

Neueste Erkenntnisse über Sicherheit und Effekte von Soja und Isoflavonen bei Frauen in den Wechseljahren

Anlässlich des **9. Internationalen Symposiums „Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment“**, das vom 16. bis 20. Oktober 2010 in Washington D.C. stattfand, wurden neueste Erkenntnisse zu Soja und Isoflavonen vorgestellt. Ein großer Teil der Arbeiten war dabei der Anwendungssicherheit und dem gesundheitlichen Nutzen bei Frauen in den Wechseljahren gewidmet, sowie dem Thema Soja und Brustkrebs. Die entsprechenden Vorträge sind in diesem Bericht zusammengefasst, mit dem wir über die neuesten wissenschaftlichen Entwicklungen informieren möchten. Die Darstellungen der Vortragsinhalte basieren auf den Referaten und spiegeln die Aussagen der Referenten wider, einschließlich der von den Referenten zitierten Quellen.

Hintergrund

Im Mai 2009 fand in Mailand ein Symposium zur Anwendungssicherheit von Isoflavonen statt. Auf diesem Kongress wurde die aktuelle Datenlage zur Frage des Zusammenhangs von Isoflavonen und der Proliferation hormonsensitiver Gewebe beleuchtet. Das Ergebnis des Symposiums war eine positive Beurteilung: es wurde belegt, dass die tierexperimentellen Befunde aus dem Modell der ovariectomierten und xenotransplantierten athymischen Nacktmaus nicht auf den Menschen übertragbar sind, und dass die Beobachtungen aus der bislang einzigen klinischen Arbeit mit Hinweis auf potenzielle Risiken am Uterus (Unfer et al. 2004) weder nachvollziehbar noch im Einklang mit der umfassenden klinischen Datenlage sind.

Seit diesem Symposium sind neue klinische Daten publiziert worden, welche zusätzliche Informationen zu den Fragen der hormonellen Sicherheit und des gesundheitlichen Nutzens der Isoflavone bieten. Die folgende Recherche deckt den Zeitraum 2009 bis 10. November 2010 ab. In allen einschlägigen Arbeiten wurde entweder das Fehlen eines Risikos der Proliferation hormonsensitiver Gewebe unter dem Einfluss von Isoflavonen belegt, oder für verschiedene Krebsarten die Reduktion des Erkrankungsrisikos nachgewiesen. Die Originaldaten sind damit insbesondere für die Situation der Frau in den Wechseljahren und die Frage der Anwendungssicherheit für Brust und Uterus durchweg positiv.

Aktuell publizierte Studien mit Relevanz für den Nutzen und das hormonelle Risiko bei postmenopausalen Frauen

Für die Frage des Nutzens und des Risikos der Isoflavonzufuhr bei Frauen in den Wechseljahren sind insbesondere die folgenden im Zeitraum Januar 2009 bis November 2010 publizierten Befunde relevant:

- In 8 Studien an insgesamt 2247 postmenopausalen Frauen wurden Effekte auf vasomotorische Symptome gemessen. Die Supplemente umfassten Sojaextrakte mit 24-120 mg Isoflavonen (Cancelo Hidalgo und Castelo 2010; Carmignani et al. 2010; Chedraui et al. 2010; Ferrari 2009; Li et al. 2010b) sowie 10-30 mg isoliertes Equol (Aso 2010b; Ishiwata et al. 2009) und 45 mg isoliertes Genistein (Battaglia et al. 2009). Es wurden keine hormonellen Effekte an Brust oder Uterus beobachtet. Die Isoflavonzufuhr hatte keinen Einfluss auf die Spiegel der Sexualhormone.
- Eine Studie zeigte keinen Einfluss einer isoflavonreichen Ernährung auf vasomotorischen Beschwerden von 4842 chinesische Brustkrebspatientinnen, deren Symptome durch die Medikation ausgelöst wurden (Dorjgochoo et al. 2010). Das Ausbleiben eines Effektes auf chemisch induzierte Hitzewallungen ist aber nicht auf den Effekt der Isoflavone gegen natürliche Hitzewallungen übertragbar. Zudem wurde auch in dieser Studie kein unerwünschter hormoneller Effekt beobachtet.
- Neben der positiven Beeinflussung von Hitzewallungen geht die Zufuhr von Isoflavonen mit weiteren Nutzeffekten für die Frau in den Wechseljahren einher:
 - Isoflavone (100 mg als Extrakt) verbessern die Hautstruktur (Accorsi-Neto et al. 2009)
 - Isoflavone (80-100 mg/Tag) verbessern kognitive Funktionen (Gleason et al. 2009; Santos-Galduroz et al. 2010)
 - Mit der Dosis von 80 mg Isoflavonen/Tag werden wechseljahresbedingte Schlafstörungen verbessert (Hachul et al. 2010)

Die Studiendauer dieser Arbeiten betrug bis zu sechs Monate. In keinem Fall wurden Hinweise auf hormonelle Risiken beobachtet.

- Effekte auf Parameter der Herz-Kreislauf-Gesundheit wurden in Metaanalysen bestätigt.
 - Isoflavone haben einen günstigen Einfluss auf das Kapillarendothel (Beavers et al. 2010; Li et al. 2010a)
 - Mit isoflavonhaltigem Sojaprotein lässt sich eine Senkung von LDL erreichen (Jenkins et al. 2010)

- Hohe Sojazufluhr korreliert mit einem geringeren Schlaganfallrisiko einher (Liang et al. 2009)
- Tageszufuhrmengen von 25-375 mg Isoflavonen senken moderat den systolischen Blutdruck (Taku et al. 2010a)

Spezifisch in den jüngsten klinischen Studien erneut nachgewiesen wurde ein moderater blutfettsenkender Effekt der Isoflavone bzw. von isoflavonhaltigem Sojaprotein (Borodin et al. 2009; Campbell et al. 2010; Tabibi et al. 2010; Wong et al. 2010). Isoflavone einschließlich isoliertem Genistein verbessern auch Biomarker für die Entstehung von Arteriosklerose und Schlaganfall (Brandao et al. 2009; Imani et al. 2009; Marini et al. 2010). Isoflavonexposition (80-100 mg/Tag) geht ferner mit einer besseren Kontrolle des Körpergewichtes einher (Liu et al. 2010; Llana et al. 2010; Riesco et al. 2010).

Die Anwendungsdauer in diesen Studien betrug bis zu drei Jahren, die Isoflavonexposition bis zu 100 mg/Tag. Es wurden in keinem Fall unerwünschte hormonelle Effekte beschrieben.

- Studien mit einer Dauer von bis zu drei Jahren und Supplementierung von Isoflavonen in verschiedenen Formen wie Extrakte mit Isoflavonen (Alekel et al. 2010; Ishimi 2010; Wong et al. 2009) oder isoliertes Genistein (Atteritano et al. 2009) in Tagesdosen von 45-120 mg zeigten bescheiden positive Effekte auf den Knochenstoffwechsel, während in anderen Studien der Effekt auf die Knochenmineraldichte nicht eindeutig nachweisbar war (Kenny et al. 2009; Liu et al. 2009; Vupadhyayula et al. 2009). Die Langzeitexposition gegenüber durchschnittlich 56 mg Isoflavonalyka verbessert Marker für den Knochenstoffwechsel (Taku et al. 2010b).

Insgesamt deuten diese Studien auf einen Zusatznutzen der Isoflavonexposition bei Frauen in der Menopause über die Verbesserung von Hitzewallungen hinaus. Allein in den Jahren 2009 und 2010 wurden in klinischen Studien zu Knocheneffekten 1.153 postmenopausale Frauen eingeschlossen (davon die Hälfte mit Isoflavonexposition). Hinweise auf hormonelle Risiken wurden nicht gefunden oder konnten sogar gezielt ausgeschlossen werden: z.B. wurde in einer Dreijahresstudie mit 80-120 mg Isoflavonen die Dicke des Endometriums als Sicherheitsparameter erfasst (Alekel et al. 2010).

- In einer Studie wurde eine Reduktion des Risikos für die Entstehung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bei Soja- und Isoflavonreicher Ernährung nachgewiesen (Hirayama et al. 2010).

- Die Langzeitgabe von 54 mg isolierten Genisteins über drei Jahre hatte bei postmenopausalen Frauen keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion (Bitto et al. 2010b).
- Besondere Aufmerksamkeit war in den Studien der Jahre 2009-2010 der Frage des Zusammenhangs zwischen Isoflavonen und hormonell bedingten Krebsarten gewidmet worden:
 - Sojareiche Ernährung senkt unabhängig von der ethnischen Herkunft der Frau das Risiko für Brustkrebs und Fibroadenome der Brust (Cho et al. 2010; Dijkstra et al. 2010; Goodman et al. 2009; Iwasaki et al. 2009; Zhang et al. 2009), und verbessert die Prognose und Rückfallrate bei Brustkrebspatientinnen (Guha et al. 2009; Kang et al. 2010b; Zhang et al. 2010).
 - Isoflavone senken (bestätigt in einer Metaanalyse) auch das Risiko von Endometriumkarzinom und Eierstockkrebs (Myung et al. 2009; Rossi et al. 2010).
 - Hormonelle Effekte von Isoflavonen und eine Steigerung des Brustkrebsrisikos wurden in Studien ausgeschlossen (Kwack et al. 2009; Ward und Kuhnle 2010).
 - Isoflavone in Nahrung und als Supplemente (70-120 mg als Extrakt) haben keinen Einfluss auf die Brustgewebsdichte postmenopausaler Frauen (Hooper et al. 2010; Maskarinec et al. 2009; Palacios et al. 2010).
 - Zu den krebsschutzmechanismen trägt die Verbesserung des Estrogenmetabolitenverhältnis 2:16 α -Hydroxyestrogen bei (Fuhrman et al. 2009; Teas et al. 2009).
 - Ein negativer Einfluss auf das Endometrium konnte für isoliertes Genistein (54 mg/Tag) sowie in einer Langzeituntersuchung über drei Jahre für Sojaextrakt mit 70 mg Isoflavonen explizit ausgeschlossen werden (Bitto et al. 2010a; Palacios et al. 2010).

Unser Fazit zu Effekten und Anwendungssicherheit

Die neuen Daten zum Thema Soja und Brustkrebs zeigen, dass

- die tierexperimentell abgeleiteten Risiken aus dem Modell der ovariectomierten Ratte aus Gründen des pharmakokinetischen Verhaltens nicht einfach auf den Menschen übertragbar sind;
- krebsschutzmechanismen durch eine Verbesserung des Estrogen-Metabolitenverhältnis zu erwarten sind;
- Brustkrebspatientinnen von einer Umstellung der Ernährung auf soja- und isoflavonreiche Kost eine bessere erkrankungsfreie Überlebenschance erwarten können;

- die Anwendung von Tamoxifen oder Anastrozol durch Isoflavone nicht gestört wird, sondern im Gegenteil eher synergistische Effekte zu erwarten sind; und
- auch bei Hochrisikopatientinnen keine Erhöhung des Brustkrebsrisikos zu erwarten ist.

Weitere Sicherheitsdaten wurden in den während des Symposiums präsentierten klinischen Studien zum Thema Knochengesundheit und Wechseljahresbeschwerden generiert. In keiner dieser Studien konnte ein irgendwie geartetes Risiko an hormonsensitiven Geweben gezeigt werden.

Die einschlägigen klinischen Daten decken einen Zeitraum von über fünf Jahren ab. Auch wenn die Frage der protektiven Effekte im Sinne eines Schutzes vor estrogensensitiven Tumoren nach wie vor nicht abschließend beantwortet ist, kann ein Risiko durch Isoflavone vor dem Hintergrund der bestehenden umfangreichen klinischen Datenlage mittlerweile ausgeschlossen werden.

Die Effekte von Isoflavonen auf Hitzewallungen der Wechseljahre stehen mit der erneuten Bestätigung in einer systematischen Meta-Analyse außer Zweifel. Dies wird auch durch neue vorgestellte klinische Studien untermauert. Ebenso verdichten sich die Belege für protektive Effekte der Isoflavone an den Knochen der Frau in den Wechseljahren. Schutzeffekte von Isoflavonen am Herz-Kreislauf-System wurden im Verlauf des Symposiums ebenfalls ausführlich belegt. Auf eine Darstellung der Details wurde im Rahmen dieses Berichtes verzichtet, weil dies nicht im direkten Zusammenhang mit der Frage der Anwendungssicherheit von Isoflavonen bei postmenopausalen Frauen stand. Wesentlich ist, dass aus keiner der vorgestellten Arbeiten an Frauen in den Wechseljahren Hinweise auf unerwünschte Effekte an hormonsensitiven Geweben (Brust oder Uterus) hervorgingen.

Mattsies, 26. November 2010

(Dr. Mathias Schmidt)

Inhalt

<i>Hintergrund</i>	1
<i>Aktuell publizierte Studien mit Relevanz für den Nutzen und das hormonelle Risiko bei postmenopausalen Frauen</i>	2
<i>Unser Fazit zu Effekten und Anwendungssicherheit</i>	4
<i>Tierexperimentelle Daten aus dem OVX-Modell sind nicht auf den Menschen übertragbar</i>	7
<i>Elementare Unterschiede in der Pharmakokinetik von Isoflavonen zwischen Nager und Mensch</i>	8
<i>Metabolismus von Equol und krebspräventive Effekte von Isoflavonen</i>	11
<i>Präklinische und klinische Sicherheitsstudien mit Equol</i>	12
<i>Isoflavone und die Brustkrebspatientin</i>	14
<i>Isoflavone verbessern Rückfallrisiko und Überlebensrate von Tamoxifen-behandelten Brustkrebspatientinnen</i>	15
<i>Isoflavone senken das Rückfallrisiko für Brustkrebs und haben synergistische Effekte mit Anastrozol</i> 16	
<i>Isoflavone senken das Brustkrebsrisiko durch Verbesserung des Metabolitenverhältnisses von Estron</i>	17
<i>Isoflavone fördern nicht die Expression proliferationsfördernder Gene für Brustkrebs bei Hochrisikopatientinnen</i>	18
<i>Genistein hemmt den Knochenabbau ohne negative Effekte am Uterus</i>	18
<i>Isoflavone verbessern die Knochenstärke postmenopausaler Frauen</i>	19
<i>Die Langzeitanwendung von Genistein senkt bei postmenopausalen Frauen die Wahrscheinlichkeit von Knochenfrakturen</i>	20
<i>Genistein reduziert die Zahl der Hitzewallungen in den Wechseljahren</i>	21
<i>Isoflavone wirken eindeutig auf Symptome der Wechseljahre: Ergebnisse einer neuen Metaanalyse</i> .	22
<i>Equol hemmt Wechseljahresbeschwerden ohne Einfluss auf hormonsensitive Gewebe</i>	23
<i>Referenzen</i>	24

Tierexperimentelle Daten aus dem OVX-Modell sind nicht auf den Menschen übertragbar

Dr. Mark Messina (Loma Linda University, USA) gab eine Einführung in die Thematik. Er erläuterte zunächst die Befunde von Bill Helferich, der die Hypothese aufgestellt hatte, dass Soja und die darin enthaltenen Isoflavone zur Entwicklung Estrogen-sensitiver Tumore beitragen könnten. In der Menopause fallen die Estrogenspiegel auf sehr niedrige Werte ab. Dies steht im Zusammenhang mit der Entstehung von Wechseljahresbeschwerden wie Hitzewallungen. Estrogensupplementation führt zu einer Linderung der Wechseljahresbeschwerden, allerdings auf Kosten eines erhöhten Brustkrebsrisikos (Rossouw et al. 2002). Infolgedessen vermutete Helferich, dass Isoflavone, die im Tierexperiment an athymischen ovariectomierten Nagern (OVX) als Estrogenagonisten wirken, das Brustkrebsrisiko ebenfalls erhöhen (Allred et al. 2001a).

Diese Hypothese von Helferich ist in mehrerlei Hinsicht fehlerhaft. In den letzten Jahren wurden in klinischen Untersuchungen belegt, dass die Steigerung des Brustkrebsrisikos nicht auf Estrogen allein, sondern vor allem auf die Progesterone und/oder die Kombination von Estrogen und Progesteronen zurückzuführen ist (Conner et al. 2008). Darüber hinaus muss auch das Verteilungsmuster von Estrogen berücksichtigt werden: Während Frauen in der fertilen Phase Blutspiegel von Estradiol (E2) von 0.220 pmol/l aufweisen, fallen die Blutspiegel in der Menopause auf 0.062 pmol/l – nicht aber die Spiegel im Brustgewebe. In diesem Gewebe – das die lokalen Estrogenspiegel durch Eigensynthese aufrecht erhalten kann – besteht kein dramatischer Unterschied zwischen prä- und postmenopausalen Frauen. Das Brustgewebe in der Menopause ist daher keine Niedrigestrogenumgebung (Chatterton, Jr. et al. 2010; Simpson 2000). Diese Tatsache mag auch zu der Erklärung beitragen, warum Helferich einen negativen Einfluss der Isoflavone nur mit extrem hohen Konzentrationen von Isoflavonen fand (Allred et al. 2001b). Helferich setzte 750 ppm Genistein ein, fand dagegen aber keinen Effekt mit Daidzein und Equol – und dies, obwohl die biologische Potenz von Equol als SERM (selektiver Estrogen-Rezeptor-Modulator) die Effekte von Genistein bei weitem übersteigt. Für diese Diskrepanz konnte Helferich keine Erklärung bieten.

Ein weiteres kritisch diskutiertes Thema ist die Frage, ob Isoflavone eine Wechselwirkung mit Tamoxifen oder ähnlichen Chemotherapeutika auslösen können. Helferichs Gruppe fand bei Gabe von 1000 ppm Genistein *in vivo* eine Hemmung des Effektes von Tamoxifen (Ju et al. 2002; Ju et al. 2008). Sie postulierten auch einen Zusammenhang mit dem Status der Lebensmittelbearbeitung – demzufolge sollte das Risiko umso höher sein, je stärker prozessiert das Lebensmittel ist (Allred et al. 2004; Helferich et al. 2008). Helferich stellte die Hypothese einer Verknüpfung zwischen dem gesteigerten Risikopotenzial von Isoflavonen und dem Prozessierungsgrad in den Zusammenhang mit einer gesteigerten Resorption von Genistein (Allred et al. 2005). Höhere Blutspiegel von Genistein sollten einer gesteigerten Stimulation der Krebszellproliferation entsprechen. Die Konzentrationen, die Helferich dabei

vorschwebten, können aber durch den Verzehr von Sojanahrungsmitteln nicht erreicht werden, und auch Fragen der Pharmakokinetik sind zu berücksichtigen.

Elementare Unterschiede in der Pharmakokinetik von Isoflavonen zwischen Nager und Mensch

Diese Einführung durch Messina war die Grundlage für die Präsentation von **Prof. Kenneth Setchell** (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, USA), die Fragen der Pharmakokinetik der Isoflavone sowie Unterschieden der pharmakokinetischen Eigenschaften zwischen Nager und Mensch gewidmet war (Setchell 2010). Nach Ju et al. sollte die Kombination von Genistein und E2 das Wachstum von Krebszellen sogar über das Potenzial von E2 hinaus stimulieren (Ju et al. 2006a). Aus anderen Modellen gehen dagegen präventive Effekte hervor, wie sie auch am Menschen beobachtet werden, und insbesondere die klinische Erfahrung spricht deutlich gegen die Ableitung eines generellen Risikos der Isoflavone. Ein Grund für diese Diskrepanz liegt zweifelsohne darin, dass sich die pharmakokinetischen Eigenschaften der Isoflavone zwischen Mensch und Nager sehr deutlich unterscheiden. Gerade bei diesem Thema fällt aber auf, dass die Wissenschaft bei den grundlegenden Definitionen noch keine gemeinsame Sprache gefunden hat. Dies zeigt sich besonders deutlich im Gebrauch von Begriffen wie „freie“ versus „gebundene Isoflavone“, oder der unkritischen Gleichsetzung von Blutspiegeln mit Gewebekonzentrationen.

Grundsätzlich sind Isoflavone in der Form ihrer Glykoside, wie sie in der Pflanze vorliegen, weniger leicht bioverfügbar als ihre Aglyka, die ihrerseits vor allem in fermentierten Sojalebensmitteln vorliegen. Isoflavonglykoside werden von der intestinalen Flora gespalten, und zum Teil auch zu Phase-I-Metaboliten wie Equol umgewandelt. Die Aglyka werden rasch resorbiert, aber nicht als solche: sie werden noch in der Darmwand in Glucuronide oder Sulfate als Phase-II-Metaboliten umgewandelt.

Die in den Blutkreislauf aufgenommenen Isoflavone stehen aber nicht vollständig für den Effekt zur Verfügung. Hier muss unterschieden werden zwischen freien und an Serumprotein gebundene Isoflavone – ein Punkt, bei dem bereits große Missverständnisse auftreten. Der Begriff „freies Isoflavon“ bedeutet nämlich nicht, dass die Substanz als Aglykon vorliegt – tatsächlich liegen die freien Isoflavone im Blut überwiegend als Glucuronide vor, und nur zu einem geringen Teil als „unkonjugierte Isoflavone“. Es gilt also, drei verschiedene Formen zu berücksichtigen: die an Serumproteine gebundenen Isoflavone, die physiologisch inaktiv sind, die glucuronidierten oder sulfatierten Formen, die um wirksam zu werden hydrolysiert werden müssen, und die unkonjugierten Aglyka, welche die eigentliche bioaktive Form darstellen. Diese letztere Form ist allerdings schwer zu untersuchen, weil die üblichen analytischen Techniken einen Hydrolyseschritt beinhalten, und damit den Unterschied zwischen Serumprotein-gebundenen, konjugierten und unkonjugierten Formen verwischen. Genau dies verursacht aber fehlerhafte Ableitungen beim Vergleich der Pharmakokinetik zwischen Nager und Mensch – beim Nager liegt die Menge freien und unkonjugierten Aglyka im Blut deutlich

über derjenigen, die beim Mensch erreicht werden kann. Dies aber muss zwangsweise einen Einfluss auf die biologischen Effekte haben.

Die Menge von Isoflavonen, die nicht an Serumproteine gebunden ist, hängt von ihrer Struktur ab. So sind zum Beispiel bei Menschen 48,8 % von Genistein nicht an Serumprotein gebunden. Bei Equol wird ein Anteil von 49,7 % erreicht, dagegen wird Daidzein viel stärker an Serumprotein gebunden: lediglich 18,7 % Daidzein werden im Blut in freier, nicht an Serumprotein gebundener Form detektiert.

Um an die Frage der Unterschiede in der Menge von unkonjugierten versus konjugierten Isoflavonen im Blut heranzugehen, führte Setchells Arbeitsgruppe drei pharmakokinetische Studien am Menschen durch:

- Im ersten Versuch verabreichten Sie Soja an 10 weibliche Freiwillige, und nahmen sechs Stunden nach der Mahlzeit Blutproben.
- Im zweiten Versuch wurde Soja an vier aufeinanderfolgenden Tagen an 10 Frauen verabreicht, und es wurden wiederum Blutproben sechs Stunden nach der letzten Gabe genommen.
- Für die dritte Studie setzte Setchell gereinigte Isoflavone ein: 50 mg Genistein als Einmaldosis bei sechs Frauen, und 50 mg S-Equol bei 10 weiblichen Freiwilligen.

In allen Studien war der Prozentsatz freier und unkonjugierter Isoflavone sehr niedrig. In der Akutdosisstudie führte der Verzehr von Sojanüssen zu einer Wiederfindung von 39,2 % freier Isoflavone im Blut, davon 1,5 % unkonjugiert. Ähnliche Ergebnisse fanden sich mit Sojamilch (43,9 % gesamt, 1,8 % unkonjugiert), und mit Tempeh (19,6 % gesamt, 2,2 % unkonjugiert). Durch subchronische Gabe für vier Tage wurde der Prozentsatz der freien Isoflavone nicht gesteigert. In allen Fällen lagen die Gehalte unter 2 %. Der gleiche Effekt wurde auch mit der Anwendung konzentrierter Isoflavone bestätigt: erneut war der Prozentsatz unkonjugierter Isoflavone sehr niedrig. Dies unterstreicht die hohe Kapazität des menschlichen Organismus zur Konjugation von Isoflavonen. Im Falle von S-Equol lag der Prozentsatz freier Isoflavone unter 0,1 % der Gesamtmenge.

Setchell führte auch Studien an Kindern durch: In einer ersten Studie setzte er Sojamilch (3,4 mg Daidzein, 7,8 mg Genistein) bei Babies im Alter von sechs Monaten ein, in einer zweiten Studie ein Sojalebensmittel mit 12 mg Daidzein, 7 mg Glycytein und 2,5 mg Genistein bei dreijährigen Kindern. Erneut war der Prozentsatz unkonjugierter Isoflavone extrem niedrig, wobei keine Unterschiede in der metabolischen Kapazität von sechs Monate alten Babies und drei Jahre alten Kindern festzustellen waren.

Generell unterscheidet sich die Präferenz für die Glucuronidierung nicht zwischen verschiedenen Spezies: Unabhängig davon, ob die Untersuchung am Menschen oder an verschiedenen Tierarten durchgeführt wird, war in allen Fällen die Reihenfolge der bevorzugten Glucuronidierung Daidzein > Genistein > Glycytein > Equol. Im Gegensatz zu den Beobachtungen am Menschen ist aber die Konzentration freier und unkonjugierter

Isoflavone beim Nager erheblich höher, und innerhalb der verschiedenen Nagermodelle, wie sie in Modellversuchen zum Einsatz kamen, sogar noch höher bei den genetisch veränderten Mäusen und Ratten (z.B. bei Estrogenrezeptor-Knockout-Mäusen/Ratten). Im Vergleich zum Menschen ist bei normalen Ratten die Menge unkonjugierter Isoflavone im Blut bereits mindestens dreimal höher, und sogar fünfmal höher bei den ER-Knockout-Tieren. Genau diese Unterschiede gilt es in die Betrachtung einzubeziehen, wenn Daten aus *in vivo*-Studien auf die Situation am Menschen extrapoliert werden.

Nager sind im Vergleich zum Menschen deutlich weniger in der Lage, Isoflavone zu glucuronidieren, und die biologisch aktive Form (das unkonjugierte Isoflavon) liegt daher beim Nager in wesentlich höheren Konzentrationen vor als im menschlichen Blut. Dies gilt umso mehr, wenn Extremdosen verabreicht werden, welche die ohnehin begrenzte Kapazität des Nagers zur Glucuronidierung der Isoflavone bei Weitem übersteigen. Für den Menschen relevante Daten sind so nicht zu erwarten.

Auch der Applikationsweg muss berücksichtigt werden: Untersuchungen mit parenteraler Gabe sind praktisch wertlos, weil sie den Vorgang der Glucuronidierung bei der Resorption umgehen. Bezüglich der Anwendungssicherheit oraler Formen können aus solchen Studien keine Schlussfolgerungen gezogen werden.

Grundsätzlich hat die Präsentationsform eines Sojalebensmittels Einfluss auf die Bioverfügbarkeit der Isoflavone. Das pharmakokinetische Verhalten und die Geschwindigkeit der Resorption hängen davon ab, ob Aglyka oder Glykoside zum Einsatz kommen: Während die C_{\max} von Aglyka innerhalb von 2-3 Stunden erreicht wird, verlängert die intestinale Spaltung der Glykoside die C_{\max} auf 6-8 Stunden. Dieser Unterschied ist aber nur während der ersten Stunden festzustellen: einmal aufgenommen, unterliegen die Isoflavone in der Form ihrer Glucuronide dem enterohepatischen Kreislauf, wodurch alle ursprünglichen Unterschiede aufgehoben werden.

Die Hypothese von Helferich hinsichtlich eines gesteigerten Risikos bei fortgeschrittener Prozessierung von Soja ist aus Sicht der Ernährungsgewohnheiten nicht nachvollziehbar. Nicht das unprozessierte Sojamehl ist die Hauptquelle von Isoflavonen in der Ernährung: die traditionellen Sojaformen in Asien sind fermentierte Sojalebensmittel, in denen die Isoflavone bereits in der unkonjugierten Form vorliegen. In dieser Form werden sie viel effizienter resorbiert. Helferichs Hypothese zufolge müsste dadurch das Brustkrebsrisiko gesteigert sein. Epidemiologisch ist aber genau das Gegenteil der Fall – Isoflavone schützen dosisabhängig vor Brustkrebs (Wu et al. 2008).

Metabolismus von Equol und krebsspräventive Effekte von Isoflavonen

Equol ist ein Isoflavonmetabolit, der unter dem Einfluss der Darmbakterien aus Daidzein gebildet wird. Equol ist ein chirales Molekül, das in zwei enantiomeren Formen auftreten kann: der natürlichen S-(-)-Form, und der synthetischen R-(+)-Form. Wie von **Prof. Stephen Barnes** (University of Alabama, USA) erläutert, sind vor allem Nager sehr effiziente Equolbildner: in ihrem Blut liegt 4-8 mal mehr Equol als Genistein oder Daidzein vor (Barnes 2010). Im Vergleich dazu sind Menschen sehr schlechte Equolbildner: lediglich 30-50 % der Menschen sind in der Lage, Equol zu produzieren, und daher überwiegt beim Menschen in der Regel im Blut Genistein über Equol.

Wie Genistein bindet auch Equol an den ER- β . Kürzlich wurde nachgewiesen, dass Isoflavone und Tamoxifen am ER- β an unterschiedlichen Bindungsstellen andocken (Dai et al. 2009). S-Equol ist am ER- β ein starker Agonist, und das natürliche Enantiomer hat ungefähr 20-mal stärkere Rezeptoreffekte in Zellmodellen als das synthetische R-Equol. Daidzein ist als solches deutlich weniger effektiv, und erfordert die Umwandlung zu Equol zum Erreichen der vollen Wirkstärke. Seltsamerweise fördern Daidzein und Equol im Modell des xenotransplantierten ovariectomierten Nagers die Proliferation von Brustkrebszellen nicht (Ju et al. 2006b). Diese Diskrepanz ist ein weiterer Hinweis darauf, dass aus diesem Modell für die Extrapolation auf die Situation am Menschen keine gültigen Schlussfolgerungen gezogen werden können. Hinsichtlich krebsspräventiver Effekte sind andere Wirkungen mit in Betracht zu ziehen, z.B. die Hemmung der Bildung von Metastasen, die Hemmung von zellulären Botenstoffen wie TNF- α , oder die Hemmung der Expression von Genen wie zum Beispiel PPAR γ (Chacko et al. 2005; Chacko et al. 2007).

Ein neues Forschungsgebiet, wie Isoflavone zu einer krebsspräventiven Gesamtwirkung beitragen können, sind die Effekte auf die Mikro-RNA, die ein wichtiger Regulator der Proteinbiosynthese nach der Translation am Gen darstellt. Up- oder Down-Regulation spezifischer Typen von Mikro-RNA steht im Zusammenhang mit Krebswachstum oder -hemmung (Satzger et al. 2010; Zaman et al. 2010). In jüngeren Studien wurden Effekte von Genistein auf verschiedene Typen von Mikro-RNA nachgewiesen, Mikro-RNA, die im Zusammenhang mit der Hemmung von Krebs wie Melanomen (Sun et al. 2009), Prostatakrebs (Majid et al. 2010) oder Pankreastumoren steht (Li et al. 2010c).

Präklinische und klinische Sicherheitsstudien mit Equol

Dr. Belinda Jenks (Pharmavite, USA) gab einen Überblick über die mit S-Equol durchgeführten präklinischen und klinischen Sicherheitsstudien (Jenks 2010). Für die Anwendung an Frauen in der Menopause wurde ein S-Equol-haltiges Produkt (SE5-OH) durch Fermentation von Daidzein-reichen Sojakeimlingen mit dem Equol-produzierenden Stamm *Lactobacillus* entwickelt. SE5-OH enthält ungefähr 0,65 % Equol, 0,024 % Daidzein, 0,022 % Genistein und 0,30 % Glycitein.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften wurden an gesunden postmenopausalen Frauen mit Dosen von 10 und 30 mg getestet. S-Equol wird nach oraler Gabe rasch resorbiert und erreicht hohe Plasmakonzentrationen, mit einer Eliminationshalbwertszeit von 8 Stunden. Die systemische Bioverfügbarkeit von S-Equol war mit 82 % für beide Dosierungen sehr hoch, und lag höher als die publizierten Daten für die Isoflavone Genistein und Daidzein. Der Status als Equolbildner hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von S-Equol (Setchell et al. 2009).

SE5-OH ist an Ratten praktisch untoxisch, mit einer oralen LD₅₀ > 4.000 mg/kg. In einer 91-Tage-Studie zur subchronischen Toxizität wurde der „No observed adverse effect level“ (NOAEL) mit 2.000 mg/kg/Tag bestimmt, entsprechend der höchsten getesteten Dosis. Das Produkt war *in vitro* mit und ohne metabolische Aktivierung nicht genotoxisch, ebenso wenig im Chromosomenabberationstest in Lungenzellen des Hamsters oder im Micronucleustest in Ratten, die an zwei aufeinanderfolgenden Tagen zweimal täglich mit Mengen bis zu 4.000 mg/kg behandelt worden waren (Yee et al. 2008).

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden in einer Zweigenerationstudie untersucht, die Entwicklungstoxizität zudem in einer Studie an Sprague-Dawley-Ratten mit Dosen von 200, 1000 und 2000 mg/kg/Tag, verabreicht mittels Schlundsonde. Nach den Ergebnissen der Studie zur Reproduktionstoxizität lag sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Ratten die NOAEL für SE5-OH bei 1000 mg/kg/Tag (6,5 mg Equol/kg/Tag). In der Phase der Untersuchung der Entwicklungstoxizität wurden bei keiner der getesteten Dosen Effekte von SE5-OH auf den Embryo oder Fötus gefunden. Die NOAEL für Entwicklungseffekte von SE5-OH war 2.000 mg/kg/Tag (13 mg Equol/kg/Tag) (Matulka et al. 2009).

Die Sicherheit an der Brust wurde in präklinischen Studien an Primaten bestätigt. Während Estradiol die Proliferation von Epithelzellen der Brust auslöst, hatten Isoflavone diesen Effekt nicht. „Postmenopausale“ ovariectomierte Affen erhielten für die Dauer eines Monats entweder eine Kontrolldiät oder eine Diät mit 509 mg/Tag der Sojaisoiflavone Genistein und Daidzein, oder aber eine Diät mit einer Tagesdosis von 1020 mg racemischem Equol. Uterusgewicht, Dicke des Endometriums und die Epithelproliferation im Uterus waren zwischen den Behandlungsgruppen nicht signifikant unterschiedlich. Innerhalb der Brustdrüse unterschieden sich Proliferation und Indikatoren der Estrogenexposition nicht zwischen den

Gruppen. Daraus wurde die Schlussfolgerung gezogen, dass Sojaiso flavone in einem etablierten Primatenmodell minimale uterotrophe oder mammotrophe Effekte haben (Wood et al. 2006).

In einer zweiten, 8-monatigen Primatenstudie betrachteten Wood et al. die Proliferation des Brustepithels und proliferative Schädigungen in einer Gruppe von 63 gealterten postmenopausalen Makaken, die randomisiert entweder einer Kontrolldiät, oder einer Diät mit Estradiol in der beim Menschen 1,0 mg pro Tag entsprechenden Dosis, oder eine Diät mit Equol in einer Dosis äquivalent zu 105 mg/Tag beim Menschen. In normalem Brustgewebsepithel führte die Behandlung mit Estradiol, nicht aber die Behandlung mit Equol zu gesteigerter Proliferation, Epithelfläche, und Progesteronrezeptorexpression (für alle $p < 0,05$) (Wood et al. 2008).

SE5-OH wurde auch in Frauen hinsichtlich Anwendungssicherheit und Supplementationseffekten hin getestet. In einer ersten vierwöchigen Studie wurde an insgesamt 36 prämenopausalen Frauen die Dosis von 10 mg gegen Placebo getestet (n = 18 pro Gruppe). Das Isoflavonprodukt hatte keinen Effekt auf den Menstruationszyklus und auf Serumestradiol und Progesteron. In einer zweiten Studie an japanischen Frauen wurde die Dosis von 10 und von 30 mg/Tag über den Zeitraum von 12 Wochen getestet, und in einer dritten Studie wurde die gleiche Dosis an japanische Männer verabreicht, wiederum für 12 Wochen. In beiden Fällen zeigte sich keine Veränderung der Hormonspiegel einschließlich der Schilddrüsenhormone. Mit der 30 mg-Dosis zeigte sich eine Tendenz zu erhöhten Testosteronspiegeln, die Werte blieben aber innerhalb der normalen Grenzen.

Auf der Basis dieser Studien muss das isoflavonhaltige Supplement als sicher betrachtet werden – es liegen keinerlei Anhaltspunkte dafür vor, dass es durch „phyto-estrogene“ Effekt das Brustkrebsrisiko steigern könnte.

Isoflavone und die Brustkrebspatientin

Dr. Mary Hardy (University of California, Los Angeles, USA) sprach über die klinische Perspektive von Soja bei Brustkrebspatientinnen (Hardy 2010). Einer der wichtigsten Nebenaspekte bei Brustkrebs ist Dysstress und damit im Zusammenhang stehende Symptome: Typische Nebenwirkungen der Krebsbehandlung sind Depression (bei 9 % der Patientinnen) und/oder Angstbeschwerden (19 %) (Carlson et al. 2010). Eine andere Konsequenz der Brustkrebsdiagnose ist eine Umstellung der Ernährung durch die Patientin: viele Patientinnen informieren sich selbst in öffentlich zugänglichen Quellen wie dem Internet über Parameter, mit denen die Erkrankung modifiziert werden kann (Walsh et al. 2010). Entsprechend suchen Brustkrebspatientinnen aktiv nach diätetischer Beratung. Unglücklicherweise haben Onkologen normalerweise keine umfassenden Kenntnisse als Ernährungsberater, und obwohl die Empfehlungen der American Cancer Society ausführen, dass die Patientin auf eine gesunde Ernährung eingestellt werden und besonders auf ihr Gewicht achten sollte, haben die Onkologen in der Regel keine spezifische Kenntnis über Soja. In dieser Situation stimmt die Einschätzung zwischen Arzt und Patientin nicht mehr überein, insbesondere hinsichtlich der hypothetischen Risiken des Sojakonsums, die von Arzt und Patientin unterschiedlich bewertet werden. Während die Patientin normalerweise bereit ist, ein bestimmtes Risiko zu akzeptieren, wenn sie sich dafür einen Nutzen erhoffen kann, ist der ärztliche Standpunkt in der Regel die Vermeidung jeglichen Risikos, unabhängig vom potenziellen Nutzen – teils um Haftungsfragen aus dem Weg zu gehen, teils als Teil der Paradigmen. Entsprechend werden Risiken häufig durch die Onkologen überbewertet, während der Nutzen unterschätzt wird. Als Konsequenz werden bekannte Risiken durch Arzneimittel bereitwillig akzeptiert, um hypothetische Auswirkungen eines anderen Faktors zu vermeiden, für den der Onkologe nicht über ausreichende Informationen verfügt.

Im Falle von Soja sprechen die in immer größerer Zahl existierenden klinischen Daten keineswegs keineswegs für ein Risiko – im Gegenteil wird immer deutlicher, dass der Verzicht auf Isoflavone aus Gründen der Vermeidung eines hypothetischen Risikos mit dem Verzicht auf verschiedene Nutzeffekte einhergeht: Beispiele sind die Effekte der Isoflavone auf die Knochen und das Herz-Kreislauf-System, oder die Reduktion von Wechseljahresbeschwerden, die ihrerseits auch durch die Chemotherapie ausgelöst werden können. Darüber hinaus würde eine Umstellung der Ernährung auf mehr Soja automatisch durch Verdrängung anderer Lebensmittel auch eine geringere kalorische Belastung mit sich bringen, und damit die Kontrolle des Körpergewichtes erleichtern. Allein dies wäre bereits ein höchst erstrebenswertes Ziel.

Nicht alle Sojaeffekte können auf die Isoflavone zurückgeführt werden. Die Unkenntnis der genauen Gründe, warum eine diätetische Maßnahme positive Effekte hat, sollte einer sinnvollen Anwendung aber nicht im Wege stehen. Die Ärzte sollten wissen, dass 1-2 Portionen Soja pro Tag aus heutiger Sicht auch für ER-positive Brustkrebspatientinnen als sicher gelten müssen. Darüber hinaus sollte eine sojareiche Ernährung unbedingt als

vorbeugende Maßnahme auch den jungen Verwandten von Brustkrebspatientinnen empfohlen werden.

Isoflavone verbessern Rückfallrisiko und Überlebensrate von Tamoxifen-behandelten Brustkrebspatientinnen

Prof. Dr. Xiao Ou Shu (Vanderbilt University, Nashville, USA) berichtete über praktische Erfahrungen mit der Exposition von Brustkrebspatientinnen gegenüber Isoflavonen (Shu 2010). Brustkrebs ist in den USA eine häufigsten Krebsarten. Die Fünfjahresüberlebensrate liegt bei ca. 89 %, und die Rate des Wiederauftretens innerhalb von drei Jahren bei 10-15 % (Nasr et al. 2009). Trotz dieser Erfolge ist die Therapie aber keineswegs optimal, da sie mit erheblichen Nebenwirkungen behaftet ist. So tritt zum Beispiel bei 63-69 % aller postmenopausalen Brustkrebspatientinnen innerhalb des ersten Behandlungsjahres ein ovarielles Versagen auf.

Isoflavone wirken am Estrogen-beta-Rezeptor (ER- β). Verschiedene mögliche Wirkmechanismen machen Isoflavone zu interessanten Kandidaten in der Krebstherapie. Isoflavone hemmen die Neoangiogenese und die DNA-Topoisomerasen, und sie sind nach Verzehr von Sojalebensmitteln im Brustgewebe bioverfügbar (Bolca et al. 2010). In der Tat korrelieren die Blutspiegel und Gewebkonzentrationen von Isoflavonen ebenso wenig wie die von Estrogen.

Da Isoflavone als „Phyto-Estrogene“ betrachtet wurden, stellte sich die Frage, ob sie einen direkten Einfluss auf Estrogenspiegel und -produktion haben, und ob eine Interaktion mit der Wirksamkeit von Tamoxifen auftritt. Beides wäre für Brustkrebspatientinnen kritisch zu bewerten. Diese Fragestellung wurde bereits in klinischen Studien beleuchtet, und bislang wurde weder ein negativer Einfluss der Isoflavone auf die Spiegel der Sexualhormone, noch ein negativer Effekt auf die Wirksamkeit von Tamoxifen gefunden (Guha et al. 2009).

In ihren Studien beobachtete Shu den Zusammenhang zwischen Sojaverzehr nach der Diagnose von Brustkrebs mit der Mortalität und der Rate des Wiederauftretens. Ihre Befunde basierten auf der „Shanghai Breast Cancer Survival Study“, einer breit angelegten Kohortenstudie mit über 5.042 Frauen nach Brustkrebstherapie (Boyapati et al. 2005). Teil der Studie war die Bewertung der Sojaeffekte auf das Wiederauftreten von Krebs, die Sterblichkeit, Lebensqualität, den Verlust an Knochensubstanz, Depression, die Abnahme kognitiver Funktionen, kardiovaskuläre Erkrankung und die Histopathologie des Brustgewebes. Shu fand bei Soja-reicher Ernährung (gemessen an der Zufuhr von Sojaprotein und/oder Isoflavonen) eine umgekehrte Korrelation mit der Sterblichkeit und der Rate des Wiederauftretens (Shu et al. 2009). Im Vergleich mit der niedrigsten Quartile war mit der höchsten Quartile der Sojaproteinzufuhr eine Hazardrate von 0,67 für das Wiederauftreten von Brustkrebs verbunden (95 % CI 0,52-0,84). Für die Frauen in der niedrigsten und höchsten Quartile der Sojaproteinzufuhr lagen die multivariaten adjustierten

Sterblichkeitsraten bei 13,1 und 9,2 %, und die Fünfjahresrate des Wiederauftretens bei 13,0 und 8,9 %. Eine höhere Exposition von Brustkrebspatientinnen gegenüber Isoflavonen verbessert damit eindeutig die Prognose.

Diese verbesserte Prognose wurde sowohl bei Frauen mit Brustkrebs vom ER(-) als auch vom ER(+)-Typ gefunden, und war auch bei Verwendern versus Nichtverwendern von Tamoxifen vorhanden. Sowohl Sojaprotein als auch Isoflavone korrelierten mit der Dauer des erkrankungsfreien Überlebens. Die besten Effekte traten mit ungefähr 11 g Sojaprotein und mit 30-70 mg Isoflavonen auf. Zwischen prä- und postmenopausalen Frauen bestand kein Unterschied.

Die Bedeutung dieser Kohortenstudie liegt darin, dass die meisten Teilnehmer mit Chemotherapeutika wie Tamoxifen behandelt wurden, was ein positives Licht auf die Sicherheit der Isoflavone wirft. Anstelle des diskutierten negativen Einflusses konnte bei langfristiger Exposition der Patienten gegenüber Isoflavonen eine statistisch signifikante Verbesserung von Mortalität und der Rate des Wiederauftretens festgestellt werden.

Isoflavone senken das Rückfallrisiko für Brustkrebs und haben synergistische Effekte mit Anastrozol

Dr. Xinmei Kang (Harbin Medical University, China) unterstützte die Kohortenstudie von Shu durch eigene klinische Daten an operierten Brustkrebspatientinnen (Kang et al. 2010a). In dieser kürzlich publizierten Studie (Kang et al. 2010b) beobachtete sie die Korrelation zwischen diätetischer Isoflavonzufuhr und dem Wiederauftreten von Brustkrebs bzw. der Überlebensrate an 524 chirurgisch behandelten Brustkrebspatientinnen, die eine adjuvante endokrine Therapie erhielten. 85 % der Brustkrebspatientinnen waren ER(+) und/oder PR(+). Die mittlere Dauer der Nachverfolgung betrug 5,1 Jahre.

Prä-menopausale Frauen hatten eine Überlebensrate von 69,4 %. Hinsichtlich der Gesamtmortalität konnte in dieser Studie Vergleich der höchsten (42,3 mg/Tag) mit der niedrigsten Quartile (< 15,2 mg/Tag) keine Korrelation mit der Isoflavonzufuhr nachgewiesen werden (HR 1,05, 95 % CI 0,78-1,71; p = 0,87) – im Umkehrschluss aber bedeutet dies, dass Isoflavonexposition bei Hochrisikopatientinnen die Überlebensrate nicht verschlechtert.

Dagegen wurde im Vergleich der niedrigsten mit der höchsten Quartile der Isoflavonexposition ein statistisch signifikant reduziertes Risiko des Wiederauftretens von Brustkrebs nachgewiesen, und zwar in der – der Hypothese zufolge – theoretisch besonders gefährdeten Subgruppe der postmenopausalen Frauen (HR 0,67, 95 % CI 0,54-0,85, p = 0,02). Diese Risikoreduktion wurde sowohl bei Patientinnen mit ER(+)/PR(+)-Status als auch bei Patientinnen unter Anastrozol-Behandlung gefunden.

Die Daten widersprechen der Hypothese eines gesteigerten Brustkrebsrisikos bei der Frau in den Wechseljahren, und deuten auf mögliche Synergismen der Isoflavoneffekte mit der Wirksamkeit von Arzneimitteln wie Anastrozol.

Isoflavone senken das Brustkrebsrisiko durch Verbesserung des Metabolitenverhältnisses von Estron

Die Sicherheit von Isoflavonen an der Brust war auch Thema des Vortrags von **Prof. Gertrud Maskarinec** (Cancer Research Center of Hawai'i) (Maskarinec et al. 2010). Maskarinec untersuchte den Effekt von Isoflavonen auf die Produktion von Nippelaspiratflüssigkeit (NAF) als einen möglichen Indikator eines Brustkrebsrisikos, und auf Estrogenmetaboliten im Urin, vor allem das Verhältnis von 2:16 α -OH-Estron.

In die Studie wurden nur Frauen ohne Vorgeschichte von Brustkrebs aufgenommen, die mindestens 10 μ l NAF produzierten. 96 Frauen wurden in ein sechsmonatiges Cross-over-Experiment mit hoher versus niedriger Sojazufruh eingeschlossen, gefolgt von einer einmonatigen Wash-out-Periode und dem Wechsel zum jeweils anderen Studienarm. Hohe Sojazufruh entsprach einer Ernährung, mit der mindestens 50 mg Isoflavone täglich zugeführt wurden. 26 % der Studienteilnehmerinnen hatten einen ethnischen Hintergrund mit asiatischer Herkunft. Sie alle waren aber Amerikaner der dritten Generation mit typisch amerikanischer Ernährung. Asiaten mit hohem Sojakonsum konnten an der Studie nicht teilnehmen, weil sich ihre Anfangswerte störend auf die Befunde der Studie ausgewirkt hätten.

Die Beobachtungen hinsichtlich des NAF-Volumens waren schwierig zu interpretieren, vor allem weil dieser Parameter aufgrund der hohen intra- und interindividuellen Schwankungen und aufgrund von Problemen mit dem Messverfahren als wenig zuverlässiger Parameter erkannt wurde. Beobachtet wurde ein Anstieg von NAF-Volumina bei hoher Sojazufruh ($p = 0,03$), was grundsätzlich als protektiver Effekt ausgelegt wird.

Die Befunde mit dem Estronmetabolitenverhältnis waren dagegen eindeutiger. Isoflavone trugen zu einer Verbesserung des metabolischen Verhältnisses von 2- zu 16 α -Hydroxyestron bei – ein Effekt, von dem krebspräventiven Effekte zu erwarten sind. In der Gesamtgruppe war der Effekt auf das Estronmetabolitenverhältnis im Vergleich niedriger und hoher Sojazufruh grenzwertig signifikant ($n = 80$, $p = 0,056$). Der Effekt kam vor allem durch eine vermehrte Bildung von 2-OH-Estron zustande, was ähnliche Beobachtungen bestätigt (Teas et al. 2009). Diese vermehrte Bildung von 2-OH-Estron und das damit verbesserte Verhältnis von 2:16 α -OH-Estron gilt als krebspräventiver Faktor.

Isoflavone fördern nicht die Expression proliferationsfördernder Gene für Brustkrebs bei Hochrisikopatientinnen

Eine klinische Studie, die von **Dr. Seema Khan** (Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago) vorgestellt wurde, konzentrierte sich auf die Effekte von Isoflavonen auf Markergene der Brustkrebsentstehung bei Frauen mit hohem Risiko (Khan et al. 2010). 126 Frauen mit einem hohen Risiko für die Entstehung von Brustkrebs unterzogen sich einer Feinnadelaspiration der gesunden Brust. Die Proben wurden in der Mitte der lutealen Phase genommen. Frauen mit mehr als 4.000 Epithelzellen wurde für eine sechsmonatige Interventionsstudie mit einem Sojaisoﬂavonsupplement (Solae, 150 mg Isoflavone pro Tag) oder mit Placebo randomisiert. Die Zellen wurden auf die Expression von Ki-67 hin eingefärbt. Mittels Echtzeit-PCR wurden 32 Gene gemessen, die im Zusammenhang mit Proliferation, Apoptose und estrogenem Effekt stehen.

Es wurden Daten von 98 Frauen ausgewertet. In der Gesamtpopulation wurde hinsichtlich des Ki-67-Labeling Index kein signifikanter Unterschied zwischen Isoflavon- und Placebogabe beobachtet: unter Isoflavongabe reduzierte sich der Index von 1,18 auf 1,12, während der Index in der Placebogruppe von 0,97 auf 0,92 zurückging ($p = 0,32$). Hinsichtlich der Genexpression wurde in keiner der beiden Gruppen eine signifikante Änderung nachgewiesen. Diese Befunde stehen eindeutig nicht im Einklang mit der Hypothese eines gesteigerten Brustkrebsrisikos von Hochrisikopatientinnen unter dem Einfluss einer hochdosierten Isoflavonexposition.

Genistein hemmt den Knochenabbau ohne negative Effekte am Uterus

Dr. Iris Kunz (DSM Nutritional Products, Basel, Schweiz) stellte die Ergebnisse einer placebokontrollierten randomisierten und doppelblinden Pilotstudie zu den Effekten einer Kombination von Genistein (30 mg), mehrfach ungesättigten Fettsäuren (1 g) und den Vitaminen K1 sowie D3 auf die Knochengesundheit und Anwendungssicherheit bei Frauen in der frühen Menopause vor (Kunz et al. 2010). Alle Patientinnen ($n = 70$) erhielten 500 mg Calcium. Die Studiendauer betrug 6 Monate. Parameter für den Effekt waren die Knochenmineraldichte an verschiedenen Messorten (Oberschenkelhals, Lendenwirbelsäule) und Biomarker der Knochenbildung/resorption. Es standen vollständige Daten von 58 Frauen zur Verfügung. Nach sechsmonatiger Supplementation war die Knochenmineraldichte bei den Frauen unter Placebo am Oberschenkelhals um 1,2 % reduziert, unter Genistein hatte sie sich aber um 0,1 % verbessert. Ähnliche Ergebnisse (Placebo -1,1 versus Genistein +2,3 %) wurden erhalten, wenn das Ward-Dreieck als Referenzpunkt des Knochens untersucht wurde. NTX (N-Telopeptid) und BALP (Bone Alkaline Phosphatase, alkalische Phosphatase des Knochens) waren signifikant verbessert ($p < 0,05$).

Hinweise auf „estrogene“ Effekte fanden sich nicht: so blieb die als Parameter der Anwendungssicherheit gemessene Dicke des Endometriums unbeeinflusst. Dieses Fehlen

hormoneller Effekte am Uterus deckt sich mit bislang allen Studien, in denen dieser Parameter erhoben wurde.

Isoflavone verbessern die Knochenstärke postmenopausaler Frauen

Dr. Lee Alekel (Iowa State University, Ames, USA) führte eine randomisierte, placebokontrollierte Doppelblindstudie durch, die auf den Nachweis positiver Effekte von 80 und 120 mg Sojaisoflavonen auf die Knochenstärke postmenopausaler Frauen abzielte (Shedd-Wise et al. 2010). Die protektiven Effekte der Isoflavone am Knochen werden noch immer kontrovers diskutiert: Alekel hatte unter anderen positive Resultate veröffentlicht, wohingegen Brink in einer aktuelleren Studie keinen Effekt sah (Alekel et al. 2000; Brink et al. 2008). Kurzzeitstudien legen nahe, dass Isoflavonen einen positiven Effekt auf die Knochensubstanz haben, Alekel et al. konnten dagegen einen solchen Effekt im Verlauf einer Dreijahresstudie nicht bestätigen (Alekel et al. 2010). Eine Erklärung für diese Diskrepanz konnte sein, dass die Messung der Knochenmineraldichte protektive Effekte der Isoflavone nicht ideal abbildet. Letztlich ist für den Schutz vor Frakturen die Knochenstärke ausschlaggebend – dieser Parameter wurde aber bislang in keiner der Studien zum Einfluss von Isoflavonen auf die Knochen untersucht.

Die Arbeitsgruppe machte Messungen der Veränderungen von Parametern der Knochenmineraldichte und Knochenstärke an vorbestimmten Positionen des Oberschenkelknochens. Die Messungen fanden über den Zeitraum von drei Jahren bei Frauen statt, die alle (einschließlich der Placebogruppe) 500 mg Calcium und 600 IU Vitamin D3 erhielten. Die Frauen erhielten ansonsten entweder Placebo (n = 78) oder 80 mg (n = 78) bzw. 120 mg (n = 78) Isoflavone (Novasoy; 50 % Genistein, 40 % Daidzein und 10 % Glycytein). Bei keiner der Studienteilnehmerinnen lag zu Beginn der Studie eine Osteoporose vor, und in keinem Fall erfolgte eine Behandlung mit Hormonen.

Während der 36-monatigen Beobachtungsperiode sank die Knochenmineraldichte in allen Gruppen, ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Dagegen zeigten die Isoflavone positive Effekte hinsichtlich der Knochenqualität und –stärke (bestimmt per Computertomographie), und auch Marker für Knochenbildung/resorption wie CTx und Phosphat im Urin waren signifikant gebessert. Signifikante Effekte fanden sich auch für den Marker BALP. Die dreijährige Gabe von Isoflavonen erwies sich damit in bescheidenem Maße als vorteilhaft für die Knochengesundheit, und interessanterweise erwies sich der Effekt bei Frauen mit einem höheren Knochenumsatz als stärker ausgeprägt.

Die Langzeitanwendung von Genistein senkt bei postmenopausalen Frauen die Wahrscheinlichkeit von Knochenfrakturen

Prof. Francesco Squadrito (Department of Clinical and Experimental Pharmacology, Universität von Messina, Italien) untersuchte, ob die bereits nachgewiesenen Effekte von 54 mg Genistein/Tag auf Parameter von Knochendichte und Mineralstoffumsatz (Marini et al. 2008) auch das Risiko von Knochenbrüchen reduzieren würden (Squadrito et al. 2010). Genistein ist ein ER- β -Agonist, und da dieser Rezeptor für protektive Effekte hinsichtlich des Knochenumsatzes verantwortlich ist, ist auf lange Sicht auch ein gesundheitlicher Nutzen zu erwarten.

Mit dem Modell FRAX zur Berechnung des Risikos von Frakturen lässt sich die 10-Jahres-Wahrscheinlichkeit eines größeren osteoporotischen Knochenbruchs und/oder einer Hüftfraktur ermitteln. Squadrito setzte dieses Modell in einer randomisierten, placebokontrollierten Studie an 389 osteopenischen postmenopausalem Frauen ein. Die Teilnehmer erhielten langfristig entweder 54 mg Genistein pro Tag (n = 191) oder Placebo (n = 189). Beide Behandlungen enthielten Calcium und Vitamin D3.

Die durch FRAX ermittelte Frakturwahrscheinlichkeit zeigte nach zwei Jahren in der Genisteingruppe im Vergleich zu Placebo eine signifikante Reduktion (Wahrscheinlichkeit größerer osteoporotischer Frakturen: mittlerer Unterschied -0,75; 95 % CI -1,009 bis -0,408, $p < 0,001$; Wahrscheinlichkeit einer Hüftfraktur: mittlerer Unterschied -0,41; 95 % CI -0,5425 bis -0,2775, $p < 0,001$). Die Werte für die Knochenmineraldichte am Oberschenkelhals korrelierten in der Genisteingruppe umgekehrt mit der durch FRAX bestimmten Frakturwahrscheinlichkeit (größere osteoporotische Frakturen: $r = -0,77$, 95 % CI -0,8130 bis -0,7203, $p < 0,0001$; Hüftfraktur: $r = -0,7158$, 95 % CI -0,7972 bis -0,6980, $p < 0,0001$). Nach diesen Ergebnissen stellt die Supplementation von Genistein bei postmenopausalen Frauen eine effektive Maßnahme zur Prävention von Knochensubstanzverlust und osteoporotische Frakturen dar.

Genistein reduziert die Zahl der Hitzewallungen in den Wechseljahren

Dr. James Elliott (DSM Nutritional Products Inc., Parsippany, New Jersey, USA) stellte die Ergebnisse einer randomisierten, placebokontrollierten Studie zu den Effekten von Genistein auf Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen der Wechseljahre vor (Elliott et al. 2010). Die 12-wöchige Studie wurde an 84 postmenopausalen Frauen durchgeführt, die mindestens 40 Hitzewallungen pro Woche angaben. Die Teilnehmer erhielten entweder eine Einmaldosis von 30 mg Genistein oder Placebo (beide Gruppen n = 42). Der Schweregrad wurde anhand der Greene Climacteric Scale eingeschätzt.

Die Einnahme von Genistein und der Status des Sojaverzehrs wurden anhand von Analysen von Genistein im Urin überwacht. In der Placebogruppe wurde vor der Studie eine Menge von 0,04 mg/ml Genistein, am Ende der Studie 0,03 mg/ml nachgewiesen. In der Genisteingruppe waren die Ausgangswerte höher, dennoch wurde eine signifikante Veränderung von 0,65 zu 178,8 mg/ml gemessen.

Bei den Patientinnen der Genisteingruppe wurde im Vergleich mit Placebo eine signifikante Abnahme der Anzahl von Hitzewallungen in Woche 8 ($p = 0,045$) und in Woche 12 ($p = 0,015$) festgestellt. Die Genisteinanwenderinnen profitierten im Vergleich zu Placebo auch von einer größeren prozentualen Reduktion von Hitzewallungen von Baseline bis Woche 4 (31 vs. 16 %, $p = 0,066$), Woche 8 (40 vs. 24 %, $p = 0,062$) und Woche 12 (44 vs. 22 %, $p = 0,027$).

Als Parameter für die Sicherheit an hormonsensitiven Geweben wurden die Spiegel von FSH und Estradiol gemessen, und die Dicke des Endometriums bestimmt. Wie bereits in ausnahmslos allen verfügbaren klinischen Studien, bei denen diese Parameter bestimmt wurden, zeigten sich keine „estrogenen“ Effekte von Genistein.

Isoflavone wirken eindeutig auf Symptome der Wechseljahre: Ergebnisse einer neuen Metaanalyse

Nachdem die Effekte von Isoflavonen auf vasomotorische Symptome der Wechseljahre nach wie vor diskutiert werden, führte **Dr. Mindy Kurzer** (University of Minnesota, Minnesota, USA) eine Metaanalyse der verfügbaren klinischen Studien durch (Taku et al. 2010c). Die Wirkung von Sojaisoiflavonen auf Hitzewallungen der Wechseljahre wurde in ca. 50 klinischen Studien untersucht. Bislang wurden drei Metaanalysen zu Soja veröffentlicht, alle drei mit positivem Ergebnis zugunsten der Isoflavone:

- Nelson untersuchte die Häufigkeit von Hitzewallungen in sechs Studien mit Sojaextrakt. Er fand eine signifikante Verringerung um 1 bis 1,5 Episoden pro Tag (Nelson et al. 2006).
- Howes analysierte 12 Studien mit Extrakten, Lebensmittel und Sojaprotein, und fand eine Abnahme von Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen um 34 % (Howes et al. 2006).
- Eine aktuelle Metaanalyse von Bolanos untersuchte 9 Studien mit einer Dauer von 12 Wochen, und fand eine Reduktion der Hitzewallungshäufigkeit um 40 % pro Tag (Bolanos et al. 2010).

Die neue Metaanalyse von Kurzer verwendete andere Einschlusskriterien: so wurde zum Beispiel in Cross-over-Studien jeweils nur die erste Studienperiode berücksichtigt, um Probleme mit Carry-over-Effekten zu vermeiden. Kurzer et al. berücksichtigten keine Studien mit Isoflavonen aus anderen Quellen als Soja, und schlossen auch Studien mit Hormonersatztherapie als Vergleichsmedikation aus. Von 41 identifizierten Studien wurden 23 ausgeschlossen, was zu insgesamt 17 randomisierten und kontrollierten Studien führte, die in 18 Veröffentlichungen beschrieben waren. Zwölf dieser Studien machten Angaben zur Häufigkeit von Hitzewallungen, 8 zum Schweregrad. Die meisten Arbeiten gingen über einen Zeitraum von 12 Wochen und verwendeten Dosen zwischen 40 und 100 mg Isoflavonen.

Alle 12 Studien, die Detailangaben zur Häufigkeit von Hitzewallungen machten, zeigten einen Rückgang, der in 75 % der Studien auch statistische Signifikanz erreichte. Von neun Studien zum Schweregrad der Hitzewallungen zeigten 44 % einen signifikanten Nutzen. Die Metaanalyse der 12 Studien zur Häufigkeit von Hitzewallungen zeigte, dass Isoflavone die Häufigkeit signifikant um 15,6 % stärker als Placebo reduzieren ($p < 0,0001$). Eine Analyse der acht Studien zum Schweregrad der Hitzewallungen zeigte, dass auch der Schweregrad um 24,5 % stärker als mit Placebo reduziert wird ($p < 0,0007$).

Längere Behandlungsdauer hat einen positiven Einfluss auf das Studienergebnis. Wesentlich ist, dass kein Nachlassen des Effektes über die Zeit festgestellt wurde. Die Ergebnisse der Analyse zeigen eindeutig, dass die Zufuhr von Sojaisoiflavonen die Häufigkeit und den Schweregrad von Hitzewallungen um mehr als 20 % stärker absenkt als Placebo. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der von den Frauen tatsächlich erfahrene Nutzen den Placeboeffekt

einschließt, und daher im Bereich von ca. 50 % Gesamtverbesserung liegt. Solche Verbesserungen stellen eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität von Frauen dar, die unter Hitzewallungen leiden.

Equol hemmt Wechseljahresbeschwerden ohne Einfluss auf hormonsensitive Gewebe

Prof. em. Takahashi Aso (Tokyo Medical University, Japan) berichtete über Details klinischer Studien, die an japanischen postmenopausalen Frauen mit Isoflavonexposition durchgeführt worden waren (Aso 2010a). Japanische Frauen haben über ihre Ernährung normalerweise eine höhere Isoflavonexposition als Frauen im Westen. In Korrelationsstudien war die Beobachtung milder (im Gegensatz zu schweren) Wechseljahresbeschwerden eindeutig mit höheren Equolspiegeln im 24-Stunden-Urin assoziiert (und so mit der Fähigkeit, Equol bilden zu können), während sich für Daidzein kein solcher Zusammenhang fand.

Die Korrelation zwischen Equolspiegeln im Urin und verminderten Wechseljahresbeschwerden wurde in einer Reihe klinischer Studien auf den Prüfstand gestellt (Aso 2010b).

- In einer ersten randomisierten Studie wurden 134 japanische Frauen für die Dauer von 12 Wochen entweder Placebo (n = 44), 10 mg S-Equol (n = 44), oder 30 mg S-Equol pro Tag zugeordnet (n = 46). Die regelmäßige Isoflavonzufuhr über die Nahrung wurde auf 20 mg/Tag beschränkt. Zu Beginn der Studie unterschied sich der Gesamtscore der Wechseljahresbeschwerden in Abhängigkeit davon, ob die Frauen Equolbildnerinnen waren (34,3 %), und in welchem Status der Wechseljahre sie sich befanden. Nach drei Monaten wurden für Angstbeschwerden, somatische Beschwerden und den Gesamtscore signifikante Unterschiede zwischen prämenopausalen, peri- oder postmenopausalen Symptomenscores beobachtet. Bereits die 10 mg-Dosis erwies sich als wirksam, aber die 30 mg-Dosis hatte ausgeprägtere Effekte. Mit 30 mg S-Equol zeigten die peri/postmenopausalen Equolbildner signifikante Unterschiede zum Ausgangswert für alle Wechseljahressymptomenscores mit Ausnahme von Depression ($p < 0,01$) (Ishiwata et al. 2009).
- In einer zweiten Studie wurden 126 japanische Frauen 12 Wochen mit Placebo (n = 60) oder 10 mg S-Equol (n = 66) supplementiert. Placeboresponder wurden im Rahmen des doppelblinden Designs durch eine Run-in-Phase ausgeschlossen. Am Ende der Studie war die Häufigkeit von Hitzewallungen in der Placebogruppe um 34,5 % verringert, in der Isoflavongruppe dagegen um 54 % (Aso 2010b).
- Die dritte Studie war eine achtwöchige Dosisfindungsstudie in 100 postmenopausalen US-amerikanischen Frauen. Die Studienteilnehmerinnen wurden Gruppen mit Tagesdosen von 10, 20 oder 40 mg S-Equol oder 50 mg Isoflavonen zugeordnet. Die 10 mg-Dosis S-Equol erbrachte Ergebnisse in der gleichen Größenordnung wie die 50

mg der Isoflavonmischung. Bessere Effekte wurden bei Frauen gesehen, die mindestens 8 Hitzewallungen pro Tag angaben. Der Effekt war dosisabhängig: mit 10, 20 und 40 mg S-Equol bzw. 50 mg komplexer Isoflavone wurde eine 50%ige Reduktion von Hitzewallungen nach achtwöchiger Supplementation bei 25,0, 27,3, 42,9 bzw. 20,0 % der Frauen erreicht (Aso 2010b).

Im Verlauf der Studien wurden keine Risiken offenbar. Die Supplementierung hatte keinen Effekt auf Hormonspiegel und auf Parameter der Schilddrüse (TSH, T3, T4). Die Dicke des Endometriums und die Vaginalzytologie blieben unverändert.

Referenzen

Accorsi-Neto A, Haidar M, Simoes R, Simoes M, Soares-Jr J und Baracat E (2009). Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)* 64(6):505-510.

Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW und Toda T (2000). Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 72(3):844-852.

Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, Kurzer MS und Peterson CT (2010). The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 91(1):218-230.

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Goepfing TS, Doerge DR und Helferich WG (2004). Soy processing influences growth of estrogen-dependent breast cancer tumors. *Carcinogenesis* 25(9):1649-1657.

Allred CD, Allred KF, Ju YH, Virant SM und Helferich WG (2001a). Soy diets containing varying amounts of genistein stimulate growth of estrogen-dependent (MCF-7) tumors in a dose-dependent manner. *Cancer Res* 61(13):5045-5050.

Allred CD, Ju YH, Allred KF, Chang J und Helferich WG (2001b). Dietary genistin stimulates growth of estrogen-dependent breast cancer tumors similar to that observed with genistein. *Carcinogenesis* 22(10):1667-1673.

Allred CD, Twaddle NC, Allred KF, Goepfing TS, Churchwell MI, Ju YH, Helferich WG und Doerge DR (2005). Soy processing affects metabolism and disposition of dietary isoflavones in ovariectomized BALB/c mice. *J Agric Food Chem* 53(22):8542-8550.

Aso T (2010a). Efficacy and safety of a natural S-equol supplement for menopausal healthcare. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Aso T (2010b). Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J Nutr* 140(7):1386S-1389S.

Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A, Cannata ML, Bitto A, D'Anna R, Squadrito F, Macri I, Frisina N und Buemi M (2009). Genistein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 20(11):1947-1954.

Barnes S (2010). Brief introduction to equol. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16 -20 October.

Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Fabbri R, Busacchi P, Nappi RE und Venturoli S (2009). Genistein supplements might not induce clitoral modifications in postmenopausal women: a prospective, pilot study. *J Sex Med* 6(11):3132-3138.

Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J und Messina MJ (2010). Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.

Bitto A, Granese R, Triolo O, Villari D, Maisano D, Giordano D, Altavilla D, Marini H, Adamo EB, Nicotina PA, D'Anna R und Squadrito F (2010a). Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. *Phytomedicine* 17(11):844-850.

Bitto A, Polito F, Atteritano M, Altavilla D, Mazzaferro S, Marini H, Adamo EB, D'Anna R, Granese R, Corrado F, Russo S, Minutoli L und Squadrito F (2010b). Genistein Aglycone Does Not Affect Thyroid Function: Results from a Three-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab*.

Bolanos R, Del Castillo A und Francia J (2010). Soy isoflavones versus placebo in the treatment of climacteric vasomotor symptoms: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 17(3):660-666.

Bolca S, Urpi-Sarda M, Blondeel P, Roche N, Vanhaecke L, Possemiers S, Al Maharik N, Botting N, De Keukeleire D, Bracke M, Heyerick A, Manach C und Depypere H (2010). Disposition of soy isoflavones in normal human breast tissue. *Am J Clin Nutr* 91(4):976-984.

Borodin EA, Menshikova IG, Dorovskikh VA, Feoktistova NA, Shtarberg MA, Yamamoto T, Takamatsu K, Mori H und Yamamoto S (2009). Effects of two-month consumption of 30 g a day of soy protein isolate or skimmed curd protein on blood lipid concentration in Russian adults with hyperlipidemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 55(6):492-497.

Boyapati SM, Shu XO, Ruan ZX, Dai Q, Cai Q, Gao YT und Zheng W (2005). Soyfood intake and breast cancer survival: a followup of the Shanghai Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 92(1):11-17.

Brandao LC, Hachul H, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S und D'Almeida V (2009). Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia. *Biol Res* 42(3):281-287.

Brink E, Coxam V, Robins S, Wahala K, Cassidy A und Branca F (2008). Long-term consumption of isoflavone-enriched foods does not affect bone mineral density, bone metabolism, or hormonal status in early postmenopausal women: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Am J Clin Nutr* 87(3):761-770.

Campbell SC, Khalil DA, Payton ME und Arjmandi BH (2010). One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause* 17(3):587-593.

Cancelo Hidalgo MJ und Castelo BC (2010). Optimizing soy isoflavones effect in postmenopausal women: the impact of timing on climacteric symptoms. *Gynecol Endocrinol*.

Carlson LE, Groff SL, Maciejewski O und Bultz BD (2010). Screening for Distress in Lung and Breast Cancer Outpatients: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*.

Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH und Pinto-Neto AM (2010). The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas* 67(3):262-269.

Chacko BK, Chandler RT, D'Alessandro TL, Mundhekar A, Khoo NK, Botting N, Barnes S und Patel RP (2007). Anti-inflammatory effects of isoflavones are dependent on flow and human endothelial cell PPARgamma. *J Nutr* 137(2):351-356.

Chacko BK, Chandler RT, Mundhekar A, Khoo N, Pruitt HM, Kucik DF, Parks DA, Kevil CG, Barnes S und Patel RP (2005). Revealing anti-inflammatory mechanisms of soy isoflavones by flow: modulation of leukocyte-endothelial cell interactions. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 289(2):H908-H915.

Chatterton RT, Jr., Khan SA, Heinz R, Ivancic D und Lee O (2010). Patterns of sex steroid hormones in nipple aspirate fluid during the menstrual cycle and after menopause in relation to serum concentrations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(1):275-279.

Chedraui P, San Miguel G und Schwager G (2010). The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol*.

Cho YA, Kim J, Park KS, Lim SY, Shin A, Sung MK und Ro J (2010). Effect of dietary soy intake on breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status. *Eur J Clin Nutr* 64(9):924-932.

Conner P, Lundström E und von Schoultz B (2008). Breast cancer and hormonal therapy. *Clin Obstet Gynecol* 51(3):592-606.

Dai SY, Burris TP, Dodge JA, Montrose-Rafizadeh C, Wang Y, Pascal BD, Chalmers MJ und Griffin PR (2009). Unique ligand binding patterns between estrogen receptor alpha and beta revealed by hydrogen-deuterium exchange. *Biochemistry* 48(40):9668-9676.

Dijkstra SC, Lampe JW, Ray RM, Brown R, Wu C, Li W, Chen C, King IB, Gao D, Hu Y, Shannon J, Wahala K und Thomas DB (2010). Biomarkers of dietary exposure are associated with lower risk of breast fibroadenomas in Chinese women. *J Nutr* 140(7):1302-1310.

Dorjgochoo T, Gu K, Zheng Y, Kallianpur A, Chen Z, Zheng W, Lu W und Shu XO (2010). Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*.

Elliott J, Evans M, Sharma P, Berman R und Guthrie N (2010). The effect of genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: A multicenter, randomized, placebo-controlled study. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Ferrari A (2009). Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res* 35(6):1083-1090.

Fuhrman BJ, Pfeiffer R, Xu X, Wu AH, Korde L, Gail MH, Keefer LK, Veenstra TD, Hoover RN und Ziegler RG (2009). Soy intake is associated with increased 2-hydroxylation and decreased 16alpha-hydroxylation of estrogens in Asian-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(10):2751-2760.

Gleason CE, Carlsson CM, Barnet JH, Meade SA, Setchell KD, Atwood CS, Johnson SC, Ries ML und Asthana S (2009). A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing* 38(1):86-93.

Goodman MT, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Le Marchand L, Kakazu KK, Nomura AM, Henderson BE und Kolonel LN (2009). Urinary phytoestrogen excretion and postmenopausal breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2(10):887-894.

Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Weltzien EK, Castillo AL und Caan BJ (2009). Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 118(2):395-405.

Hachul H, Brandao LC, D'Almeida V, Bittencourt LR, Baracat EC und Tufik S (2010). Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause*.

Hardy M (2010). Soy and the breast cancer patient: a clinical perspective. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Helferich WG, Andrade JE und Hoagland MS (2008). Phytoestrogens and breast cancer: a complex story. *Inflammopharmacology* 16(5):219-226.

Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Hiramatsu N, Mori M und Nishimura K (2010). Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function,

breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Food Res*.

Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ und Cassidy A (2010). Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 16(6):745-760.

Howes LG, Howes JB und Knight DC (2006). Isoflavone therapy for menopausal flushes: a systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 55(3):203-211.

Imani H, Tabibi H, Atabak S, Rahmani L, Ahmadinejad M und Hedayati M (2009). Effects of soy consumption on oxidative stress, blood homocysteine, coagulation factors, and phosphorus in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 19(5):389-395.

Ishimi Y (2010). Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice. *J Nutr* 140(7):1373S-1376S.

Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S und Watanabe S (2009). New equol supplement for relieving menopausal symptoms: randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause* 16(1):141-148.

Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J, Jr., Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T und Tsugane S (2009). Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci* 100(5):927-933.

Jenkins DJ, Mirrahimi A, Srichaikul K, Berryman CE, Wang L, Carleton A, Abdulnour S, Sievenpiper JL, Kendall CW und Kris-Etherton PM (2010). Soy Protein Reduces Serum Cholesterol by Both Intrinsic and Food Displacement Mechanisms. *J Nutr*.

Jenks BH (2010). Safety assessment of natural S-Equol. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Ju YH, Allred KF, Allred CD und Helferich WG (2006a). Genistein stimulates growth of human breast cancer cells in a novel, postmenopausal animal model, with low plasma estradiol concentrations. *Carcinogenesis* 27(6):1292-1299.

Ju YH, Doerge DR, Allred KF, Allred CD und Helferich WG (2002). 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(9):2474-2477.

Ju YH, Doerge DR, Woodling KA, Hartman JA, Kwak J und Helferich WG (2008). Dietary genistein negates the inhibitory effect of letrozole on the growth of aromatase-expressing estrogen-dependent human breast cancer cells (MCF-7Ca) in vivo. *Carcinogenesis* 29(11):2162-2168.

Ju YH, Fultz J, Allred KF, Doerge DR und Helferich WG (2006b). Effects of dietary daidzein and its metabolite, equol, at physiological concentrations on the growth of estrogen-dependent human breast cancer (MCF-7) tumors implanted in ovariectomized athymic mice. *Carcinogenesis* 27(4):856-863.

Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X und Jin S (2010a). Association between soy isoflavone intake and breast cancer recurrence and survival among postoperative patients receiving adjuvant endocrine therapy. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X und Jin S (2010b). Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* DOI:10.1503/cmaj.091298.

Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, Walsh SJ, Prestwood KM und Kerstetter JE (2009). Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 90(1):234-242.

Khan SA, Michel N, Michele B, Lee O, Chatterton RT, Ivancic D, Zalles C, Jovanovic B und Bergan R (2010). A phase IIb trial of G-2535 (unconjugated isoflavones-100) in women at high risk for breast cancer. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Kunz I, Lappe J, Recker R, Riegger C, Weber P und Heaney RP (2010). A randomized, placebo-controlled, double-blind pilot study to investigate the effect of a combination of genistein, polyunsaturated fatty acids and vitamins K1 and D3 on bone health and safety in postmenopausal women (PMW). 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16 -20 October.

Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Yoon KS und Lee BM (2009). Risk assessment of soybean-based phytoestrogens. *J Toxicol Environ Health A* 72(21-22):1254-1261.

Li SH, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ und Hui RT (2010a). Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr* 91(2):480-486.

Li Y, Liu K, Lei W und Zhang K (2010b). [Effect of soy isoflavones on peri-menopausal symptom and estrogen]. *Wei Sheng Yan Jiu* 39(1):56-59.

Li Y, Vandenboom TG, Wang Z, Kong D, Ali S, Philip PA und Sarkar FH (2010c). miR-146a suppresses invasion of pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 70(4):1486-1495.

Liang W, Lee AH, Binns CW, Huang R, Hu D und Shao H (2009). Soy consumption reduces risk of ischemic stroke: a case-control study in Southern China. *Neuroepidemiology* 33(2):111-116.

Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX und Chen YM (2009). Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 44(5):948-953.

Liu ZM, Ho SC, Chen YM und Ho YP (2010). A mild favorable effect of soy protein with isoflavones on body composition--a 6-month double-blind randomized placebo-controlled trial among Chinese postmenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 34(2):309-318.

Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz F, Arnott I und Ferrer-Barriendos J (2010). Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine*.

Majid S, Dar AA, Saini S, Chen Y, Shahryari V, Liu J, Zaman MS, Hirata H, Yamamura S, Ueno K, Tanaka Y und Dahiya R (2010). Regulation of minichromosome maintenance gene family by microRNA-1296 and genistein in prostate cancer. *Cancer Res* 70(7):2809-2818.

Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di S, V, Minutoli L, Atteritano M, Levy RM, Frisina N, Mazzaferro S, Frisina A, D'Anna R, Cancellieri F, Cannata ML, Corrado F, Lubrano C, Marini R, Adamo EB und Squadrito F (2010). Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20(5):332-340.

Marini H, Minutoli L, Polito F, Bitto A, Altavilla D, Atteritano M, Gaudio A, Mazzaferro S, Frisina A, Frisina N, Lubrano C, Bonaiuto M, D'Anna R, Cannata ML, Corrado F, Cancellieri F, Faraci M, Marini R, Adamo EB, Wilson S und Squadrito F (2008). OPG and sRANKL serum concentrations in osteopenic, postmenopausal women after 2-year genistein administration. *J Bone Miner Res* 23(5):715-720.

Maskarinec G, Morimoto Y, Conroy S, Nordt FJ und Franke A (2010). Nipple aspirate fluids and estrogen metabolites during a 6-month soyfood intervention. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, Murray MJ, Young RL und Wong WW (2009). Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr* 139:981-986.

Matulka RA, Matsuura I, Uesugi T, Ueno T und Burdock G (2009). Developmental and Reproductive Effects of SE5-OH: An Equol-Rich Soy-Based Ingredient. *J Toxicol* 2009:307618.

Myung SK, Ju W, Choi HJ und Kim SC (2009). Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 116(13):1697-1705.

Nasr E, Nasr D, Azoury F und Fares G (2009). Outcome and prognostic factors in the conservative treatment of breast cancer. *J Med Liban* 57(2):130-134.

Nelson HD, Vesco KK, Haney E, Fu R, Nedrow A, Miller J, Nicolaidis C, Walker M und Humphrey L (2006). Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 295(17):2057-2071.

Palacios S, Pornel B, Vazquez F, Aubert L, Chantre P und Mares P (2010). Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract. *Climacteric*.

Riesco E, Aubertin-Leheudre M, Maltais ML, Audet M und Dionne IJ (2010). Synergic effect of phytoestrogens and exercise training on cardiovascular risk profile in exercise-responder postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 17(5):1035-1039.

Rossi M, Bosetti C, Negri E, Lagiou P und La Vecchia C (2010). Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy. *Nutr Cancer* 62(7):871-877.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM und Ockene J (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288(3):321-333.

Santos-Galduroz RF, Galduroz JC, Facco RL, Hachul H und Tufik S (2010). Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res*.

Satzger I, Mattern A, Kuettler U, Weinspach D, Voelker B, Kapp A und Gutzmer R (2010). MicroRNA-15b represents an independent prognostic parameter and is correlated with tumor cell proliferation and apoptosis in malignant melanoma. *Int J Cancer* 126(11):2553-2562.

Setchell KD (2010). Differences in mouse versus human isoflavone metabolism and the implications for breast cancer risk. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Setchell KD, Zhao X, Shoaf SE und Ragland K (2009). The pharmacokinetics of S-(-)equol administered as SE5-OH tablets to healthy postmenopausal women. *J Nutr* 139(11):2037-2043.

Shedd-Wise KM, Alekel DL, Hofmann H, Hanson KB, Schiferl DJ, Hanson LN und Van Loan MD (2010). Soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: Three year effects on pQCT bone density and strength in postmenopausal women. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Shu XO (2010). Soy food intake among breast cancer patients: Association with survival and menopausal symptoms. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Shu XO, Zheng Y, Cai H, Gu K, Chen Z, Zheng W und Lu W (2009). Soy intake and breast cancer survival. *JAMA* 302(22):2437-2443.

Simpson ER (2000). Biology of aromatase in the mammary gland. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 5(3):251-258.

Squadrito F, Altavilla D, Bitto A, Polito F, Minutoli L und Marini H (2010). Genistein aglycone reduces FRAX rate in postmenopausal women. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Sun Q, Cong R, Yan H, Gu H, Zeng Y, Liu N, Chen J und Wang B (2009). Genistein inhibits growth of human uveal melanoma cells and affects microRNA-27a and target gene expression. *Oncol Rep* 22(3):563-567.

Tabibi H, Immani H, Hedayati M, Atabak S und Rahmani L (2010). Effects of soy consumption on serum lipids and apoproteins in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *Perit Dial Int*.

Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, Wang P, Melby MK, Hooper L, Kurzer MS, Mizuno S, Ishimi Y und Watanabe S (2010a). Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens* 28(10):1971-1982.

Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S und Ishimi Y (2010b). Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*.

Taku K, Melby MK, Messina M, Kronenberg F und Kurzer M (2010c). Soy isoflavones reduce postmenopausal hot flash frequency and severity: Results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 9th International Symposium on the Role of Soy in Health Promotion and Chronic Disease Prevention and Treatment, Washington DC, 16-19 October.

Teas J, Hurley TG, Hebert JR, Franke AA, Sepkovic DW und Kurzer MS (2009). Dietary seaweed modifies estrogen and phytoestrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 139(5):939-944.

Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S und Di Renzo GC (2004). Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 82(1):145-148.

Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T, Logsdon SM und Smith LM (2009). Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women—a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*.

Walsh MC, Trentham-Dietz A, Schroepfer TA, Reding DJ, Campbell B, Foote ML, Kaufman S, Barrett M, Remington PL und Cleary JF (2010). Cancer information sources used by patients to inform and influence treatment decisions. *J Health Commun* 15(4):445-463.

Ward HA und Kuhnle GG (2010). Phytoestrogen consumption and association with breast, prostate and colorectal cancer in EPIC Norfolk. *Arch Biochem Biophys* 501(1):170-175.

Wong JM, Kendall CW, de Souza R, Emam A, Marchie A, Vidgen E, Holmes C und Jenkins DJ (2010). The effect on the blood lipid profile of soy foods combined with a prebiotic: a randomized controlled trial. *Metabolism*.

Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P, Young RL, Barnes S, Ellis KJ, Shypailo RJ, Fraley JK, Konzelmann KL, Fischer JG und Smith EO (2009). Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr* 90(5):1433-1439.

Wood CE, Appt SE, Clarkson TB, Franke AA, Lees CJ, Doerge DR und Cline JM (2006). Effects of high-dose soy isoflavones and equol on reproductive tissues in female cynomolgus monkeys. *Biol Reprod* 75(3):477-486.

Wood CE, Hester JM, Appt SE, Geisinger KR und Cline JM (2008). Estrogen effects on epithelial proliferation and benign proliferative lesions in the postmenopausal primate mammary gland. *Lab Invest* 88(9):938-948.

Wu AH, Yu MC, Tseng CC und Pike MC (2008). Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 98(1):9-14.

Yee S, Burdock GA, Kurata Y, Enomoto Y, Narumi K, Hamada S, Itoh T, Shimomura Y und Ueno T (2008). Acute and subchronic toxicity and genotoxicity of SE5-OH, an equol-rich product produced by *Lactococcus garvieae*. *Food Chem Toxicol* 46(8):2713-2720.

Zaman MS, Chen Y, Deng G, Shahryari V, Suh SO, Saini S, Majid S, Liu J, Khatri G, Tanaka Y und Dahiya R (2010). The functional significance of microRNA-145 in prostate cancer. *Br J Cancer* 103(2):256-264.

Zhang M, Liu X und Holman CD (2010). Effect of dietary intake of isoflavones on the estrogen and progesterone receptor status of breast cancer. *Nutr Cancer* 62(6):765-773.

Zhang M, Yang H und Holman CD (2009). Dietary intake of isoflavones and breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 118(3):553-563.