergleich zum Basiswert festgestellt werden konnte, minderte bereits die Placebogabe die Symptome in den meisten Fällen so stark, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen nachweisbar war [17, 29, 48, 53, 56, 69]. In einigen Studien war die Placebogabe der Soja- bzw. Isoflavonverabreichung überlegen [11, 58, 67, 71], in 2 Studien zeigte sich sogar ein signifikanter Effekt der Placebogabe im Vergleich zum Verum [5, 14].

Insgesamt zeigen 12 der in Tabelle 2 aufgeführten Interventionsstudien keine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome nach Soja-Behandlung im Vergleich zur Placebogabe [5, 11, 14, 29, 30, 48, 53, 56, 58, 67, 69, 71], während 5 Untersuchungen [2, 20, 17, 63, 72] eine signifikant stärkere Verminderung vasomotorischer Symptome in der Sojagruppe im Vergleich zur Placebogruppe belegen.

Als Ursachen für die widersprüchlichen Studiendaten kommen verschiedene Faktoren in Frage. Wie oben dargelegt, schwanken zum einen die Gehalte an Isoflavonen je nach Präparat deutlich und waren zudem häufig niedriger als deklariert [65]. Dies stellt ein zentrales Problem praktisch aller Lebensmittelextrakte dar. Da z. B. im Gegensatz zu pflanzlichen Arzneimitteln keine Vorgaben für die Herstellung der Extrakte bestehen, können isoflavonreiche Sojaextrakte höchst unterschiedlich zusammenge-

setzt sein. Neben Schwankungen des Gesamtisoflavongehaltes kann auch das Verhältnis von Daidzein, Genistein und Glycitein zueinander stark variieren [70]. Darüber hinaus wurden in den Studien nicht nur verschiedene Soja- bzw. Isoflavonzubereitungen in unterschiedlichsten Dosierungen eingesetzt, sondern auch die untersuchten Studienkollektive variierten. So wurden sowohl peri- als auch postmenopausale Frauen mit unterschiedlich schweren Symptomen eingeschlossen. Die US Food and Drug Administration (FDA) fordert für die Definition von moderaten bis schweren Hitzewallungen, dass eine Frau 7 bis 8 „hot flashes“ pro Tag oder mindestens 60 pro Woche aufweist. Vielfach wurden in die Studienkollektive jedoch Frauen mit geringen Symptomen einbezogen [50]. Regressionsanalysen auf Basis von 13 randomisierten Studien zeigen eine statistisch signifikante Beziehung zwischen der initialen Häufigkeit von „hot flashes“ und der Wirksamkeit der Behandlung, so dass vermutlich nur Frauen mit stärkeren Beschwerden profitieren [44]. Möglicherweise spielt auch die Equolbildung eine Rolle für die Effektivität von Soja in der Reduktion der Beschwerden, da für Equol die ausgeprägteste Fähigkeit nachgewiesen wurde, die Transkription zu induzieren [32, 46]. Auf diesen Zusammenhang deutet auch eine Untersuchung japanischer Frauen, die zeigte, dass Equolbildnerinnen (30–50 % derjenigen, die Sojaprodukte verzehren) die geringsten Symptome aufwiesen, so dass möglicherweise nur diese Frauen von der Sojaisoflavongabe profitieren [44].

Wenig hilfreich in der Interpretation der stark differierenden Studienergebnisse und im Gesamtergebnis wissenschaftlich nicht nachvollziehbar ist die jüngst erschienene Publikation des Konsensustreffens der Österreichischen Menopause und Andropause Gesellschaft und der Österreichischen Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie [28, 60], wonach 7 von 17 klinischen Studien eine signifikante Reduktion der Beschwerden gezeigt haben sollen (keine Literatur angegeben). Die Autoren setzen dies fälschlich mit einem Evidenzlevel von II gleich. Der Evidenzgrad von II setzt jedoch voraus, dass die vorliegenden Studien im Ergebnis homogen sind, also auf eine therapeutische Wirksamkeit der untersuchten Substanz hindeuten. Dies ist nicht der Fall, so dass ein Evidenzgrad gar nicht angegeben

Tab. 2: Klinische Studien zur Wirksamkeit von Sojaisoflavonen bei klimakterischen Beschwerden [74]

Studienkollektiv	Art und Dauer der Intervention	Supplement und Dosierung/Tag	Ergebnis	Literatur
Mit Soja-Lebensmitteln durchgeführte Studien				
58 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 3 Monate	45 g Sojamehl bzw. 45 g Weizenmehl	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. Signifikante HF-Reduktion in beiden Gruppen: Sojagruppe um 40 %, Weizengruppe um 25 %	[48]
104 postmenopausale Frauen	R, DB, PC, MC 3 Monate	40 g isoliertes Sojaprotein mit 76 mg Isoflavonen	Signifikant stärkere Reduktion der mittleren Anzahl an HF/24 h in der Sojagruppe um 45 % im Vergleich zur Placebogruppe (um 30 %)	[2]
52 postmenopausale Frauen	R, DB, CO 3 Monate	soja- (52,6 mg Isoflavone), leinsamen- oder weizenreiche Kost	Nicht signifikante Senkung der HF-Rate in der Sojagruppe um 22 %, signifikante Senkung in der Leinsamen- (um 41 %) und Weizengruppe (um 51 %)	[14]
51 perimenopausale Frauen	R, DB, PC, CO je Studienarm 6 Wochen	20 g Sojaprotein mit 34 mg Phytoöstrogenen täglich in 1 Dosierung oder 2 Dosierungen verabreicht	Signifikante Verbesserung der Schwere der VMS-Symptome in der Gruppe, die das Supplement auf 2 Dosierungen verteilt erhielt, im Vergleich zur Placebogruppe	[72]
241 peri- und postmenopausale Frauen	R, DB, PC 24 Monate	Sojaprotein mit 42 mg bzw. 58 mg Isoflavonen	Nicht signifikante Reduktion der Symptome in allen drei Gruppen: Isoflavongruppe (42 mg) um 42 %, Isoflavongruppe (58 mg) um 59 %, Kontrollgruppe um 77 %	[11]
69 perimenopausale Frauen	R, DB, PC 6 Monate	Sojaprotein mit 80,4 mg bzw. 4,4 mg Isoflavonen oder Weizenprotein	Keine signifikanten Unterschiede bei HF oder NS zwischen den Gruppen. Signifikante Reduktion der Symptome in allen Gruppen: Mit 80,4 mg Isoflavonen um 57 %, mit 4,4 mg um 54 %, Weizengruppe um 76 %	[67]
123 postmenopausale Frauen mit Mammakarzinom	R, DB, PC 3 Monate	Sojagetränk mit 90 mg Isoflavonen	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Soja- und Placebogruppe bei HF: 30 %ige Abnahme in der Soja- und 40 %ige Abnahme in der Kontrollgruppe	[71]
19 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 6 Monate	1/2 Tasse Sojamehl mit 92 mg Isoflavonen bzw. Weizenmehl	Score von HF und NS nur in der Placebogruppe signifikant vermindert im Vergleich zum Ausgangswert	[5]
Mit Sojaisoflavonen durchgeführte Studien				
94 postmenopausale Frauen	DB, PC 3 Monate	118 mg Isoflavone	Keine signifikanten Unterschiede im Beschwerden-Score, nur Verbesserung der Vaginaltrockenheit in der Sojagruppe	[30]
177 postmenopausale Frauen	R, DB, PC, MC 3 Monate	50 mg Isoflavone (Genistin und Daidzin)	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (p=0,08): Abnahme der HF-Häufigkeit in der Verumgruppe um 28 %, in der Placebogruppe um 19 %	[69]
177 Frauen nach Mammakarzinom	R, DB, PC, CO je Studienarm 4 Wochen	Sojatabletten mit 50 mg Isoflavonen	Keine signifikanten Unterschiede im Auftreten von HF: 35 %ige Abnahme in der Verum-, 38 %ige Abnahme in der Placebogruppe	[58]
39 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 6 Wochen	Sojaextrakt mit 50 mg Isoflavonen	Signifikante Verminderung der HF-Anzahl (um 44 %) im Vergleich zur Placebogruppe (um 24 %)	[63]
24 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 3 Monate	77,4 mg Isoflavone	Keine signifikanten Unterschiede in der HF-Häufigkeit: 43 %ige Abnahme in der Verum-, 20 %ige Abnahme in der Placebogruppe. Keine Unterschiede im Beschwerden-Score	[29]
75 menopausale Frauen	R, DB, PC, MC 4 Monate	Soja-Isoflavon-Extrakt mit 70 mg Isoflavonen (Genistein und Daidzein)	Bei 65,8 % der Patientinnen in der Sojagruppe im Vergleich zu 34,2 % in der Placebogruppe wurden HF um ≥ 50 % reduziert (p<0,05), Senkung der HF um 61 % in der Soja- und um 21 % in der Placebogruppe	[17]
80 postmenopausale Frauen	R, DB, PC 4 Monate	100 mg Sojaisoflavone	Signifkanter Unterschied der menopausalen Symptome zwischen den Gruppen (p<0,01) und signifikant stärkere Reduktion in der Isoflavongruppe (Abnahme Kupperman-Beschwerden-Index um 44 %) verglichen mit der Placebogruppe (Anstieg um 3 %) (p<0,01)	[20]
62 postmenopausale Frauen (Mammakarzinom-Patientinnen)	R, DB, PC, CO 3 Monate	Phytoöstrogentabletten mit 114 mg Isoflavonen	Keine signifikanten Unterschiede im Beschwerden-Score zwischen Isoflavon- und Placebogruppe. Abnahme des Kupperman-Indexes um 15,5 % in der Isoflavon- und 14,7 % in der Placebogruppe	[53]
62 postmenopausale Frauen	R, DB, PC	72 mg Isoflavone	Keine signifikanten Unterschiede zwischen Isoflavon- und Placebogruppe, in beiden Gruppen HF-Abnahme um 40 %	[56]

DB = doppelblind, MC = Multicenter, PC = placebo-kontrolliert, R = randomisiert, CO = Crossover, HF = ‚hot flashes‘, NS = nächtliches Schwitzen, VMS = vasomotorische Symptome

werden kann [6]. Problematisch ist zudem, dass in dem Konsensuspapier auch bei anderen Indikationen (z. B. Diabetes mellitus, Osteoporose) fälschlich hohe Evidenzgrade für Phytoöstrogene angeführt werden [75], die der wissenschaftlichen Datenlage nicht entsprechen.

Insgesamt könnte ein moderater Nutzen von Soja auf klimakterische Symptome vorhanden sein [31], eine abschließende Bewertung zur Wirksamkeit der Sojapräparate ist wegen der Heterogenität der Studien derzeit jedoch nicht möglich. Die Datenlage reicht weder aus, um die Verwendung von Sojaisoflavonen zu empfehlen noch um sie abzulehnen [24, 50]. Aufgrund der unterschiedlichen Gehalte an Isoflavonen in den eingesetzten Extrakten und der Abweichungen von der Deklaration [65] ist eine Standardisierung von Extrakten und eine entsprechende Qualitätskontrolle zu fordern wie dies richtigerweise auch im erwähnten Konsensuspapier erfolgt [60].

Toxikologische Aspekte

Basierend auf der kompetitiven Wirkung der Isoflavone am Östrogenrezeptor wurden insbesondere bei prämenopausalen Frauen antikanzerogene Effekte der Substanzgruppe im Hinblick auf das Mammakarzinom postuliert [10, 37]. Die vorliegenden Ergebnisse der analytischen Epidemiologie konnten diese Annahme jedoch nicht belegen. Lediglich bei Frauen, die bereits in der Jugend Phytoöstrogene verzehrten oder sehr hohe Dosierungen aufnahmen, bestehen Hinweise auf protektive Effekte [55]. Demgegenüber mehren sich Bedenken, dass insbesondere bei Frauen mit erhöhtem Brustkrebsrisiko oder vorhandenem Mammakarzinom prokarzinogene Effekte von Phytoöstrogenen überwiegen könnten [3]. Versuche mit Nagern zeigten zwar, dass Soja bzw. isolierte Isoflavone bei Tieren mit chemisch induziertem Mammakarzinom überwiegend protektive Wirkung entfalteten oder keinen Ef-

fekt besaßen [39]. Allerdings konnte das Tumorzellwachstum nach Implantation von MCF-7-Brustkrebszellen in ovariectomierten Mäusen durch Gabe von Genistein induziert werden [23]. Genistein zeigte in vitro biphasische Effekte auf das Wachstum von Krebszellen, indem es das Wachstum in niedrigen, aber durchaus physiologisch relevanten Konzentrationen stimuliert und in hohen Konzentrationen inhibiert [39, 47]. Die wachstumsfördernde Wirkung auf Krebszellen wird durch neuere Daten untermauert, wonach der wachstumshemmende Effekt von Tamoxifen durch Genistein aufgehoben wird [25, 26]. Zwar wurde dieses Tiermodell aus verschiedenen Gründen kritisiert und widerspricht auch Ergebnissen an Mäusen mit orthotopisch implantierten MCF-7-Zellen, denen Genistein injiziert wurde [66]. Dennoch deuten auch Humanstudien darauf hin, dass Soja schwach östrogene Effekte auf die Brust ausübt [21, 24, 57]. Inzwischen wurde in einer tierexperimentellen Arbeit gezeigt, dass stärker verarbeitete Sojaprodukte und isolierte Isoflavone die Zellproliferation von MCF-7-Brustkrebszellen stärker induzieren als unverarbeitete Sojaprodukte, so dass der Verzehr von Sojaprodukten aus toxikologischer Sicht sicherer zu sein scheint als die Supplementierung isolierter Isoflavone [4]. Keine Hinweise auf kanzerogene Effekte ergaben sich aus Untersuchungen, in denen die Dichte des Brustgewebes ermittelt wurde, welche als Indikator des Mammakarzinomrisikos angesehen wird. Dabei zeigt eine Erhöhung der Dichte, wie sie durch die klassische Hormonersatztherapie erfolgt, ein erhöhtes Risiko an [43]. Derzeit fehlt die klinische Evidenz, um zu beurteilen, ob Sojaisoflavone zu einer Erhöhung bzw. Senkung des Brustkrebsrisikos bei postmenopausalen Frauen führen [45, 55].

Bedenken gegenüber der Verwendung von Isoflavonen bestehen auch im Hinblick auf das Endometriumkarzinom. Während Sojaisoflavone bei kurzfristiger Verabreichung keine stimulierenden Effekte auf das Endometrium ausüben [5, 49] und hochdosierte Equolgaben bei Nagern nur zu einer schwachen Stimulation der Proliferation des Uterusepithels führten [64], gibt eine jüngst publizierte Untersuchung zur langfristigen Aufnahme von Sojaisoflavonen Anlass zur Diskussion. So zeigte sich in einer randomisierten, plazebokontrollierten Studie

Zusammenfassung

Sojaisoflavone in der Therapie menopausaler Beschwerden

M. Wolters, A. Hahn, Hannover

Isoflavone gehören chemisch zu den Polyphenolen und werden aufgrund ihrer Ähnlichkeit mit 17 β -Östradiol der Gruppe der Phytoöstrogene zugeordnet. Hauptnahrungsquelle ist die Sojabohne, die vor allem Genistein und Daidzein liefert. Daidzein wird intestinal u. a. zu Equol metabolisiert, zu dessen Bildung aufgrund der unterschiedlichen Zusammensetzung der Kolonflora lediglich 30–50 % der Erwachsenen befähigt sind. Isoflavone zeigen Östrogenaktivität über die Östrogenrezeptoren alpha (ER- α) und beta (ER- β), wobei die Affinität zum ER- β deutlich ausgeprägter ist. In Abhängigkeit von der Menge der zirkulierenden endogenen Östrogene sowie von Anzahl und Typ der Östrogenrezeptoren können sie östrogene oder antiöstrogene Wirkungen entfalten. Die Prävalenz vasomotorischer Symptome in den Wechseljahren liegt in westlichen Industrienationen bei 60–85 %, während nur etwa 25 % der japanischen Frauen unter „hot flashes“ leiden. Als eine Ursache für die deutlich niedrigere Prävalenz dieser Beschwerden in asiatischen Ländern wird die schwach östrogene Wirkung einer isoflavonreichen Kost mit einem hohen Anteil an Sojaprodukten vermutet. Daher wird immer wieder postuliert, Sojaisoflavone führten auch bei klimakterischen Beschwerden zu einer Besserung der Symptome, insbesondere der „hot flashes“. Allerdings zeigten 12 von 17 randomisierten, kontrollierten Studien keine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome nach Soja-Behandlung im Vergleich zur Plazebogabe, während 5 Untersuchungen eine signifikant stärkere Verminderung vasomotorischer Symptome in der Sojagruppe im Vergleich zur Plazebogruppe belegen. Die Ursachen für die widersprüchlichen Studiendaten könnten in unterschiedlichen Isoflavongehalten und der fehlenden Standardisierung der Präparate, in unterschiedlichen Ausgangssituationen hinsichtlich der Schwere der Symptome sowie in der nur bei einem Teil der Frauen erfolgenden Metabolisierung von Daidzein zu Equol begründet sein. Eine abschließende Bewertung zur Wirksamkeit der Sojapräparate ist derzeit nicht möglich. Aufgrund neuerer toxikologischer Daten kann Frauen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom bzw. hohem Risiko für diese Tumoren die Verwendung von Isoflavonpräparate ohne ärztliche Rücksprache nicht empfohlen werden.

Ernährungs-Umschau 51 (2004), S. 440–445

mit 298 postmenopausalen Frauen nach 5-jähriger Behandlungsdauer (150 mg/Tag) ein signifikant höheres Auftreten einer endometrialen Hyperplasie in der Isoflavongruppe im Vergleich zur Placebogruppe. Nach 30-monatiger Behandlung war hingegen noch kein Effekt erkennbar [68].

Grundsätzlich deuten die Daten zur Toxikologie von Isoflavonen darauf hin, dass die Zufuhr von Lebensmitteln auf Sojabasis sicherer sein könnte als die Aufnahme isolierter Isoflavone. Besonders vor dem Hintergrund der Untersuchungen zur Wirkung auf das Endometrium [5, 48] erscheint dringend anzuraten, die Isoflavonzufuhr auf moderate Mengen zu begrenzen (ca. 50 mg/Tag). Diese Dosis scheint für die Mehrheit der Bevölkerung nicht mit unerwünschten Nebenwirkungen verbunden zu sein [7]. Auch birgt offenbar die kurzzeitige Verwendung von Isoflavonen über einige Monate keine Risiken [24]. Frauen mit östrogenrezeptorpositivem Mammakarzinom oder Endometriumkarzinom bzw. hohem Risiko für diese Tumoren sollten jedoch insbesondere auf eine längerfristige und unkontrollierte Verwendung von Isoflavonen verzichten.

Literatur:

- Adlercreutz, H.; Mazur, W.: Phyto-oestrogens and Western diseases. *Ann. Med.* 29: 95-120 (1997).
- Albertazzi, P.; Pansini, F.; Bonaccorsi, G.; Zannotti, L.; Forini, E.; De Aloysio, D.: The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet. Gynecol.* 91: 6-11 (1998).
- Allred, C.D.; Allred, K.F.; Ju, Y.H.; Clausen, L.M.; Doerge, D.R.; Schantz, S.L.; Korol, D.L.; Wallig, M.A.; Helferich, W.G.: Dietary genistein results in larger MNU-induced, estrogen-dependent mammary tumors following ovariectomy of Sprague-Dawley rats. *Carcinogenesis* 25: 211-218 (2004).
- Allred, C.D.; Allred, K.F.; Ju, Y.H.; Goepfinger, T.S.; Doerge, D.R.; Helferich, W.G.: Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors in mice. *Carcinogenesis* 6 [Epub. ahead of print] (2004).
- Balk, J.L.; Whiteside, D.A.; Naus, G.; De Ferrari, E.; Roberts, J.M.: A pilot study of the effects of phytoestrogen supplementation on postmenopausal endometrium. *J. Soc. Gynecol. Investig.* 9: 238-242 (2002).
- Ball, C.; Sackett, D.; Phillips, B.; Haynes, B.; Straus, S.; Dawes, M.: Levels of evidence and grades of recommendation. Centre for Evidence-based Medicine (2001). http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp.
- Barnes, S.: Phyto-oestrogens and osteoporosis: what is a safe dose? *Br. J. Nutr.* 89: 101-108 (2003).
- Beck, V.; Unterrieder, E.; Krenn, L.; Kubelka, W.; Jungbauer, A.: Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* 84: 259-268 (2003).
- Brandi, M.L.: Phytoestrogens and menopause. *Environmental Toxicol. Pharmacol.* 7: 213-216 (1999).
- Briese, V.: Ernährungsfaktoren und Mammakarzinom. *Ernährung-Umschau* 45: 435-439 (1998).
- Burke, G.L.; Legault, C.; Anthony, M.; Bland, D.R.; Morgan, T.M.; Naughton, M.J.; Leggett, K.; Washburn, S.A.; Vitolins, M.Z.: Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 10: 147-153 (2003).
- Carusi, D.: Phytoestrogens as hormone replacement therapy: an evidence-based approach. *Prim. Care Update Ob. Gyns.* 7: 253-259 (2000).
- Contreras, I.; Parra, D.: Estrogen replacement therapy and the prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 57: 1963-1968. (2000).
- Dalais, F.S.; Rice, G.E.; Wahlqvist, M.L.; Grehan, M.; Murkies, A.L.; Medley, G.; Ayton, R.; Strauss, B.J.: Effects of dietary phytoestrogens in postmenopausal women. *Climacteric* 1: 124-129 (1998).
- Evans, B.A.; Griffiths, K.; Morton, M.S.: Inhibition of 5 alpha-reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. *J. Endocrinol.* 147: 295-302 (1995).
- Fanti, P.; Monier-Faugere, M.C.; Geng, Z.; Schmidt, J.; Morris, P.E.; Cohen, D.; Malluche, H.H.: The phytoestrogen genistein reduces bone loss in short-term ovariectomized rats. *Osteoporos Int.* 8: 274-281 (1998).
- Faure, E.D.; Chantre, P.; Mares, P.: Effects of a standardized soy extract on hot flashes: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 9: 329-334 (2002).
- Gardner-Thorpe, D.; O'Hagen, C.; Young, I.; Lewis, S.J.: Dietary supplements of soya flour lower serum testosterone concentrations and improve markers of oxidative stress in men. *Eur. J. Clin. Nutr.* 57: 100-106 (2003).
- Glazier, M.G.; Bowman, M.A.: A review of the evidence for the use of phytoestrogens as a replacement for traditional estrogen replacement therapy. *Arch. Intern. Med.* 161: 1161-1172 (2001).
- Han, K.K.; Soares, J.M.; Jr Haidar, M.A.; de Lima, G.R.; Baracat, E.C.: Benefits of soy isoflavone therapeutic regimen on menopausal symptoms. *Obstet. Gynecol.* 99: 389-394 (2002).
- Hargreaves, D.E.; Potten, C.S.; Harding, C.; Shaw, L.E.; Morton, M.S.; Roberts, S.A.; Howell, A.; Bundred, N.J.: Two-week dietary soy supplementation has an estrogenic effect on normal premenopausal breast. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 84: 4017-4024 (1999).
- Hawrylewicz, E.J.; Zapata, J.J.; Blair, W.H.: Soy and experimental cancer: animal studies. *J. Nutr.* 125: 698-708 (1995).
- Hsieh, C.Y.; Santell, R.C.; Haslam, S.Z.; Helferich, W.G.: Estrogenic effects of genistein on the growth of estrogen receptor-positive human breast cancer (MCF-7) cells in vitro and in vivo. *Cancer. Res.* 58: 3833-3838 (1998).
- Huntley, A.L.; Ernst, E.: Soy for the treatment of perimenopausal symptoms - a systematic review. *Maturitas* 47: 1-9 (2004).
- Ju, Y.H.; Allred, C.D.; Allred, K.F.; Karko, K.L.; Doerge, D.R.; Helferich, W.G.: Physiological concentrations of dietary genistein dose-dependently stimulate growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in athymic nude mice. *J. Nutr.* 131: 2957-2962 (2001).
- Ju, Y.H.; Doerge, D.R.; Allred, K.F.; Allred, C.D.; Helferich, W.G.: Dietary genistein negates the inhibitory effect of tamoxifen on growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) cells implanted in athymic mice. *Cancer. Res.* 62: 2474-2477 (2002).
- Kang, H.J.; Ansbacher, R.; Hammoud, M.M.: Use of alternative and complementary medicine in menopause. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 79: 195-207 (2002).
- Kleine-Gunk, B.: Konsensusempfehlungen Phytoöstrogene – Pflanzlich also sicher? *Gynäkologie + Geburtshilfe* 4: 50 (2004).
- Knight, D.C.; Howes, J.B.; Eden, J.A.; Howes, L.G.: Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 4: 13-18 (2002).
- Kotsopoulos, D.; Dalais, F.S.; Liang, Y.L.; McGrath, B.P.; Teede, H.J.: The effects of soy protein containing phytoestrogens on menopausal symptoms in postmenopausal women. *Climacteric* 3: 161-167 (2000).
- Kronenberg, E.; Fugh-Berman, A.: Complementary and alternative medicine for menopausal symptoms: a review of randomized, controlled trials. *Ann. Intern. Med.* 137: 805-813 (2002).
- Kuiper, G.G.; Lemmen, J.G.; Carlsson, B.; Corton, J.C.; Safe, S.H.; van der Saag, P.T.; van der Burg, B.; Gustafsson, J.A.: Interaction of estrogenic chemicals and phytoestrogens with estrogen receptor beta. *Endocrinology* 139: 4252-4563 (1998).
- Kulling, S.E.; Watzl, B.: *Phytoöstrogene. Ernährungs-Umschau* 50: 234-239 (2003).
- Kurzer, M.S.: Phytoestrogen supplement use by women. *J. Nutr.* 133: 1983-1986 (2003).
- Kurzer, M.S.; Xu, X.: Dietary phytoestrogens. *Annu. Rev. Nutr.* 17: 353-381 (1997).
- Lampe, J.W.: Isoflavonoid and lignan phytoestrogens as dietary biomarkers. *J. Nutr.* 133: 956S-964S (2003).
- Linseisen, J.; Piller, R.; Hermann, S.; Chang-Claude, J.: German Case-Control Study. Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int. J. Cancer.* 110: 284-290 (2004).
- Loukovaara, M.; Carson, M.; Palotie, A.; Adlercreutz, H.: Regulation of sex hormone-binding globulin production by isoflavonoids and patterns of isoflavonoid conjugation in HepG2 cell cultures. *Steroids* 60: 656-661 (1995).
- Magee, P.J.; Rowland, I.R.: Phyto-oestrogens, their mechanism of action: current evidence for a role in breast and prostate cancer. *Br. J. Nutr.* 91: 513-531 (2004).
- Mäkelä, S.; Poutanen, M.; Kostian, M.L.; Lehtimäki, N.; Strauss, L.; Santti, R.; Vihko, R.: Inhibition of 17beta-hydroxysteroid oxidoreductase by flavonoids in breast and prostate cancer cells. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 217: 310-316 (1998).
- Manson, J.E.; Hsia, J.; Johnson, K.C.; Rossouw, J.E.; Assaf, A.R.; Lasser, N.L.; Trevisan, M.; Black, H.R.; Heckbert, S.R.; Detrano, R.; Strickland, O.L.; Wong, N.D.; Crouse, J.R.; Stein, E.; Cushman, M.: Women's Health Initiative Investigators. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N. Engl. J. Med.* 349: 523-534 (2003).
- McMichael-Phillips, D.E.; Harding, C.; Morton, M.; Roberts, S.A.; Howell, A.; Potten, C.S.; Bundred, N.J.: Effects of soy-protein supplementation on epithelial proliferation in the histologically normal human breast. *Am. J. Clin. Nutr.* 68 (Suppl.): 1431-1435 (1998).

43. Messina, M.; Gardner, C.; Barnes, S.: Gaining insight into the health effects of soy but a long way still to go: commentary on the fourth International Symposium on the Role of Soy in Preventing and Treating Chronic Disease. *J. Nutr.* 132: 547-551 (2002).
44. Messina, M.; Hughes, C.: Efficacy of soyfoods and soybean isoflavone supplements for alleviating menopausal symptoms is positively related to initial hot flush frequency. *J. Med. Food* 6: 1-11. (2003).
45. Mishra, S.I.; Dickerson, V.; Najm, W.: Phytoestrogens and breast cancer prevention: what is the evidence? *Am. J. Obstet. Gynecol.* 188 (Suppl 5): 66-70 (2003).
46. Morito, K.; Hirose, T.; Kinjo, J.; Hirakawa, T.; Okawa, M.; Nohara, T.; Ogawa, S.; Inoue, S.; Muramatsu, M.; Masamune, Y.: Interaction of phytoestrogens with estrogen receptors alpha and beta. *Biol. Pharm. Bull.* 24: 351-356 (2001).
47. Munro, I.C.; Harwood, M.; Hlywka, J.J.; Stephen, A.M.; Doull, J.; Flamm, W.G.; Adlercreutz, H.: Soy isoflavones: a safety review. *Nutr. Rev.* 61: 1-33 (2003).
48. Murkies, A.L.; Lombard, C.; Strauss, B.J.; Wilcox, G.; Burger, H.G.; Morton, M.S.: Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flashes: effect of soy and wheat. *Maturitas* 21: 189-195 (1995).
49. Murray, M.J.; Meyer, W.R.; Lessey, B.A.; Oi, R.H.; De Wire, R.E.; Fritz, M.A.: Soy protein isolate with isoflavones does not prevent estradiol-induced endometrial hyperplasia in postmenopausal women: a pilot trial. *Menopause* 10: 456-464 (2003).
50. N.N.: Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 11: 11-33 (2004).
51. Nagata, C.; Takatsuka, N.; Kawakami, N.; Shimizu, H.: Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am. J. Epidemiol.* 153: 790-793 (2001).
52. Nelson, H.D.; Humphrey, L.L.; Nygren, P.; Teutsch, S.M.; Allan, J.D.: Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. *JAMA* 288: 872-881 (2002).
53. Nikander, E.; Kilkkinen, A.; Metsä-Heikkilä, M.; Adlercreutz, H.; Pietinen, P.; Tiitinen, A.; Ylikorkala, O.: A randomized placebo-controlled crossover trial with phytoestrogens in treatment of menopause in breast cancer patients. *Obstet. Gynecol.* 101: 1213-1220 (2003).
54. Otto, A.M.: Phytoestrogene: Potentielle Wirkstoffe zur Prävention und Therapie des Mammacarcinoms. 2. Estrogene und antiestrogene Pflanzenwirkstoffe. *Pharm. Unserer Zeit* 29: 91-99 (2000).
55. Peeters, P.H.; Keinan-Boker, L.; van der Schouw, Y.T.; Grobbee, D.E.: Phytoestrogens and breast cancer risk. Review of the epidemiological evidence. *Breast. Cancer. Res. Treat.* 77: 171-183 (2003).
56. Penotti, M.; Fabio, E.; Modena, A.B.; Rinaldi, M.; Omodei, U.; Vigano, P.: Effect of soy-derived isoflavones on hot flashes, endometrial thickness, and the pulsatility index of the uterine and cerebral arteries. *Fertil. Steril.* 79: 1112-1117 (2003).
57. Petrakis, N.L.; Barnes, S.; King, E.B.; Lowenstein, J.; Wiencke, J.; Lee, M.M.; Miike, R.; Kirk, M.; Coward, L.: Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer. Epidemiol. Biomarkers Prev.* 5: 785-794 (1996).
58. Quella, S.K.; Loprinzi, C.L.; Barton, D.L.; Knost, J.A.; Sloan, J.A.; La Vasseur, B.I.; Swan, D.; Krupp, K.R.; Miller, K.D.; Novotny, P.J.: Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J. Clin. Oncol.* 18: 1068-1074 (2000).
59. Ren, M.Q.; Kuhn, G.; Wegner, J.; Chen, J.: Isoflavones, substances with multi-biological and clinical properties. *Eur. J. Nutr.* 40: 135-146 (2001).
60. Rohr, U.D.; Huber, J.C.; Cross, H.S.; Peterlik, M.; Tscherne, G.; Reimann, J.; Fischl, E.; Foth, D.; Kleine-Gunk, B.; Freude, G.; Clementi, W.; Schmidt, K.H.; Leodolter, S.; Jungbauer, A.; Reuss, E.; Krenn, L.; Metka, M.: Phytoestrogene – Was ist bei der Anwendung am Menschen gesichert. *Gynäkologie + Geburtshilfe* 5: 1-13 (2004); publiziert unter www.gynundgeburtshilfe.de, gedruckt am 16.09.2004 (inzwischen nicht mehr verfügbar).
61. Safe, S.H.; Pallaroni, L.; Yoon, K.; Gaido, K.; Ross, S.; Mc Donnell, D.: Problems for risk assessment of endocrine-active estrogenic compounds. *Environ Health Perspect.* 110 (Suppl 6): 925-929 (2002).
62. Sar, M.; Welsch, E.: Differential expression of estrogen receptor-beta and estrogen receptor-alpha in the rat ovary. *Endocrinology* 140: 963-971 (1999).
63. Scambia, G.; Mango, D.; Signorile, P.G.; Anselmi-Angeli, R.A.; Palena, C.; Gallo, D.; Bombardelli, E.; Morazzoni, P.; Riva, A.; Mancuso, S.: Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 7: 105-111 (2000).
64. Selvaraj, V.; Zakroczymski, M.A.; Naaz, A.; Mukai, M.; Ju, Y.H.; Doerge, D.R.; Katzenellenbogen, J.A.; Helferich, W.G.: Cooke PS. Estrogenicity of the isoflavone metabolite equol on reproductive and non-reproductive organs in mice. *Biol. Reprod.* 71: 966-972 (2004).
65. Setchell, K.D.; Brown, N.M.; Desai, P.; Zimmer-Nechemias, L.; Wolfe, B.E.; Brashear, W.T.; Kirschner, A.S.; Cassidy, A.; Heubi, J.E.: Bioavailability of pure isoflavones in healthy humans and analysis of commercial soy isoflavone supplements. *J. Nutr.* 131 (Suppl): 1362-1375 (2001).
66. Shao, Z.M.; Wu, J.; Shen, Z.Z.; Barsky, S.H.: Genistein exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Cancer. Res.* 58: 4851-4857 (1998).
67. St Germain, A.; Peterson, C.T.; Robinson, J.G.; Alekel, D.L.: Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 8: 17-26 (2001).
68. Unfer, V.; Casini, M.L.; Costabile, L.; Mignosa, M.; Gerli, S.; Di Renzo, G.C.: Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil. Steril.* 82: 145-148 (2004).
69. Upmalis, D.H.; Lobo, R.; Bradley, L.; Warren, M.; Cone, F.L.; Lamia, C.A.: Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 7: 236-242 (2000).
70. USDA-Iowa State University: USDA-Iowa State University Database on the Isoflavone Content of Foods, Release 1.3 (2002). <http://www.nalusda.gov/fnic/foodcomp/Data/isoflav/isoflav.html>
71. Van Patten, C.L.; Olivotto, I.A.; Chambers, G.K.; Gelman, K.A.; Hislop, T.G.; Templeton, E.; Wattie, A.; Prior, J.C.: Effect of soy phytoestrogens on hot flashes in postmenopausal women with breast cancer: a randomized, controlled clinical trial. *J. Clin. Oncol.* 20: 1449-1455 (2002).
72. Washburn, S.; Burke, G.L.; Morgan, T.; Anthony, M.: Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 6: 7-13 (1999).
73. Wei, H.; Bowen, R.; Cai, Q.; Barnes, S.; Wang, Y.: Antioxidant and antipromotional effects of the soybean isoflavone genistein. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 208: 124-130 (1995).
74. Wolters, M.; Hahn, A.: Sojaisoflavone – ein Therapeutikum gegen menopausale Beschwerden? *Wien. Med. Wochenschr.* 154: 334-341 (2004).
75. Wolters, M.; Hahn, A.: Stellungnahme zum Beitrag: Konsultreffen der Österreichischen Menopause und Andropause Gesellschaft und Österreichische Gesellschaft für Sterilität, Fertilität und Endokrinologie: „Phytoestrogene – Was ist bei der Anwendung am Menschen gesichert“ von Rohr et. al. [s. Literaturstelle 60]
76. Zittermann, A.: Phytoöstrogene. *Zentralbl. Gynäkol.* 125: 195-201 (2003).

Für die Verfasser:
Dr. Maïke Wolters
 Abteilung Ernährungsphysiologie
 und Humanernährung
 Institut für Lebensmittelwissenschaft
 Universität Hannover
 Wunstorfer Str. 14
 30453 Hannover
 E-Mail:
maïke.wolters@lw.uni-hannover.de