

**Isoflavone in den Wechseljahren:
Neue Studien zu Effekten und Anwendungssicherheit**

Update Mai 2012 - April 2013



Bildquelle: Sertürner Bildarchiv Arzneipflanzen

Dr. Mathias Schmidt
Herbresearch Germany
Wartbergweg 15
86874 Mattsies
Deutschland

schmidt@herbresearch.de

Michael Thomsen
Herbresearch Pty. Ltd.
29 Macfarlane Street
South Hobart, TAS 7004
Australien

michael.thomsen@herbresearch.com.au

Zusammenfassung

Die im Jahr 2012 bis einschließlich April 2013 erschienenen klinisch-wissenschaftlichen Arbeiten zu Isoflavonen wurden hinsichtlich der Frage des Nutzens und der Anwendungssicherheit bei Wechseljahresbeschwerden untersucht.

Im Rahmen dieser Ausarbeitung wurden ausschließlich Arbeiten betrachtet, die sich mit Nutzen und Risiken im Kontext der Situation der Frau in den Wechseljahren beschäftigten. So fanden zum Beispiel Studien zu präventiven Effekten bei nicht-hormonellen Krebsarten (z.B. Lungen- oder Dickdarm) keine Berücksichtigung, obwohl prinzipiell auch solchen Studien Informationen zur Anwendungssicherheit und Exposition abgeleitet werden können. Es wurden auch keine pharmakologischen Studien berücksichtigt.

Die im untersuchten Zeitraum erschienenen Arbeiten stützen den Nutzen der Isoflavone für die Frau in den Wechseljahren: In Metaanalysen und neuen klinischen Studien wurden neben Effekten auf Wechseljahresbeschwerden auch positive Entwicklungen bei der Knochenstruktur, den Blutfetten sowie der Durchblutung gesehen – und somit bei Parametern, die für die typische gesundheitliche Situation der Frau in den Wechseljahren hochrelevant sind. Zusätzlich zeigen die Studien wieder eine Verringerung des Risikos hormoneller Krebsarten unter dem Einfluss von Isoflavonen an. Wichtiger noch: Es kristallisiert sich in diesen Studien verstärkt heraus, dass die Zufuhr von Isoflavonen bei Frauen mit diagnostiziertem Brustkrebs die Rückfallquote verringert und die Prognose verbessert.

Isoflavon-haltige Zubereitungen können daher nach aktuellem Stand der Daten als effektiv und sicher in der Anwendung gegen Hitzewallungen von Frauen in den Wechseljahren betrachtet werden.

Metaanalysen und Reviews

Vasomotorische Beschwerden

Eden (2012) untersuchten in ihrem Review die Effekte von Isoflavonen auf Beschwerden der Wechseljahre. Aufgrund der heterogenen Studien können die Autoren eine Überlegenheit von Isoflavonen gegenüber Placebo hinsichtlich vasomotorischer Beschwerden nicht bestätigen, dagegen aber zeigen die Langzeitstudien bei hoher Zufuhr von Isoflavonen ein verringertes Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom ([Eden 2012](#)).

Taku et al. untersuchten in einer Metaanalyse die Effekte von Isoflavonen gegen Hitzewallungsbeschwerden von peri- und postmenopausalen Frauen. Anders als der Review von Eden et al. ergab die Metaanalyse einen konsistenten Effekt über nahezu alle Studien hinweg, was als eindeutiger Beleg für die Wirksamkeit der Supplemente bei Wechseljahresbeschwerden gewertet wird (Taku et al. 2012).

Dabei wurden Studien erfasst, die bis Dezember 2010 veröffentlicht wurden. Es wurden insgesamt 17 Studien ausgewertet, davon machten 13 Aussagen zu Effekten auf die Häufigkeit von Hitzewallungen, und neun machten Angaben zum Schweregrad.

Die Metaanalyse ergab, dass die Zufuhr von Isoflavonen über den Zeitraum von sechs Wochen bis 12 Monaten die Häufigkeit von Hitzewallungen signifikant um mehr als 20 % gegenüber Placebo senkte (95% CI, -28.38 to -12.86; $p < 0.00001$). Ebenso wurde der Schweregrad um mehr als 26 % gegenüber Placebo gebessert (95% CI: -42.23 to -10.15, $p = 0.001$). Die Verringerung der Häufigkeit von Hitzewallungen war in längeren Studien (mehr als 12 Wochen) ungefähr dreimal so stark ausgeprägt wie der Effekt in Studien mit kürzerer Dauer. Supplemente mit einer Genisteinzufuhr von 18,8 mg/Tag (Median) hatten einen besseren Effekt auf die Häufigkeit von Hitzewallungen als Supplemente mit niedrigerem Isoflavonanteil (Taku et al. 2012).

Effekte auf die Knochenstruktur

Wei et al. betrachteten den Einfluss von Isoflavonen auf die Knochenmineraldichte. In die Metaanalyse gingen Studien bis zum Oktober 2011 ein. Die Autoren fanden bei den untersuchten Frauen unter Zufuhr isoflavonhaltiger Präparate eine signifikante Erhöhung der Knochenmineraldichte um 54 %, und eine Abnahme von Deoxypyridinolin (einem Marker für den Knochenabbau) um 23 % gegenüber Ausgangswert. Bei Isoflavondosen über 75 mg/Tag war der Effekt auf die Knochenmineraldichte stärker ausgeprägt (Wei et al. 2012).

Effekte auf Parameter des metabolischen Syndroms

In den USA hatte die FDA 1999 einen gesundheitsbezogenen Claim für Sojanahrung und Schutz vor kardiovaskulären Erkrankungen zugelassen, basierend auf den cholesterinsenkenden Effekten von Sojaprotein. Eine aktuelle Metaanalyse hatte eine Senkung von LDL um ca. 4 % gezeigt, dies ist aber nicht der einzige Mechanismus, über welchen Isoflavone vor kardiovaskulären Erkrankungen schützen ([Messina et al. 2012](#)).

Die Zufuhr von Isoflavonen hat zwar geringe, aber doch statistisch signifikante und für die Gesamtsituation des Patienten wichtige Effekte auf die Durchblutung und Endothelfunktion. Dies wurde durch Beavers et al. (2012) in einer Metaanalyse von 17 randomisierten und kontrollierten Studien bestätigt. Dabei zeigte sich eine Veränderung der flussvermittelten Vasodilatation um 1,15% (95 % CI -0,52, 2,75) für isoflavonhaltige Sojanahrung. Berechnet für die Isoflavone als solche stieg der Effekt sogar auf 1,98 % (95 % CI 0,07, 3,97) an. Von diesem Effekt ist ein Schutz vor Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erwarten (Beavers et al. 2012).

Bei der Metaanalyse von Liu et al. (2012) ging es um den Einfluss von Sojaisoflavonen auf den Blutdruck. Es wurden insgesamt 11 Studien ausgewertet. Der mittlere Rückgang des systolischen Blutdrucks lag im Vergleich zu Placebo bei 2,5 mm Hg (95 % CI -5,35 bis 0,34 mm Hg; $p = 0,08$), die des diastolischen Blutdrucks bei 1,5 mm Hg (95 % CIs, -3,09 bis 0,17 mm Hg; $p = 0,08$). Eine Subgruppenanalyse ließ erkennen, dass der Effekt bei Hypertonie-Patienten stärker ausgeprägt war (5 Studien; systolisch -5,94 mm Hg, 95 % CI -10,55 bis -1,34 mm Hg, $p = 0,01$; diastolisch -3,35 mm Hg, 95 % CI -6,52 bis -0,19 mm Hg, $p = 0,04$). Dagegen hatten Isoflavone bei normotensiven Patienten keinen Effekt (6 Studien, nicht signifikant) ([Liu et al. 2012a](#)).

Zhang et al. (2013) veröffentlichten eine Metaanalyse der Effekte von Sojaisoflavonen auf Körpergewicht, Nüchternblutglucose und Insulinspiegel bei nichtasiatischen postmenopausalen Frauen. Eingeschlossen wurden neun Studien mit 528 Teilnehmerinnen für das Körpergewicht, 11 Studien mit 1182 Teilnehmerinnen für die Nüchternblutglucose, und 11 Studien mit 1142 Studien Teilnehmerinnen für den Insulinspiegel. Alle drei Parameter wurden im Vergleich zu Placebokontrolle unter Sojaisoflavonen signifikant reduziert (Körpergewicht: WMD -0,515; 95 %CI: -0,895 bis -0,134; $p = 0,008$; Glucose: WMD -0,189; 95 % CI: -0,344 bis -0,033; Nüchterninsulinspiegel: WMD -0,940; 95 % CI: -1,721 bis -0,159). Bei kurzer Einnahmedauer (< 6 Monate) wurde das Körpergewicht signifikant reduziert (WMD -0,506; 95 % CI: -0,888 bis -0,124; $p = 0,009$), längere Anwendung verringerte signifikant die Blutzuckerspiegel (WMD -0,270; 95 % CI: -0,430 bis -0,110; $p = 0,001$). Ein höherer Rückgang des Körpergewichts wurde bei Dosen < 100 mg beobachtet. Der Effekt auf Körpergewicht und Nüchterninsulinspiegel war bei Frauen mit einem BMI < 30 stärker ausgeprägt als bei adipösen Frauen ([Zhang et al. 2013](#)).

Estrogene Effekte und Krebsrisiko

Die klinischen und epidemiologischen Untersuchungen der jüngeren Zeit lassen nicht auf ein erhöhtes Brustkrebsrisiko schließen, so wie es aus tierexperimentellen Studien an Nagern abgeleitet wurde. Isoflavone beeinflussen weder die Brustgewebisdichte negativ, noch fördern sie die Zellproliferation. Epidemiologische Studien in Westen wie in Asien zeigen sogar, dass Sojakonsum nach einer Krebsdiagnose die Prognose in der Behandlung verbessert ([Messina et al. 2012](#)).

Dem Review von Cederroth et al. (2012) zufolge zeigen die verfügbaren Studien keinen relevanten Einfluss von Isoflavonen auf die Funktion und Entwicklung männlicher und weiblicher Organe des Reproduktionssystems des Menschen. Tierexperimentelle Studien zeigen zwar in Abhängigkeit vom Modell vielfach andere Ergebnisse, dies kann aber auf eine Reihe von Faktoren zurückzuführen sein, darunter die Art des Supplementes, der Applikationsweg, der Zeitpunkt der Anwendung und der Metabolismus ([Cederroth et al. 2012](#)).

Hartman et al. (2012) beleuchteten in ihrem Review verschiedene Aspekte der Estrogenrezeptoraktivierung und die Rolle von Sojaisoflavonen in der Verringerung des Krebsrisikos – insbesondere Prostatakrebs – durch Aktivierung von ER- α . Die Autoren zeigen, dass ER- α eine wesentliche Rolle in der Kontrolle der Zellproliferation der Prostata spielt, und dass die Bindung der Isoflavone an diesen Rezeptor wegen der stark differierenden Exposition gegenüber Isoflavonen den Unterschied in der Inzidenzrate von Prostatakrebs in westlichen und in asiatischen Populationen erklären kann ([Hartman et al. 2012](#)).

Maskarinec et al. (2013) stellen die Forschung hinsichtlich der Schutzfunktion von Isoflavonen für das Brustgewebe der Frau dar. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass eine ausgeprägte Schutzfunktion von Isoflavonen vor allem durch die frühzeitige Exposition gegenüber Isoflavonen zustande kommt, und daher vorwiegend in asiatischen Frauen beobachtet wird. Dier Schutzeffekt wird aber auch bei westlichen Bevölkerungen beobachtet ([Maskarinec 2013](#)).

Xie et al. (2013) untersuchten in einer Metaanalyse von Fallkontroll- und Kohortenstudien den Zusammenhang zwischen Isoflavonzufuhr und Brustkrebsrisikos. Insgesamt gingen 22 Studien in die Analyse ein. Die Ergebnisse belegten eine stärker ausgeprägte Reduktion des Brustkrebsrisikos bei Frauen in asiatischen Ländern als bei Frauen aus Europa (Asien: RR/OR = 0,68, 95% CI: 0,52-0,89; Europa : RR/OR = 0,98, 95% CI: 0,87, 1,11) bei Zufuhr hoher Dosen. Bei asiatischen Frauen war der Effekt nach der Menopause stärker ausgeprägt als vor der Menopause (RR/OR post-menopausal = 0,46 (95% CI: 0,28-0,78; RR/OR prämenopausal = 0,63 (95% CI: 0,50-0,80)), während bei den europäischen Frauen praktisch kein Effekt und kein Unterschied zu sehen war (RR/OR postmenopausal 1,00 (95% CI: 0,98-1,02); prämenopausal 0,99 (95% CI: 0,87-1,12)). In Asien korreliert die Isoflavonzufuhr somit mit einer deutliche Reduktion des Brustkrebsrisikos, nicht aber in Europa ([Xie et al. 2013](#)).



Diesen Unterschied erklären die Autoren mit einem Artefakt: die Isoflavonzufuhr ist in Europa im Vergleich zu asiatischen Ländern extrem niedrig. Somit werden in Studien an europäischen Frauen regelmäßig Isoflavonzufuhren einer „hohen Zufuhr“ zugeschrieben, die in asiatischen Studien eher im niedrigen bis sehr niedrigen Bereich liegen würden.

Klinische Studien

Im untersuchten Zeitraum wurden verschiedene klinische Studien im Umfeld der Isoflavone veröffentlicht – dargestellt sind hier nur die Arbeiten mit Relevanz für die Frau in den Wechseljahren.

Vasomotorische Effekte

Cianci et al. (2012) untersuchten in einer Studie die Effekten einer Kombination von Isoflavonen (aus Soja, fermentiert) und Berberin in der Behandlung von Wechseljahresbeschwerden und Störungen des Lipidhaushaltes. In die Studie wurden 120 Frauen im Alter von 54,8 ± 0,6 Jahren aufgenommen und auf Isoflavone/Berberin (n = 60) oder Calcium/Vitamin D3 (n = 60) aufgeteilt. Im Vergleich zu Calcium und Vitamin D3 senkte die Kombination Berberin und Isoflavone signifikant die Werte von Gesamtcholesterin, LDL und Triglyceriden, und verbesserte die Wechseljahresbeschwerden ([Cianci et al. 2012](#)).

Ciotta et al. (2012) führten eine klinische Studie durch, in deren Verlauf Frauen in den Wechseljahren über sechs Monate mit Sojaisoiflavonen behandelt wurde. Es zeigte sich eine 40%ige Reduktion der vasomotorischen Beschwerden sowie eine Verbesserung von Schlaflosigkeit und depressiven Symptomen. Das Symptom Vaginaltrockenheit wurde nicht signifikant verbessert ([Ciotta et al. 2012](#)).

Jenks et al. (2012) setzten in einer 8-wöchigen, randomisierten Doppelblindstudie S-Equol versus Sojaisoiflavone gegen Hitzewallungen der Wechseljahre ein. Eingeschlossen wurden 102 menopausale Frauen mit mindestens fünf Hitzewallungen pro Tag. Die Frauen wurden auf vier Behandlungsgruppen aufgeteilt: 10, 20 oder 40 mg S-Equol (n = 24, 27 und 25) oder Sojaisoiflavone (n = 26). In allen Gruppen wurde eine ähnliche Reduktion der Hitzewallungshäufigkeit beobachtet, mit einem etwas stärkeren Effekt für 40 mg S-Equol gegenüber Isoflavonen (p = 0,021). Eine Subgruppenanalyse zeigte, dass 20 und 40 mg S-Equol den Isoflavonen dann überlegen war, wenn die Häufigkeit der Hitzewallungen zu Beginn der Studie 8 und mehr pro Tag betrug (p = 0,045 bzw. 0,001). Auch Gelenkschmerzen wurden stärker gebessert ([Jenks et al. 2012](#)).

Lipovac et al. (2012) verwendeten Rotklee-Isoflavone zur Behandlung vasomotorischer Beschwerden der Wechseljahre. Postmenopausale Frauen (n = 109) wurden randomisiert entweder dem Extrakt mit 80 mg Isoflavonen oder Placebo zugeordnet und 90 Tage supplementiert. Die Studie war im Cross-over-Design angelegt, mit einer Auswaschphase von sieben Tagen. Die Isoflavonbehandlung führte zu einer signifikant besseren Reduktion von Hitzewallungen, nächtlichen Schweißausbrüchen und Kupperman-Index (im Durchschnitt 73,5 %, 72,2 % und 75,4 % Rückgang, im Vergleich zu 8,2 %, 0,9 % und 6,7 % unter Placebo). Nach der Wash-out-Phase stiegen die Werte der ursprünglich mit Isoflavonen

behandelten Frauen wieder an, und umgekehrt fielen die Werte der ursprünglich mit Placebo behandelten Frauen ab. Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet ([Lipovac et al. 2012](#)).

Llaneza et al. (2012) untersuchten den Einfluss von Soja-Isoflavonextrakt auf die Insulinsensitivität und Plasmaleptinspiegel. Achtzig menopausale Frauen wurden über 24 Monate auf eine mediterrane Diät mit körperlicher Bewegung gesetzt, und randomisiert einer Zusatzgabe von Sojaextrakt zugeordnet. 65 Frauen beendeten die Studie regulär. Zu Beginn der Studie unterschieden sich die Gruppen nicht hinsichtlich Alter oder Dauer der Menopause. Nach 24 Monaten waren der Kupperman-Index und die Cervantes-Skala unter Soja gegenüber Baseline und gegenüber der Kontrollgruppe signifikant verbessert, zudem sanken Fettmasse, Glucosespiegel, Insulin, HOMA-IR und TNF- ([Llaneza et al. 2012](#)).

Sekhvat und Firouzabadi (2012) betrachteten in einer randomisierten Doppelblindstudie die Wirksamkeit von Sojaprotein im Vergleich zu Placebo bei Hitzewallungen der Wechseljahre. 90 iranische Frauen wurden randomisiert entweder 20 g Sojaprotein (n = 45) oder Brotpulver als Placebo (n = 45) zugeordnet, die Dauer der Anwendung betrug 12 Wochen. Unter den Frauen der Sojagruppe zeigten 34 (77,6 %) Verbesserungen, im Vergleich zu 6 (13,3 %) unter Placebo (p = 0,001) ([Sekhavat and Firouzabadi 2012](#)).

Tocco et al. (2012) prüften eine Zubereitung mit Sojaisoflavonen, Vitamin K, Vitamin D, Calcium und Magnesium an 76 Frauen in der Menopause. Zu Beginn der Studie und nach drei Monaten wurden ein Pap-Test und eine gynäkologische Untersuchung durchgeführt, die Blutfettwerte gemessen und die Wechseljahresbeschwerden (vaginale Trockenheit, Juckreiz und Hitzewallungen sowie Inkontinenz) bewertet. Gefunden wurde eine Re-Epithelisierung der vaginalen Mucosa, eine signifikante Verringerung der Beschwerden einschließlich Inkontinenz, und eine Verbesserung der Blutfette ([Tocco et al. 2012](#)).

Yang et al. (2012) schlossen 130 postmenopausale Frauen aus Taiwan in eine offene, prospektive Studie zur Untersuchung von Effekten von Sojaextrakten auf Beschwerden der Wechseljahre, Blutlipide und Knochenmarker ein. Die Frauen wurden randomisiert zwei Gruppen zugeordnet: eine Gruppe erhielt Sojaextrakt mit 70 mg Isoflavonen pro Tag, die andere 35 mg. Der Beschwerdescore für Wechseljahressymptome verbesserte sich mit 35 bzw. 70 mg Isoflavonen nach einem Monat um 19,66 % bzw. 18,85 %, wobei sich die Werte bis zum Ende der Studie nach sechs Monaten weiter verbesserten. Die Blutfettwerte wurden ebenfalls gebessert (Gesamtcholesterin -4,50 bzw. -3,56 %; p < 0,01; LDL -4,67 bzw. -5,09 %; p < 0,05). Bei den Studienteilnehmerinnen mit hohem Knochenstoffwechsel verbesserten die Isoflavone die Marker für die Knochenstruktur ([Yang et al. 2012](#)).

Ye et al. (2012) ordneten 90 chinesische Frauen in der frühen Menopause (45-60 Jahre) randomisiert einer von drei Behandlungsgruppen zu (je n = 30): Placebo oder Sojakeimlingextrakt mit 84 mg Isoflavonen, oder der Extrakt mit 126 mg Isoflavonen. Gemessen wurde die Häufigkeit von Hitzewallungen, der Kupperman-Index, Serumestrogenspiegel, FSH, LH und Serumlipide. Die Studiendauer betrug 24 Wochen. Die

Häufigkeit der Hitzewallungen und der Kupperman-Index (KI) verbesserten sich in allen drei Behandlungsgruppen, in den Isoflavongruppen aber signifikant besser als unter Placebo (84 mg Isoflavone: Häufigkeit -44,3 19,1 %; KI -57,8 37,4 %; 126 mg Isoflavone: Häufigkeit -48,5 27,2 %; KI -56,7 26,7 %; Placebo: Häufigkeit -27,8 15,5 %; KI -34,6 46,2 %; $p < 0,01$). Für die Hormone Estradiol, FSH und LH zeigte sich kein Unterschied, ebenso wenig für die Blutfette ([Ye et al. 2012](#)).

Haut- und Vaginaltrockenheit

Oyama et al. (2012) führten eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie zu den Effekten von S-Equol auf die Hautalterung durch. Geprüft wurde für eine Dauer von 12 Wochen an 101 postmenopausalen Japanerinnen (alle nicht-Equolbildnerinnen). Diese Frauen erhielten entweder Placebo ($n = 34$), 10 mg S-Equol ($n = 34$) oder 30 mg S-Equol ($n = 33$). Vor, während und nach Exposition wurden Krähenfüße bewertet, die Hauthydrierung und der transepidermale Wasserverlust gemessen. Sicherheitsparameter waren Vaginalzytologie, Endometriumsdicke und Mammographie, sowie Serumhormonkonzentrationen. Die Gabe von 10 und 30 mg Equol führte im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Reduktion der Fläche der Krähenfüße ($p < 0,05$), bei 30 mg Equol auch der Tiefe. Equol hatte keinen Einfluss auf die hormonellen und gynäkologischen Sicherheitsparameter ([Oyama et al. 2012](#)).

Patriarca et al. (2013) untersuchten die Effekte von Estradiol und Genistein auf die Hyaluronsäurekonzentration der Haut bei Frauen in der Menopause. In dieser 24-wöchigen Studie wurden 30 postmenopausale Frauen doppelblind und randomisiert zwei Gruppen zugeordnet; eine Gruppe ($n = 15$) erhielt ein Gel mit 0,01 % Estradiol, die andere ein Gel mit 4 % Genistein ($n = 15$). Jeweils vor und nach Behandlung wurden Hautbiopsien untersucht. In beiden Gruppen erhöhte sich die Hyaluronsäuremenge in der Haut, unter Estradiol war der Effekt stärker ausgeprägt ([Patriarca et al. 2013](#)).

Tedeschi und Benvenuti (2012) verwendeten ein Vaginalgel mit Isoflavonen, Lactobacillus, Calendulaextrakt und Milchsäure zur Behandlung von Vaginaldystrophie in und nach den Wechseljahren. In der Studie wurden 103 Frauen über den Zeitraum von vier Wochen mit dem Gel sowie oralen Isoflavonen behandelt, 83 erhielten nur das orale Produkt. Mit der Kombination des Gels mit der oralen Zufuhr wurden die Symptome signifikant besser reduziert ([Tedeschi and Benvenuti 2012](#)).

Knochenstruktur

Atkinson et al. (2012) verglichen den Effekt von Soja auf die Knochendichte von US-amerikanischen Equolbildnern und nicht-Equolbildnern. 203 Frauen wurden drei Tage einer Sojadiät ausgesetzt. Es zeigte sich für beide Subgruppen kein Unterschied in der Knochendichte ([Atkinson et al. 2012](#)).

Garcia-Martin et al. (2012) analysierten die Effekte der Gabe eines mit Isoflavonen angereicherten Milchproduktes auf den Knochenstoffwechsel von 99 postmenopausalen spanischen Frauen. Die Daten stammten aus einer randomisierten, kontrollierten Doppelblindstudie, in der 48 Frauen zwölf Monate das Milchprodukt mit 50 mg Isoflavonen/Tag erhielten, während 51 Frauen die Kontrollgruppe darstellten. Wechseljahresbeschwerden und vor allem vasomotorische Symptome verbesserten sich signifikant ($p < 0,001$). In beide Gruppen verringerten sich Marker für Knochenabbau und verbesserten sich solche für Knochenaufbau, während die Knochendichte nur in der Isoflavongruppe positiv beeinflusst wurde ([Garcia-Martin et al. 2012](#)).

Tai et al. (2012) führten Knochendichtemessungen an 431 postmenopausalen Frauen durch, die zwei Jahre lang doppelblind entweder 300 mg Isoflavone (Aglykon-Form) pro Tag (172,5 mg Genistein und 127,5 mg Daidzein; $n = 217$) oder Placebo ($n = 214$) erhalten hatten. Alle Studienteilnehmer hatten darüber hinaus täglich 600 mg Calcium und 125 IE Vitamin D3 erhalten. Die Isoflavone hatten keinen Einfluss auf die Knochendichte von Oberschenkel und Lendenwirbel. Als Sicherheitsparameter wurden Mammographien sowie Endometriumsdickemessungen sowie Pap-Abstriche für die Vaginalzytologie durchgeführt. Eine Patientin der Isoflavongruppe brach die Untersuchung wegen des Auftretens von Juckreiz ab. Insgesamt war die Häufigkeit unerwünschter Effekte zwischen den Gruppen nicht unterschiedlich verteilt. In der Placebogruppe traten sechs schwerwiegende unerwünschte Effekte auf (ein akuter Herzinfarkt, eine Hirnblutung, eine ischaemische Attacke, eine Kopfverletzung und zwei Fälle von Dickdarmkrebs) ([Tai et al. 2012](#)).

Lappe et al. (2013) betrachteten in einer sechsmonatigen Doppelblindstudie den Effekt von synthetischem Genistein (30 mg/d) in Kombination mit Vitamin D3, Vitamin K1 und Omega-3-Fettsäuren auf die Knochenstruktur von 70 postmenopausalen Frauen. In der Verumgruppe ($n = 30$) blieb die Knochendichte des Oberschenkelknochens erhalten, während sie in der Placebogruppe abnahm ($n = 28$; $p = 0,007$). Hinsichtlich unerwünschter Effekte wurden keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt ([Lappe et al. 2013](#)).

Effekte auf Körpergewicht und Parameter des metabolischen Syndroms

Bakhtiary et al. (2012) verwendeten Sojanüsse für eine Untersuchung der Lipidprofile und Entzündungsmarker bei 75 älteren iranischen Frauen (60-70 Jahre) mit metabolischem Syndrom. Die Frauen wurden randomisiert entweder 35 g/Tag Sojanüssen, oder 35 g/Tag Sojaprotein oder einer Kontrollgruppe zugeordnet. Die Dauer der Studie betrug 12 Wochen. Unter Verzehr von Sojanüssen verbesserten sich signifikant die Spiegel von Gesamtcholesterin, LDL, VLDL und Apolipoproteinen ($p < 0,05$). Sojaprotein verbesserte diese Parameter auch signifikant, allerdings nicht so ausgeprägt. Bei HDL, Triglyceriden, Fibrinogen, C-relativem Protein und Blutdruck wurden keine signifikanten Effekte festgestellt ([Bakhtiary et al. 2012](#)).

Cai et al. (2012) verglichen Blutfettspiegel und Equolausscheidung bei 572 Probanden (362 Frauen). 25 % der Studienteilnehmer waren Equolbildner ($n = 143$). Equolbildung, insbesondere bei hoher Isoflavonzufuhr, ging einher mit geringeren Blutfettspiegeln und einem besseren Zustand der Carotis-Intima, während für nicht-Equolbildner keine statistische Signifikanz gesehen wurde ([Cai et al. 2012](#)).

Chan et al. (2012) untersuchten den Zusammenhang zwischen Isoflavonzufuhr und Schlaganfallrisiko. Dafür wurden 127 Patienten (69 % männlich) mit einer Vorgeschichte von Thrombosen und Schlaganfall 30 Monate lang beobachtet. Der Median der Isoflavonzufuhr (geschätzt aus der Auswertung der Ernährungsgewohnheiten) lag bei 6,9 mg/Tag (2,1-14,5 mg). Im Untersuchungszeitraum traten 10 Schlaganfälle und 12 schwere kardiovaskuläre Ereignisse auf. Höhere Isoflavonzufuhr korrelierte mit längeren ereignisfreien Intervallen und einem um 82 % reduzierten Schlaganfallrisiko (HR 0,18; 95 % CI: 0,03-0,95), und einer um 84 % geringeren Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse (HR 0,16; 95 % CI 0,03-0,84, $p = 0.030$) ([Chan et al. 2012](#)).

Dettmer et al. (2012) verglichen den Effekt von Sojaprotein und Kuhmilch auf die Expression von ICAM. In die Studie wurden prä- und hypertensive Männer ($n = 60$, 18-63 Jahre) und prämenopausale Frauen ($n = 8$, 20-48 Jahre) aufgenommen, und für die Dauer von 8 Wochen randomisiert einer von drei Gruppen zugeordnet: Kuhmilch 600 ml/Tag, Sojaproteingetränk mit 30 mg Isoflavonen/Tag, oder Sojamilch mit 90 mg Isoflavonen/Tag. Die Studie fand keinen Einfluss auf zelluläre Adhäsionsmoleküle ([Dettmer et al. 2012](#)).

Erba et al. (2012) prüften, ob Sojaisoflavone einen Schutz vor oxidativem Stress bieten. Neun postmenopausale Frauen und 13 junge Frauen wurden dafür 14 Monate mit einem Sojasupplement mit 80 mg Isoflavonen/Tag versorgt. Dabei zeigte sich eine inverse Korrelation zwischen DNA-Schäden und Isoflavonblutspiegeln ($p < 0,01$). Die Autoren führen daher die bekannten Schutzeffekte vor kardiovaskulären Erkrankungen zum Teil auf die antioxidativen Effekte der Isoflavone zurück ([Erba et al. 2012](#)).

Keshavarz et al. (2012) führten eine randomisierte klinische Studie im Cross-over-Design durch. 24 übergewichtige Frauen erhielten über vier Wochen entweder Soja- und Kuhmilch oder nur Kuhmilch. In der Sojaphase verringerte sich der Hüftumfang um $-3,79 \pm 0,51$ %, gegenüber $-1,78 \pm 0,55$ %. Bei Blutdruck, Körpergewicht, Leberenzymen und Blutzuckerparametern zeigte sich kein signifikanter Unterschied, was ggf. mit der relativ kurzen Studiendauer in Zusammenhang steht ([Keshavarz et al. 2012](#)).

Kwak et al. (2012) supplementierten randomisiert Sojaprotein im Vergleich zu Placebo an 80 adipöse Studienteilnehmer. 64 Probanden beendeten die Studie regulär. Nach sechs Wochen zeigten sich in der Sojagruppe ($n = 35$), nicht aber in der Placebogruppe ($n = 29$) signifikante Abnahmen von Körpergewicht ($p = 0,003$) und BMI ($p = 0,004$) sowie Körperfettanteil ($p = 0,038$). Diese Effekte zeigten sich auch nach 12 Wochen. Auch die Leptin- und Nüchterninsulinspiegel sanken unter Soja ([Kwak et al. 2012](#)).

Liu et al. (2012) führten eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie an 180 postmenopausalen chinesischen Frauen mit unbehandeltem Prädiabetes oder Frühstufen des Diabetes durch. Getestet wurde die Zufuhr von 15 g Sojaprotein mit 100 mg Isoflavonen gegen 100 mg isolierte Isoflavone und gegen Milchprotein als Placebo. Nach sechs Monaten zeigte sich kein Gruppenunterschied für Cholesterinwerte, CRP und das kardiovaskuläre Risiko ([Liu et al. 2012b](#)).

Lobato et al. (2012) verabreichten Isoflavone in Form eines Müsliriegels mit Sojaprotein (100 mg Isoflavone pro 100 g Müsliriegel). Über die Dauer von 45 Tagen an 22 dyslipaemische Probanden verabreicht, wurde eine Senkung der Triglyceride um 20 % und ein Anstieg von HDL um 8 % beobachtet ([Lobato et al. 2012](#)).

Simao et al. (2012) untersuchten die Effekte von Fischöl und Soja auf Entzündungsmarker und die Endothelfunktion bei Frauen mit metabolischem Syndrom. Die Studie hatte eine Dauer von 90 Tagen pro Arm und war im Cross-over-Design angelegt. 65 Frauen im Durchschnittsalter von $47,9 \pm 9,98$ Jahren hielten entweder ihre normale Ernährung bei (Kontrollgruppe), oder die normale Ernährung ergänzt um 29 g Sojabohnen, oder die normale Ernährung ergänzt um 3 g/d Fischöl, oder ergänzt um Sojabohnen und Fischöl. In der Gruppe mit der Kombination zeigte sich eine signifikante Abnahme des systolischen Blutdrucks ($p < 0,05$), während in allen anderen Gruppen der diastolische Blutdruck sank. Unter Soja und Fischöl stiegen die Adiponectin- und NO-Werte an, was als Vorteil beim metabolischen Syndrom gewertet wird ([Simao et al. 2012](#)).

Wofford et al. (2012) prüften die Effekte von Soja- und Milchprotein auf die Blutfette von 352 US-amerikanischen Probanden mit Hypercholesterinämie. Als Placebo dienten Kohlenhydrate. Die Studie war als randomisierte doppelblinde, dreifache Cross-Over-Studie angelegt. Jeder Studienarm hatte eine Dauer von acht Wochen, mit einer dreiwöchigen Auswaschphase zwischen den Studienarmen. Im Vergleich zu Placebo zeigte sich unter Sojaprotein, nicht aber unter Milchprotein eine deutliche Verringerung von Gesamtcholesterin

sowie eine Verbesserung des Verhältnisses von Gesamtcholesterin und HDL (jeweils $p = 0.03$) ([Wofford et al. 2012](#)).

Wong et al. (2012) untersuchten in Kanada den Zusammenhang zwischen Equolstatus und Blutfetten. 85 Probanden (43 Frauen) mit erhöhten Cholesterinwerten erhielten einen Monat lang Diäten mit unterschiedlichen Isoflavongehalten: Sojanahrung mit hoher (73 mg/d) oder niedriger (10 mg/d) Isoflavonzufuhr, Sojanahrung mit Präbiotika zur Verbesserung der intestinalen Fermentation, oder Sojanahrung bei niedriger Kohlenhydratzufuhr. Unter den Probanden wurden 30 Equolbildner identifiziert, wobei hinsichtlich der Blutfette zwar eine Verringerung der Blutfette, aber kein Unterschied zwischen Equolbildnern und Nicht-Equolbildnern beobachtet wurde – beide Gruppen profitierten gleichermaßen. Lediglich bei den HDL-Werten zeigte sich ein Vorteil von Equolbildnern ([Wong et al. 2012a](#)).

Wong et al. (2012) ordneten 24 menopausale Frauen zwei Gruppen mit jeweils 12 Frauen zu. Diese erhielten über den Zeitraum von sechs Wochen täglich 80 mg Isoflavone in Form eines Sojakeimlingextraktes oder Placebo. Gemessen wurde der Effekt auf den NO-Stoffwechsel und den Blutdruck. Es wurden keine Effekte der Isoflavone auf Blutdruck oder NO-Stoffwechsel gefunden ([Wong et al. 2012b](#)).

Wu et al. (2012) stellten fest, dass ein höherer Verzehr von Sojanahrung bei chinesischen Frauen mit geringeren zirkulierenden Spiegeln von IL-6 und TNF- einhergeht. Gemessen wurde dies in einer Querschnittsstudie an 1005 Frauen mittleren Alters, bei denen der Sojaverzehr mittels Lebensmittelfragebogen festgestellt wurde ([Wu et al. 2012a](#)).

Zhang et al. (2012) korrelierten in zwei chinesischen Kohortenstudien die Ausscheidung von Isoflavonen (Daidzein, Genistein, Glycytein, Equol und Metaboliten) im Urin mit dem Risiko von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. 377 Fälle wurden mit 753 erkrankungsfreien Kontrollen verglichen. Während die Gesamtausscheidung keine klare Beziehung zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und Isoflavonausscheidung zeigte, wurde für Equol bei Frauen eine umgekehrte Assoziation gezeigt: je höher die Equol-Ausscheidung, desto niedriger das Herz-Kreislauf-Risiko (OR: 1 für die erste Quartile und 0,61 (95 % CI 0,32 – 1,15), 0,51 (9 % CI 0,26 – 0,98) und 0,46 (95 % CI 0,24 – 0,89) für die 2. bis 4. Quartile; $p = 0,02$) ([Zhang et al. 2012](#)).

Barsalani et al. (2013) betrachteten den ergänzenden Einfluss von Isoflavonen auf Parameter der Fettleber bei 54 übergewichtigen postmenopausalen Frauen (BMI 28-40), die bereits körperlicher Bewegung unterworfen wurden. Getestet wurde doppelblind gegen Placebo ($n = 28$). Nach sechs Monaten zeigte sich in der Isoflavongruppe eine signifikant stärkere Verbesserung des Fettleberindex (29 versus 16 %, $p < 0,01$). Andere Leberparameter wurden nicht signifikant anders beeinflusst als mit Training allein ([Barsalani et al. 2013](#)).

Liu et al. (2013) hatten die Messung von Blutdruck und endothelialen Zytokinen im Blick, mit der Fragestellung, ob isoflavonhaltiges Sojaprotein oder isolierte Isoflavone Blutdruck

und Zytokine senken können. Die randomisierte und placebokontrollierte Doppelblindstudie schloss 180 chinesische postmenopausale Frauen mit leichter Hyperglykaemie ein. Die Teilnehmerinnen wurden randomisiert entweder 15 g Sojaprotein/Tag, 15 g Milchprotein mit 100 mg Isoflavonen, oder 15 g Milchprotein ohne Isoflavone zugeordnet. Die Expositionsdauer betrug 6 Monate. Es wurde kein Effekt auf den Blutdruck und die Zytokinpiegel gefunden. Eine Subgruppenanalyse von 130 hypertensiven Frauen verdeutlichte aber, dass Sojaprotein und die Isoflavone den systolischen Blutdruck senkten (-4,25 %, 95 % CI -7,9 bis -0,6 %, $p = 0,02$), ebenso ICAM-1 (-22,6 %, 95 % CI -42,8 bis -2,3 %, $p = 0,02$) ([Liu et al. 2013](#)).

Rebholz et al. (2013) führten Messungen von Entzündungsmarkern und Parametern der endothelialen Dysfunktion durch. In dieser randomisierten, doppelblinden dreifach-Cross-Over Studie wurden drei Gruppen Erwachsener (USA) mit jeweils 8 Wochen Studiendauer gebildet: eine Gruppe erhielt 40 g Sojaprotein mit 89,3 mg Isoflavonen/Tag, die zweite Gruppe 40 g Milchprotein, die dritte 40 g Kohlenhydrate als Placebo. Unter Soja wurden signifikante Effekte hinsichtlich einer Reduktion von Plasma-E-Selectin im Vergleich zu Milchprotein und von Leptin im Vergleich zu Placebo gefunden ([Rebholz et al. 2013](#)).

Usui et al. (2013) supplementierten natürliches S-Equol (10 mg) über 12 Wochen zur Untersuchung metabolischer Parameter im Zusammenhang mit Übergewicht ($BMI > 25$) und metabolischem Syndrom bei 54 Japanern. Die Arbeit war als doppelblinde, placebokontrollierte Parallelgruppenstudie im Cross-Over-Design angelegt und hatte keine Wash-out Phase zwischen den Studienarmen. 67 % der Teilnehmer waren keine Equolbildner. Im Vergleich zu Placebo führte die Gabe von Equol zu einer Senkung von HbA_{1c} und LDL-Spiegeln sowie des CAVI-Scores, insbesondere bei weiblichen nicht-Equol-Bildnern ([Usui et al. 2013](#)).

Effekte auf den Blutzuckerhaushalt

Curtis et al. (2012) bewerteten den Effekt einer Kombination von Flavonoiden (850 mg Flavanole) und Isoflavonen (100 mg als Aglyka) auf das kardiovaskuläre Risiko von postmenopausalen Frauen mit Typ-2-Diabetes unter antihyperglykämischer Therapie. Bei der Studie handelte es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte Studie im Parallellgruppendedesign. 93 Patienten beendeten die Studie regulär. Im Vergleich zu Placebo führte das Studienpräparat zu einer signifikanten Verringerung der Insulinresistenz (HOMA-IR; -0,3 0,2, $p = 0,004$). Es wurden auch signifikante Senkungen von Gesamtcholesterin und LDL beobachtet, aber kein Effekt auf Blutdruck und HbA_{1c} . 21 % der Teilnehmer schieden vorzeitig aus der Studie aus, im Wesentlichen aus Geschmacksgründen. Unerwünschte Effekte oder Probleme mit der Anwendungssicherheit traten nicht auf ([Curtis et al. 2012](#)).

Miraghajani et al. (2012) fanden keinen Einfluss von Sojamilch versus Kuhmilch auf Parameter der Entzündung und Blutgerinnung bei 25 Typ-2-Diabetikern mit diabetischer Nephropathie. Die Studie war im Cross-Over-Design angelegt, mit vier Wochen pro Arm und zwei Wochen Auswaschphase. Sojamilchverzehr führte zu einer signifikanten Senkung des Spiegels von D-Dimer (-3,77 versus +16,13 %, $p < 0,05$), hatte aber keinen Einfluss auf TNF-, IL-6, MDA und CRP ([Miraghajani et al. 2012](#)).

Mueller et al. (2012) betrachteten den Zusammenhang zwischen Isoflavonzufuhr und der Inzidenz vom Typ-2-Diabetes. Die Datenbasis stammte aus der Singapore Chinese Health Study mit 43.176 chinesischen Männern und Frauen, die zu Beginn der Studie gesund waren und über die Zeitdauer von sechs bis elf Jahren beobachtet wurden. Während dieser Beobachtungszeit von durchschnittlich 5,7 Jahren entwickelten 2.252 der Studienteilnehmer Typ-2-Diabetes. Dabei zeigte sich eine inverse Korrelation mit der Isoflavonzufuhr und eine 28%ige Senkung des Diabetesrisikos bei Verzehr ungesüßter Sojaprodukte ([Mueller et al. 2012](#)).

Kognitive Effekte

Greendale et al. (2012) fand in einer longitudinalen Studie keinen klaren Zusammenhang zwischen der Einnahme von Isoflavonen und einer Verbesserung kognitiver Fähigkeiten. Untersucht wurde eine Kohorte menopausaler Frauen (Afroamerikaner, Kaukasier, Chinesen und Japaner), wobei die Frauen asiatischer Herkunft eine 25fach höhere Zufuhr an Isoflavonen aufwiesen als die Afroamerikaner und Kaukasier ([Greendale et al. 2012](#)).

Henderson et al. (2012) fand bei gesunden, postmenopausalen Frauen ebenfalls keinen globalen Effekt einer erhöhten Isoflavonzufuhr auf die kognitiven Fähigkeiten, dafür aber Belege für eine Verbesserung des visuellen Gedächtnisses. In die Doppelblindstudie wurden 350 Frauen im Alter von 45 bis 92 Jahren eingeschlossen, und erhielten randomisiert über die Dauer von 2,5 Jahren entweder Sojaprotein mit 91 mg Isoflavonaglyka/Tag (52 mg Genistein, 36 mg Daidzein und 3 mg Glycitein) oder Milchprotein als Placebo ([Henderson et al. 2012](#)).

Soja, Isoflavone und Schilddrüsenfunktion

Sosvorova et al. (2012) bestimmten Metaboliten von Daidzein und Genistein im Urin von Frauen, die über die Dauer von drei Monaten Isoflavone supplementiert hatten. Gemessen wurden auch Steroidspiegel und Schilddrüsenhormone. Steroid- und Schilddrüsenhormonspiegel waren nicht signifikant verändert – aus diesem Grund ist bei ausreichendem Iodspiegel auch kein negativer Einfluss von Isoflavonen auf die Schilddrüse zu erwarten ([Sosvorova et al. 2012](#)).

Soja, Isoflavone und Krebs

Das aus artifiziellen Tiermodellen abgeleitete hypothetische Risiko estrogenähnlicher Effekte von Isoflavonen an hormonsensitiven Geweben wie Brust und Uterus konnten in keiner klinischen Untersuchung bestätigt werden. Im Gegenteil weisen die im Untersuchungszeitraum veröffentlichten Studien wieder auf einen Schutz vor hormonabhängigen Tumoren hin.

Im Zeitraum zwischen 2012 und April 2013 erschienen verschiedene Arbeiten, die sich klinisch mit der Fragestellung von Soja/Isoflavonen und dem Brustkrebsrisiko befassten. Diese Arbeiten bestätigten die Sicherheit bzw. das Fehlen eines gesteigerten Risikos für Brustkrebs und das Fehlen eines Risikos bei Frauen mit Brustkrebs.

Effekte auf den Estrogenmetabolismus

Maskarinec et al. (2012) führten in zwei Interventionsstudien mit prämenopausalen Frauen Urinproben Messungen von Estrogenmetaboliten durch. Eine Studie „Breast, Estrogens and Nutrition – BEAN-1; n = 188) war eine randomisierte Studie mit einer Dauer von zwei Jahren, während es sich bei BEAN-2 (n = 79) um eine Cross-Over-Studie mit 13 Monaten Dauer handelte. In beiden Studien war die hohe Zufuhr als zwei Portionen Soja pro Tag definiert, die niedrige mit drei Portionen pro Woche. Für BEAN-1 ergab sich kein Effekt von Soja auf die Estrogenmetabolite. Das Verhältnis von 2:16 -Hydroxy-E₁ ging in der Interventionsgruppe von 6,2 auf 5,2 zurück, in der Kontrollgruppe dagegen von 6,8 auf 7,2 (p < 0,63). Dies wurde in der BEAN-2-Studie nicht beobachtet, es fand sich dagegen eine signifikante Senkung von 4-Hydroxy-E₁ ([Maskarinec et al. 2012](#)). Diese Ergebnisse sind als positiv für die Anwendungssicherheit von Isoflavonen zu werten.

Morimoto et al. (2012) untersuchten den Effekt von Sojanahrung auf das Verhältnis von 2:16 -OH E₁ in einer randomisierten Studie im Cross-Over-Design. Prämenopausale Frauen wurden nach dem Equolbildungsstatus stratifiziert. Eine Gruppe ernährte sich mit zwei Sojaportionen pro Tag, die andere Gruppe mit weniger als drei Portionen pro Woche. Nach sechs Monaten standen 82 Frauen für die Bewertung der Estrogenmetaboliten zur Verfügung. In der Gruppe mit hohem Sojakonsum sank die Menge an 16 -E₁ nicht-signifikant (p = 0,21), was aber dennoch zu einer signifikanten Verschiebung des 2:16 -Verhältnisses zugunsten von 2-Hydroxy-E₁ führte (p = 0,05). Zwischen Equolbildnern und nicht-Equolbildnern bestand kein Unterschied ([Morimoto et al. 2012](#)).

Sapbamrer et al. (2013) untersuchten den Effekt einer 6monatigen Supplementierung der Ernährung mit traditionell fermentierten Sojabohnen auf BMI, Fortpflanzungshormone, Blutfette und Glucose von thailändischen postmenopausalen Frauen. Es nahmen 60 Frauen an der Studie teil, 31 in der Soja-Gruppe und 29 in der Kontrollgruppe. Es wurden täglich ca. 60 mg Isoflavone mit fermentierten Sojabohnen aufgenommen. Die Ergebnisse zeigen, dass die Ergänzung der Ernährung mit fermentierten Sojabohnen einen günstigen Effekt auf die

Progesteron- und Cholesterin-Werte ausübte. Die Blutwerte von Estradiol, Glucose und Triglyceriden wurden nicht beeinflusst. Im Gegensatz dazu wurden in der Kontrollgruppe eine Abnahme von Estradiol und eine Zunahme von Glucose festgestellt. Die Ergebnisse sprechen für einen positiven Effekt von fermentierten Sojabohnen auf die Fortpflanzungshormone und Cholesterin.

Proliferation von Brust und Uterus

Colacurci et al. (2013) betrachteten die Sicherheit von Supplementen mit Sojaisoflavonen hinsichtlich der Proliferation von Endometrium und Brustgewebe, sowie der Leberfunktion. 130 postmenopausale Frauen wurden randomisiert einem Produkt mit Sojaextrakt (60 mg Isoflavone) und Lactobacillus als Probiotikum (n = 65), oder Calcium + Vitamin D3 (n = 65) zugeordnet. Als Sicherheitsparameter wurden zu Beginn der Supplementation und nach einem Jahr die Endometriumsdicke, Brustgewebsdichte und die Leberwerte bestimmt. Zudem wurden die Wechseljahresbeschwerden nach Häufigkeit und Schweregrad der vasomotorischen Beschwerden erfasst, mit vierteljährlichen Visiten. Hinsichtlich der Sicherheitsparameter zeigte sich kein Hinweis auf Unterschiede zwischen den Gruppen, dagegen verbesserten sich unter den Isoflavonen Häufigkeit und Schweregrad der vasomotorischen Beschwerden progressiv und signifikant ([Colacurci et al. 2013](#)).

Delmanto et al. (2013) untersuchten die Effekte von Isoflavonen auf die Brustgewebsdichte postmenopausaler Frauen. In einer randomisierten, placebokontrollierten, doppelblinden Studie erhielten 80 US-amerikanische Frauen mit vasomotorischen Symptomen entweder 100 mg Isoflavone/Tag (n = 40) oder Placebo (n = 40). Die Studiendauer betrug 10 Monate. 32 Frauen in der Isoflavongruppe und 34 Frauen in der Placebogruppe beendeten die Studie regulär. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Brustgewebsdichte (mammographisch und per Ultraschall), Isoflavone hatten damit keinen negativen Einfluss auf die Brustgewebsdichte ([Delmanto et al. 2013](#)).

Brustkrebs

Kang et al. (2012) fragten in einer prospektiven Studie nach den Einfluss von Sojaernährung auf das Brustkrebsrisiko. In die Studie wurden 256 Patientinnen mit diagnostiziertem Brustkrebs aufgenommen und über den Zeitraum von mindestens fünf Jahren beobachtet. Die mittlere Isoflavon- und Sojaproteinzufuhr betrug $18,3 \pm 9,5$ mg/Tag bzw. $8,4 \pm 5,6$ g/Tag. Hohe Isoflavonzufuhr war mit einem reduzierten Sterberisiko an Brustkrebs verbunden (OR = 0,25, 95 % CI = 0,09-0,54). Hohe Isoflavonzufuhr (> 35 mg/Tag) korrelierte auch ganz allgemein mit einem verringerten Risiko, an Brustkrebs zu erkranken ([Kang et al. 2012](#)).

Nechuta et al. (2012) führten ebenfalls eine prospektive Untersuchung von Sojaverzehr und der Prognose bei Brustkrebs durch. Die Analyse schloss 9.514 US-amerikanische und chinesische Brustkrebsfälle ein. Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 7,4 Jahren identifizierten die Autoren 1.171 Todesfälle, darunter 881 wegen Brustkrebs, und 1.348

Rückfälle. Trotz der großen Unterschiede in der Isoflavonzufuhr in den USA und in China war in beiden Ländern die Isoflavonzufuhr invers mit dem erneuten Auftreten von Brustkrebs verbunden. Die Zufuhr von mindestens 10 mg Isoflavonen täglich war mit einem nichtsignifikanten Rückgang des Sterberisikos an Brustkrebs verbunden (HR: 0,83; 95 % CI: 0,64-1,07), ebenso mit einem signifikant erniedrigten Risiko eines Rückfalls (HR: 0,75; 95 % CI: 0,61, 0,92) ([Nechuta et al. 2012](#)).

Woo et al. (2012) verglichen die Effekte von Soja und Isoflavonen auf das Wiederauftreten von Brustkrebs mit dem Rezeptorstatus der Frauen, insbesondere dem Status des Rezeptors für den epidermalen Wachstumsfaktor (HER-2). Untersucht wurden 339 koreanische Frauen. 25 dieser Frauen erlitten einen Rückfall von Brustkrebs, davon waren 187 HER-2-negativ. Gemüseverzehr (hauptsächlich Soja) reduzierte das Risiko eines Rückfalls bei HER-2-negativen Frauen (HR: 0,27, 95 % CI: 0,13-0,57, $p < 0,01$), dagegen wurde in den acht HER-2-positiven Frauen der umgekehrte Trend festgestellt (nicht signifikant). Bezogen auf die Isoflavone zeigte sich bei den HER-2-negativen Frauen eine klare Risikoreduktion (HR: 0,23, 95 % CI: 0,06-0,89; $p = 0,01$) ([Woo et al. 2012](#)). Der Befund für Gemüse und HER-2-positive Frauen ist kritisch zu hinterfragen, weil er nur auf der Basis von acht Patientinnen zustande gekommen ist.

Zaineddin (2012) evaluierten den Zusammenhang zwischen Brustkrebsrisiko und (unter anderem) Isoflavonen mittels Daten aus Fallkontrollstudien mit deutschen postmenopausalen Frauen. Ernährungsdaten wurden von 2884 Fällen und von 5509 Kontrollen zusammengetragen. Soja-reiche Ernährung war im Vergleich zu Soja-freier Ernährung mit einer signifikanten Reduktion des Brustkrebsrisikos verbunden (OR = 0,83, 95 % CI = 0,70-0,97). Der Estrogenrezeptorstatus hatte keinen Einfluss auf dieses Ergebnis ([Zaineddin et al. 2012](#)).

Boucher et al. (2013) untersuchten ebenfalls das Brustkrebsrisiko im Zusammenhang mit der Isoflavonzufuhr. Die Fallkontrollstudie beinhaltete 3.101 kanadische Brustkrebspatientinnen und 3.471 Kontrollen. Isoflavonsupplemente waren mit einer Reduktion des Brustkrebsrisikos assoziiert, insbesondere bei längerer Anwendung (> 5 Jahre: (OR = 0,75; 95 % CI: 0,60, 0,94; $n = 325$ Anwender; $p = 0,01$) und bei Zufuhr höherer Mengen. Die Risikoreduktion wurde vor allem bei postmenopausalem Brustkrebs beobachtet, und war auch hier wieder ausgeprägter, je länger die Supplemente genommen wurden (> 5 Jahre: OR = 0,47; 95 % CI: 0,27, 0,81; $n = 60$ Anwender; $p = 0,03$). Supplemente mit 0,025 mg und weniger Isoflavonen wurden in dieser Studie als niedrige Dosis betrachtet, solche mit mindestens 0,676 mg als hohe Dosis ([Boucher et al. 2013](#)). Im Vergleich zu asiatischen Zufuhrwerten von 25-50 mg/Tag sind diese Dosen als extrem niedrig zu betrachten ([Messina et al. 2006](#)). Umso mehr erstaunt es, dass selbst derart niedrige Dosen bereits mit einer Verringerung des Brustkrebsrisikos einhergingen.

Endometriumkrebs

Ollberding et al. (2012) analysierten die Ernährungsdaten von 46.027 postmenopausalen Frauen. 489 dieser Frauen wurde im Verlauf von durchschnittlich 13,6 Jahren eine Diagnose von Endometriumkrebs gestellt. Die Analyse ergab, dass eine höhere Isoflavonzufuhr mit einem geringeren Krebsrisiko einherging ([Ollberding et al. 2012](#)).

- Atkinson C, Newton KM, Yong M, Stanczyk FZ, Westerlind KC, Li L and Lampe JW (2012). "Daidzein-metabolizing phenotypes in relation to bone density and body composition among premenopausal women in the United States." *Metabolism* **61**(12): 1678-1682.
- Bakhtiary A, Yassin Z, Hanachi P, Rahmat A, Ahmad Z and Jalali F (2012). "Effects of soy on metabolic biomarkers of cardiovascular disease in elderly women with metabolic syndrome." *Arch Iran Med* **15**(8): 462-468.
- Barsalani R, Riesco E, Lavoie JM and Dionne IJ (2013). "Effect of exercise training and isoflavones on hepatic steatosis in overweight postmenopausal women." *Climacteric* **16**(1): 88-95.
- Boucher BA, Cotterchio M, Anderson LN, Kreiger N, Kirsh VA and Thompson LU (2013). "Use of isoflavone supplements is associated with reduced postmenopausal breast cancer risk." *Int J Cancer* **132**(6): 1439-1450.
- Cai Y, Guo K, Chen C, Wang P, Zhang B, Zhou Q, Mei F and Su Y (2012). "Soya isoflavone consumption in relation to carotid intima-media thickness in Chinese equol excretors aged 40-65 years." *Br J Nutr* **108**(9): 1698-1704.
- Cederroth CR, Zimmermann C and Nef S (2012). "Soy, phytoestrogens and their impact on reproductive health." *Mol Cell Endocrinol* **355**(2): 192-200.
- Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Siu CW, Chan HT, Li SW, Tam S, Lam TH, Lau CP and Tse HF (2012). "Prospective observational study of isoflavone and the risk of stroke recurrence: Potential clinical implications beyond vascular function." *Journal of Nutrition, Health and Aging* **16**(4): 383-388.
- Cianci A, Cicero AFG, Colacurci N, Matarazzo MG and De Leo V (2012). "Activity of isoflavones and berberine on vasomotor symptoms and lipid profile in menopausal women." *Gynecological Endocrinology* **28**(9): 699-702.
- Ciotta L, Stracquadanio M, Pagano I, Ando A, Valenti O and Roccasalva LS (2012). "Clinical effects of treatment with phytoestrogens in postmenopausal women." *Minerva Ginecologica* **64**(1): 15-22.
- Colacurci N, De Franciscis P, Atlante M, Mancino P, Monti M, Volpini G and Benvenuti C (2013). "Endometrial, breast and liver safety of soy isoflavones plus *Lactobacillus sporogenes* in post-menopausal women." *Gynecological Endocrinology* **29**(3): 209-212.
- Curtis PJ, Dhataria K, Sampson M, Kroon PA, Potter J and Cassidy A (2012). "Chronic ingestion of flavan-3-ols and isoflavones improves insulin sensitivity and lipoprotein status and attenuates estimated 10-year CVD risk in medicated postmenopausal women with type 2 diabetes: A 1-year, double-blind, randomized, controlled trial." *Diabetes Care* **35**(2): 226-232.
- Delmanto A, Nahas-Neto J, Traiman P, Uemura G, Pessoa EC and Nahas EA (2013). "Effects of soy isoflavones on mammographic density and breast parenchyma in postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial." *Menopause*.
- Dettmer M, Lee Alekel D, Lasrado JA, Messina M, Carriquiry A, Heiberger K, Stewart JW and Franke W (2012). "The Effect of soy protein beverages on serum cell adhesion

- molecule concentrations in prehypertensive/ stage 1 hypertensive individuals." Journal of the American College of Nutrition **31**(2): 100-110.
- Eden JA (2012). "Phytoestrogens for menopausal symptoms: a review." Maturitas **72**(2): 157-159.
- Erba D, Casiraghi MC, Martinez-Conesa C, Goi G and Massaccesi L (2012). "Isoflavone supplementation reduces DNA oxidative damage and increases O-(beta)-N-acetyl-d-glucosaminidase activity in healthy women." Nutrition Research **32**(4): 233-240.
- Garcia-Martin A, Quesada Charneco M, Alvarez Guisado A, Jimenez Moleon JJ, Fonolla Joya J and Munoz-Torres M (2012). "Effect of milk product with soy isoflavones on quality of life and bone metabolism in postmenopausal Spanish women: Randomized trial." Medicina Clinica **138**(2): 47-51.
- Greendale GA, Huang MH, Leung K, Crawford SL, Gold EB, Wight R, Waetjen E and Karlamangla AS (2012). "Dietary phytoestrogen intakes and cognitive function during the menopausal transition: results from the Study of Women's Health Across the Nation Phytoestrogen Study." Menopause **19**(8): 894-903.
- Hartman J, Strom A and Gustafsson JA (2012). "Current concepts and significance of estrogen receptor beta in prostate cancer." Steroids **77**(12): 1262-1266.
- Henderson VW, St John JA, Hodis HN, Kono N, McCleary CA, Franke AA and Mack WJ (2012). "Long-term soy isoflavone supplementation and cognition in women: a randomized, controlled trial." Neurology **78**(23): 1841-1848.
- Jenks BH, Iwashita S, Nakagawa Y, Ragland K, Lee J, Carson WH, Ueno T and Uchiyama S (2012). "A pilot study on the effects of S-equol compared to soy isoflavones on menopausal hot flash frequency." J Womens Health (Larchmt) **21**(6): 674-682.
- Kang HB, Zhang YF, Yang JD and Lu KL (2012). "Study on soy isoflavone consumption and risk of breast cancer and survival." Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP **13**(3): 995-998.
- Keshavarz SA, Nourieh Z, Attar MJH and Azadbakht L (2012). "Effect of soymilk consumption on waist circumference and cardiovascular risks among overweight and obese female adults." International Journal of Preventive Medicine **3**(11): 798-805.
- Kwak JH, Ahn CW, Park SH, Jung SU, Min BJ, Kim OY and Lee JH (2012). "Weight reduction effects of a black soy peptide supplement in overweight and obese subjects: double blind, randomized, controlled study." Food Funct **3**(10): 1019-1024.
- Lappe J, Kunz I, Bendik I, Prudence K, Weber P, Recker R and Heaney RP (2013). "Effect of a combination of genistein, polyunsaturated fatty acids and vitamins D3 and K1 on bone mineral density in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study." European Journal of Nutrition **52**(1): 203-215.
- Lipovac M, Chedraui P, Gruenhut C, Gocan A, Kurz C, Neuber B and Imhof M (2012). "The effect of red clover isoflavone supplementation over vasomotor and menopausal symptoms in postmenopausal women." Gynecological Endocrinology **28**(3): 203-207.
- Liu XX, Li SH, Chen JZ, Sun K, Wang XJ, Wang XG and Hui RT (2012a). "Effect of soy isoflavones on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials." Nutr Metab Cardiovasc Dis **22**(6): 463-470.
- Liu ZM, Ho SC, Chen YM and Ho YP (2012b). "The effects of isoflavones combined with soy protein on lipid profiles, C-reactive protein and cardiovascular risk among postmenopausal Chinese women." Nutr Metab Cardiovasc Dis **22**(9): 712-719.
- Liu ZM, Ho SC, Chen YM and Woo J (2013). "Effect of soy protein and isoflavones on blood pressure and endothelial cytokines: A 6-month randomized controlled trial among postmenopausal women." Journal of Hypertension **31**(2): 384-392.

- Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz F and Perez-Lopez FR (2012). "Soy isoflavones improve insulin sensitivity without changing serum leptin among postmenopausal women." Climacteric **15**(6): 611-620.
- Lobato LP, Iakmiu Camargo Pereira AE, Lazaretti MM, Barbosa DS, Carreira CM, Mandarin JMG and Grossmann MVE (2012). "Snack bars with high soy protein and isoflavone content for use in diets to control dyslipidaemia." International Journal of Food Sciences and Nutrition **63**(1): 49-58.
- Maskarinec G (2013). "The human mammary gland as a target for isoflavones: how does the relation vary in individuals with different ethnicity?" Planta Med **79**(7): 554-561.
- Maskarinec G, Morimoto Y, Heak S, Isaki M, Steinbrecher A, Custer L and Franke AA (2012). "Urinary estrogen metabolites in two soy trials with premenopausal women." European Journal of Clinical Nutrition **66**(9): 1044-1049.
- Messina M, Messina V and Jenkins DJ (2012). "Can breast cancer patients use soyfoods to help reduce risk of CHD?" Br J Nutr **108**(5): 810-819.
- Messina M, Nagata C and Wu AH (2006). "Estimated Asian adult soy protein and isoflavone intakes." Nutr Cancer **55**(1): 1-12.
- Miraghajani MS, Esmailzadeh A, Najafabadi MM, Mirlohi M and Azadbakht L (2012). "Soy milk consumption, inflammation, coagulation, and oxidative stress among type 2 diabetic patients with nephropathy." Diabetes Care **35**(10): 1981-1985.
- Morimoto Y, Conroy SM, Pagano IS, Isaki M, Franke AA, Nordt FJ and Maskarinec G (2012). "Urinary estrogen metabolites during a randomized soy trial." Nutrition and cancer **64**(2): 307-314.
- Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yu MC, Yuan JM and Pereira MA (2012). "Soy intake and risk of type 2 diabetes mellitus in Chinese Singaporeans: Soy intake and risk of type 2 diabetes." European Journal of Nutrition **51**(8): 1033-1040.
- Nechuta SJ, Caan BJ, Chen WY, Lu W, Chen Z, Kwan ML, Flatt SW, Zheng Y, Zheng W, Pierce JP and Shu XO (2012). "Soy food intake after diagnosis of breast cancer and survival: an in-depth analysis of combined evidence from cohort studies of US and Chinese women." Am J Clin Nutr **96**(1): 123-132.
- Ollberding NJ, Lim U, Wilkens LR, Setiawan VW, Shvetsov YB, Henderson BE, Kolonel LN and Goodman MT (2012). "Legume, soy, tofu, and isoflavone intake and endometrial cancer risk in postmenopausal women in the multiethnic cohort study." Journal of the National Cancer Institute **104**(1): 67-76.
- Oyama A, Ueno T, Uchiyama S, Aihara T, Miyake A, Kondo S and Matsunaga K (2012). "The effects of natural S-equol supplementation on skin aging in postmenopausal women: A pilot randomized placebo-controlled trial." Menopause **19**(2): 202-210.
- Patriarca MT, Barbosa De Moraes AR, Nader HB, Petri V, Martins JRM, Gomes RCT and Soares JM (2013). "Hyaluronic acid concentration in postmenopausal facial skin after topical estradiol and genistein treatment: A double-blind, randomized clinical trial of efficacy." Menopause **20**(3): 336-341.
- Rebholz CM, Reynolds K, Wofford MR, Chen J, Kelly TN, Mei H, Whelton PK and He J (2013). "Effect of soybean protein on novel cardiovascular disease risk factors: A randomized controlled trial." European Journal of Clinical Nutrition **67**(1): 58-63.
- Sapbamrer R, Visavarungroj N, Suttajit M. Effects of dietary traditional fermented soybean on reproductive hormones, lipids, and glucose among postmenopausal women in northern Thailand. Asia Pac J Clin Nutr. 2013;22(2):222-8.

- Sekhavat L and Firouzabadi RD (2012). "Effect of soya protein on symptoms of hot flash in menopausal women in Yazd, Iran." Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility **15**(6): 10-15.
- Simao AN, Lozovoy MA, Bahls LD, Morimoto HK, Simao TN, Matsuo T and Dichi I (2012). "Blood pressure decrease with ingestion of a soya product (kinako) or fish oil in women with the metabolic syndrome: role of adiponectin and nitric oxide." Br J Nutr **108**(8): 1435-1442.
- Sosvorova L, Miksatkova P, Bicikova M, Kanova N and Lapcik O (2012). "The presence of monoiodinated derivatives of daidzein and genistein in human urine and its effect on thyroid gland function." Food Chem Toxicol **50**(8): 2774-2779.
- Tai TY, Tsai KS, Tu ST, Wu JS, Chang CI, Chen CL, Shaw NS, Peng HY, Wang SY and Wu CH (2012). "The effect of soy isoflavone on bone mineral density in postmenopausal Taiwanese women with bone loss: a 2-year randomized double-blind placebo-controlled study." Osteoporos Int **23**(5): 1571-1580.
- Tedeschi C and Benvenuti C (2012). "Comparison of vaginal gel isoflavones versus no topical treatment in vaginal dystrophy: results of a preliminary prospective study." Gynecol Endocrinol **28**(8): 652-654.
- Tocco A, Falduzzi C, Lo Presti L, Bandiera S, Carpino D, Ferrauto C, Lioni F, Messina K, Oddo S, Sampugnaro E, Colizzi M and Cianci A (2012). "Benefits of soy isoflavones, vitamin K, vitamin D, calcium and magnesium on the climacteric and menopausal syndrome." Giornale Italiano di Ostetricia e Ginecologia **34**(2): 383-385.
- Usui T, Tochiya M, Sasaki Y, Muranaka K, Yamakage H, Himeno A, Shimatsu A, Inaguma A, Ueno T, Uchiyama S and Satoh-Asahara N (2013). "Effects of natural S-equol supplements on overweight or obesity and metabolic syndrome in the Japanese, based on sex and equol status." Clinical Endocrinology **78**(3): 365-372.
- Wofford MR, Rebholz CM, Reynolds K, Chen J, Chen CS, Myers L, Xu J, Jones DW, Whelton PK and He J (2012). "Effect of soy and milk protein supplementation on serum lipid levels: A randomized controlled trial." European Journal of Clinical Nutrition **66**(4): 419-425.
- Wong JMW, Kendall CWC, Marchie A, Liu Z, Vidgen E, Holmes C, Jackson CJ, Josse RG, Pencharz PB, Rao AV, Vuksan V, Singer W and Jenkins DJA (2012a). "Equol status and blood lipid profile in hyperlipidemia after consumption of diets containing soy foods." American Journal of Clinical Nutrition **95**(3): 564-571.
- Wong WW, Taylor AA, Smith EO, Barnes S and Hachey DL (2012b). "Effect of soy isoflavone supplementation on nitric oxide metabolism and blood pressure in menopausal women." Am J Clin Nutr **95**(6): 1487-1494.
- Woo HD, Park KS, Ro J and Kim J (2012). "Differential influence of dietary soy intake on the risk of breast cancer recurrence related to HER2 status." Nutrition and cancer **64**(2): 198-205.
- Wu SH, Shu XO, Chow WH, Xiang YB, Zhang X, Li HL, Cai Q, Ji BT, Cai H, Rothman N, Gao YT, Zheng W and Yang G (2012a). "Soy food intake and circulating levels of inflammatory markers in Chinese women." J Acad Nutr Diet **112**(7): 996-1004, 1004 e1001-1004.
- Xie Q, Chen ML, Qin Y, Zhang QY, Xu HX, Zhou Y, Mi MT and Zhu JD (2013). "Isoflavone consumption and risk of breast cancer: a dose-response meta-analysis of observational studies." Asia Pac J Clin Nutr **22**(1): 118-127.

- Yang TS, Wang SY, Yang YC, Su CH, Lee FK, Chen SC, Tseng CY, Jou HJ, Huang JP and Huang KE (2012). "Effects of standardized phytoestrogen on Taiwanese menopausal women." Taiwan J Obstet Gynecol **51**(2): 229-235.
- Ye YB, Wang ZL, Zhuo SY, Lu W, Liao HF, Verbruggen M, Fang S, Mai HY, Chen YM and Su YX (2012). "Soy germ isoflavones improve menopausal symptoms but have no effect on blood lipids in early postmenopausal Chinese women: a randomized placebo-controlled trial." Menopause **19**(7): 791-798.
- Zaineddin AK, Buck K, Vrieling A, Heinz J, Flesch-Janys D, Linseisen J and Chang-Claude J (2012). "The association between dietary lignans, phytoestrogen-rich foods, and fiber intake and postmenopausal breast cancer risk: a German case-control study." Nutr Cancer **64**(5): 652-665.
- Zhang X, Gao YT, Yang G, Li H, Cai Q, Xiang YB, Ji BT, Franke AA, Zheng W and Shu XO (2012). "Urinary isoflavonoids and risk of coronary heart disease." Int J Epidemiol **41**(5): 1367-1375.
- Zhang YB, Chen WH, Guo JJ, Fu ZH, Yi C, Zhang M and Na XL (2013). "Soy isoflavone supplementation could reduce body weight and improve glucose metabolism in non-Asian postmenopausal women-A meta-analysis." Nutrition **29**(1): 8-14.