

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

FOTH D

Der Stellenwert von Phytoestrogenen in der Therapie des klimakterischen Syndroms

Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Schweiz), 14-22

*Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Deutschland)
13-20*

*Journal für Menopause 2003; 10 (1) (Ausgabe für Österreich)
11-18*

Homepage:

www.kup.at/menopause

**Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche**

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Erschaffen Sie sich Ihre ertragreiche grüne Oase in Ihrem Zuhause oder in Ihrer Praxis

Mehr als nur eine Dekoration:

- Sie wollen das Besondere?
- Sie möchten Ihre eigenen Salate, Kräuter und auch Ihr Gemüse ernten?
- Frisch, reif, ungespritzt und voller Geschmack?
- Ohne Vorkenntnisse und ganz ohne grünen Daumen?

Dann sind Sie hier richtig



Der Stellenwert von Phytoestrogenen in der Therapie des klimakterischen Syndroms

D. Foth

Als Alternative zur klassischen Hormonsubstitutionstherapie werden zunehmend auch in Deutschland Phytoestrogene angeboten. Sojzubereitungen besitzen aufgrund ihres Isoflavongehaltes das größte Wirkpotential. Isoflavone stellen außerdem die am besten untersuchte Klasse der Phytoestrogene dar. Der Artikel gibt einen Überblick über den derzeitigen Wissensstand zum klinischen Einsatz von Phytoestrogenen (Isoflavone) in der Therapie von wichtigen Symptomen des klimakterischen Syndroms.

Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand sind Sojasupplemente in der Lage, klimakterische Beschwerden geringfügig zu reduzieren. Die Effektivität der Wirkung ist nicht mit jener einer HRT vergleichbar. Urogenitale Atrophien sind durch Isoflavone nicht behandelbar. Daten, um Isoflavone zur Prävention der Osteoporose zu empfehlen, liegen noch nicht vor.

Ein großes Wirkpotential muß den Isoflavonen im kardiovaskulären Bereich zugesprochen werden. Sojaprotein mit Isoflavonen ist in der Lage, das Lipidprofil, insbesondere bei Hypercholesterinämie, positiv zu beeinflussen. Der antioxidative Effekt von Isoflavonen sowie direkte Wirkungen an der Gefäßwand mit Verbesserung der Gefäßelastizität stellen weitere Wirkmechanismen im Rahmen der kardiovaskulären Protektion dar.

Isoflavone stellen für die Zukunft eine interessante Therapieoption dar. Nach dem derzeitigen Erkenntnisstand ist eine SPI-Therapie jedoch keinesfalls einer HRT gleichwertig. Die empfohlenen Dosierungen können hinsichtlich möglicher Wirkungen am Endometrium als sicher angesehen werden.

Schlüsselwörter: Sojasupplemente, Isoflavone, Postmenopause

The Importance of Phytoestrogens for the Therapy of Climacteric Symptoms: The interest in the effects of phytoestrogens on menopause-related symptoms and diseases is increasing. The article reviews the literature on the most important aspects of the climacteric syndrome and focuses on soy supplementation and isoflavones.

The majority of studies could only show small effects, at best, with no effects on vasomotoric symptoms at all. Isoflavones have no place in the treatment of urogenital atrophy. To date, there are no data available to recommend soy supplementation for the prevention of osteoporosis.

Dietary soy protein has been shown to have several beneficial effects on cardiovascular health. Best documented is the effect on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Soy isoflavone extracts improve systemic arterial compliance. Isoflavones do not show side effects on the postmenopausal endometrium. *J Menopause* 2003; 10 (1): 11–8.

Key words: soy supplementation, isoflavones, postmenopause

In den letzten 10 Jahren erlangten Phytoestrogene zunehmendes wissenschaftliches Interesse. Isoflavone stellen heute die am besten untersuchte Klasse der Phytoestrogene dar. Phytoestrogene binden an den Estrogenrezeptor (ER). Die Bindungsfähigkeit von Isoflavonen zum klassischen ER-alpha ist gering. Isoflavone besitzen jedoch eine hohe Bindungsaffinität zum ER-beta. Funktionell können Phytoestrogene in Abhängigkeit von ihrer Konzentration, der Konzentration der endogenen Hormone und dem spezifischen Endorgan estrogene und antiestrogene Eigenschaften entfalten. Zahlreiche Wirkungen werden aber auch rezeptorunabhängig vermittelt.

Als pflanzliche Alternative besitzen Sojzubereitungen aufgrund ihres Isoflavongehaltes das größte Wirkpotential.

Bereits 1931 wurde nachgewiesen, daß Sojabohnen hohe Konzentrationen an Isoflavonen, insbesondere Genistein und Daidzein, enthalten [1–4]. Neben der Sojabohne selbst stehen heute zahlreiche aus Soja hergestellte Nahrungsmittel zur Verfügung (Tab. 1).

In Abhängigkeit vom Anbaubereich und der Herstellung ist der Isoflavongehalt von Soja und Sojaprodukten sehr variabel (Tab. 2) [1, 2, 5–8].

Sojasupplemente unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung von der Sojabohne an sich sowie von typischen asiatischen Sojzubereitungen. In Asien verwendete Sojalebensmittel, wie z. B. Miso und Tempeh, sind vorwiegend fermentiert. Die Mikroorganismen, die zur Herstellung eingesetzt werden, können die inaktiven konjugierten Glykoside zu aktiven Aglykonen umwandeln, Unterschiede, die für die Bioverfügbarkeit und Wirkung von entscheidender Bedeutung sein können [8–12].

Sojaproteinisolate (SPI) können heute in eine Vielzahl von Nahrungsmitteln, wie z. B. Brot und Muffins, inkorporiert werden [13]. Sojatabletten enthalten reine Isoflavone ohne Proteinanteil [14].

Im folgenden wird der derzeitige Wissensstand zu Phytoestrogenen und der Therapie von wichtigen Symptomen des klimakterischen Syndroms dargestellt.

Vasomotorische Symptome

Hitzewallungen und Schweißausbrüche zählen zu den typischen klimakterischen Beschwerden. Bei asiatischen Frauen werden diese Symptome bedeutend seltener als z. B. bei deutschen Frauen beobachtet. Mögliche Ursachen sind sowohl kulturelle als auch diätetische Unterschiede [15–20]. Inwieweit eine phytoestrogenreiche Ernährung für die beobachteten Differenzen grundlegend verantwortlich ist, bleibt bis heute unklar. Japanerinnen nehmen bei traditioneller Ernährung bis zu 200 mg Isoflavone/d auf. Die durchschnittliche Isoflavonaufnahme in asiatischen Ländern beträgt 50 mg/d [21–23]. Eine Ernährung mit typischen amerikanischen und europäischen Lebensmitteln dagegen bietet weniger als 5 mg Isoflavone/d [24].

Nagata et al. [25] untersuchten prospektiv in einer japanischen Querschnittsstudie den Zusammenhang zwischen sojareicher Ernährung und klimakterischen Beschwerden. Die Autoren konnten eine negative Korrelation von Hitzewallungen und Sojakonsum nachweisen.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Studien zum Einfluß einer Sojasupplementation auf klimakterische Beschwerden durchgeführt. Verschiedene Sojzubereitungen und reine Isoflavone können Hitzewallungen und Schweißausbrüche nur gering reduzieren. In wenigen Studien war die Beeinflussung klimakterischer Symptome

Aus der Universitätsfrauenklinik Köln, Deutschland

Korrespondenzadresse: Dr. med. Dolores Foth, Universitätsfrauenklinik, D-50931 Köln, Kerpener Straße 34; E-Mail: dfoth@t-online.de

besser als die Placebowirkung, aber nicht mit der Effektivität einer HRT vergleichbar [26–36].

Albertazzi et al. [37] therapierten z. B. 104 Frauen mit 60 g SPI vs. Placebo über 12 Wochen. Unter SPI nahmen Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo signifikant ab (45 % Reduktion vs. 30 %). In anderen Studien konnte kein Effekt auf klimakterische Beschwerden gezeigt wer-

den [38–41]. Ein Zusammenhang der eingesetzten Dosierungen und Zubereitungen mit dem Therapieerfolg läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht erkennen. Von der North American Menopause Society wurde im Jahr 2000 als Schlußfolgerung aus gegenwärtig vorliegenden Studien eine Dosierung von 40–80 mg Isoflavonen/d zur Reduktion von Hitzewallungen empfohlen [42].

Tabelle 1: Auswahl von Sojaprodukten [42, 92, 148]

Sojamehl	Herstellung durch Mahlen gerösteter oder wärmebehandelter Sojabohnen – Vollfettversion (natürliche Öle enthalten) – Fettfreie Variante (Öle entzogen) – Glutenfrei
Sojamilch	Herstellung aus getrockneten Sojabohnen, die eingeweicht, zu einer Paste püriert und mit kochendem Wasser aufgesetzt werden – Voll- oder Halbfettmilch – Laktosefrei
Tempeh	Herstellung aus Sojabohnen oder einer Mischung aus Sojabohnen und Getreide in einem Kultivierungsprozess: Anreicherung mit Schimmelpilzen und Fermentation
Tofu	Herstellung aus Sojamilch durch Zugabe eines Gerinnungsmittels
Miso	Salzige, gegorene Sojabohnenpaste
Sojasauce	Herstellung durch Gärung – Begrenzter Nährwert
Sojaöl	Öl, das den Sojabohnen entzogen wird
Sojaprotein-konzentrate	Stark raffiniertes Sojaprotein – Proteinanteil 60–70 % – Isoflavongehalt variierend – Kohlenhydratanteil höher als bei SPI
Sojaprotein-isolate (SPI)	Stark raffiniertes Sojaprotein – Proteinanteil ca. 90 % – Isoflavongehalt variierend
Soja-Kost Texturiertes Sojaprotein (Texturized Vegetable Protein [TVP])	Herstellung aus fettarmem Sojamehl – Fleischersatz mit geringem Fettanteil

Tabelle 2: Isoflavongehalt (Daidzein und Genistein) von Nahrungsmitteln [6, 42]

	Mittelwerte (Daidzein + Genistein) mg Isoflavone/100 g Nahrungsmittel
Sojabohnen (grün, frisch)	151,17
Sojamehl	148,61
Sojaproteinkonzentrat (Wasserextraktion)	102,07
Tempeh	43,52
Sojabohnensprößlinge	40,71
Seiden-Tofu (fest)	27,91
Sojaproteinkonzentrat (Alkoholextraktion)	12,47
Sojamilch	9,65
Sojanudeln	8,50
Vegetarischer Burger	8,22

Urogenitale Atrophie

Die Mehrheit der limitiert vorliegenden klinischen Untersuchungen zeigte keinen estrogenen Effekt einer Soja- oder reinen Isoflavon-supplementation auf das Vaginal-epithel [26, 31, 34, 35, 39, 43]. Nur wenige Studien konnten eine geringgradige Proliferationszunahme am Vaginal-epithel nachweisen [27, 40, 44].

Osteoporoseprävention

Die geringere Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen unter Asiaten wird auf den Soja- bzw. Isoflavonkonsum zurückgeführt. Andererseits ist die Häufigkeit von Wirbel-frakturen unter Asiaten hoch und die Knochendichte geringer oder gleich jener von Europäerinnen. Ursächlich verantwortlich für die geringere Inzidenz von Schenkelhalsfrakturen sind eher anatomische Unterschiede [45, 46].

In zahlreichen Studien konnte ein positiver Effekt von Ipriflavin, einem synthetischen Isoflavon, auf den Knochenstoffwechsel gezeigt werden [24, 46, 47]. Ipriflavin wird u. a. zu Daidzein verstoffwechselt [48]. Im Knochen wird ER-beta, für den Genistein und Daidzein eine hohe Bindungsaffinität aufweisen, exprimiert [49, 50]. Analog einer Estrogensubstitutionstherapie (ERT) zeigen Isoflavone einen ausgeprägteren Effekt auf den trabekulären als auf den kortikalen Knochen [51–53]. Daidzein inhibiert direkt die Osteoklastenaktivität [54].

Tierexperimentell wurden an oophorektomierten Ratten positive Effekte von Isoflavonen und Sojaprotein auf den Knochenstoffwechsel gezeigt [51, 54–60]. In Studien mit postmenopausalen Affen konnte die osteoprotektive Wirkung einer Sojaproteindiät mit hoch- oder niedrigdosierten Isoflavonen nicht bestätigt werden [61, 62].

Humane Studien liegen nur begrenzt vor. Häufig handelt es sich um Kurzzeitstudien mit kleinen Patientinnen-zahlen.

In einer doppelblind durchgeführten Studie [63] mit 66 postmenopausalen Frauen, die mit 40 g SPI/d (90 mg Isoflavone) über 6 Monate therapiert wurden, stieg die Knochendichte in der Lendenwirbelsäule im Vergleich zu 40 g Casein/d an. Bei reduzierter Isoflavondosierung (56 mg Isoflavone/d) konnte der osteoprotektive Effekt nicht mehr nachgewiesen werden. Unter beiden Dosierungen wurden keine Veränderungen am Schenkelhals festgestellt.

Dalais et al. [64] wiesen bei frühpostmenopausalen Frauen einen 5%igen Anstieg der Knochendichte nach 3monatiger Gabe von Sojamehl nach. Alekel et al. [65] zeigten bei perimenopausalen Frauen, die mit 80,4 mg Isoflavone/d über 24 Wochen therapiert wurden, einen positiven Effekt auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule. Jedoch bestätigten zahlreiche Untersuchungen zu Knochenstoffwechselmarkern und Knochendichte positive Wirkungen auch hochdosierter Isoflavontherapien auf den Knochen postmenopausaler Frauen nicht [31, 34, 39, 66–70]. Mindestens 50 mg Isoflavone/d sind wahrscheinlich für positive Wirkungen am Knochen notwendig [42].

Kognitive Funktionen

Zahlreiche Gehirnregionen, wie das cholinerge System des Stirnhirns als auch des Hirnstamms, das serotonerge System des Mittelhirns und das dopaminerge System des Hypothalamus, hängen in ihrer Funktion von ovariellen Steroiden ab. Sowohl der Alterungsprozeß an sich als auch der Estrogenmangel selbst sind kausal an der Abnahme der kognitiven Funktion beteiligt [15].

Ob Phytoestrogene in der Lage sind, in diesen Prozeß positiv einzugreifen, kann heute nicht beantwortet werden. Mit dem Nachweis von ER-alpha und ER-beta im Gehirn sind jedoch potentielle Angriffspunkte vorhanden [23, 71].

An oophorektomierten Ratten konnte für 17beta-Estradiol und Phytoestrogene z. B. eine gleichwertige Verbesserung der Acetylcholinwirkung nachgewiesen werden [72, 73].

In einer Dreijahresstudie an postmenopausalen Affen reduzierte eine Sojatherapie die Phosphorylierung des Tau-Proteins, ein Prozeß, der in Zusammenhang mit der Entwicklung des Morbus Alzheimer steht [74].

In einer randomisierten humanen Studie führten 100 mg Isoflavone täglich zu einer Verbesserung der Schlafqualität [75].

Endometrium

Tierexperimentelle [76] und erste klinische Untersuchungen bestätigen einen fehlenden Effekt von SPI am humanen Endometrium.

Duncan et al. [43] konnten in einer Studie mit postmenopausalen Frauen nach Verabreichung von 2 mg Isoflavone/kg/d über 93 Tage histologisch keine Veränderungen am Endometrium nachweisen. Upmalis et al. [35] untersuchten 177 postmenopausale Frauen unter 50 mg Genistein und Daidzein/d vs. Placebo über 12 Wochen. Die sonographisch gemessenen Endometriumdicken wiesen keine Unterschiede auf. Drei weitere klinische Untersuchungen an postmenopausalen Frauen bestätigten unveränderte Endometriumdicken auch unter hochdosierten Isoflavonen [34, 77, 78].

Postmenopausale Hormonserumspiegel

Isoflavone auch in höherer Dosierung sind nicht in der Lage, die postmenopausalen Estradiolserumspiegel anzuheben (Tab. 3).

In allen aufgeführten Studien (Tab. 3) beeinflusste eine Isoflavontherapie die FSH-Serumspiegel übereinstimmend nicht. In nur zwei Studien wurde eine Suppression postmenopausal erhöhter Gonadotropine unter Phytoestrogenen dokumentiert. Cassidy et al. [79] zeigten nach 4wöchiger Therapie mit 0,8 mg/kg Isoflavone/d eine Reduktion der LH-Spiegel ohne Beeinflussung von Estradiol- und SHBG-Serumspiegeln bei postmenopausalen Frauen, während Wilcox et al. [44] nach 6wöchiger phytoestrogenreicher Diät eine Suppression der FSH-Werte nachwiesen. Im Nucleus arcuatus ist die Expression von ER-alpha höher als von ER-beta [80]. Genistein selbst besitzt aber eine höhere Bindungsaffinität zu ER-beta.

SHBG-Anstiege unter oraler Hormonsubstitution sind ein bekannter estrogener Effekt [81]. Mit steigenden SHBG-Spiegeln sinkt der Anteil an freien, biologisch verfügbaren Hormonen. Ein SHBG-Anstieg war in der Mehrheit der Studien mit Isoflavonen nicht nachweisbar (Tab. 3).

Für das Verhalten der Androgene unter Phytoestrogenen sind die vorliegenden Daten ebenfalls limitiert. Duncan et al. [43] (Tab. 3) beschrieben konstante Testosteron- und DHEAS-Serumspiegel unter höheren Isoflavondosierungen.

Für die Wertung hormonaler Effekte muß stets berücksichtigt werden, daß individuell große Schwankungsbreiten möglich sind. Sowohl die kalorische Gesamtaufnahme als auch die Nahrungszusammensetzung selbst, insbesondere der Protein- und Ballaststoffanteil, haben einen entscheidenden Einfluß auf den Estrogenmetabolismus [82, 83].

Kardiovaskuläre Protektion

Epidemiologische Daten aus Asien geben Hinweise auf eine Reduktion des Risikos kardiovaskulärer Erkrankungen durch Sojakonsum [84–86]. In zahlreichen Untersuchungen konnte ein Zusammenhang zwischen einer sojareichen Ernährung und günstigen Lipidprofilen nachgewiesen werden.

Üblicherweise wird bei erhöhten Cholesterinspiegeln empfohlen, eine Diät einzuhalten, die arm an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin ist. Soja z. B. ist *per se* cholesterinfrei und reich an Eiweiß sowie ungesättigten Fettsäuren.

Von der U. S. Food and Drug Administration wurde im Oktober 1999 die „Marketing Claim“ zugelassen, daß 25 g Sojaprotein täglich, als Teil einer Diät mit geringem Anteil

Tabelle 3: Hormonserumspiegel postmenopausaler Frauen unter Phytoestrogenen (Literaturübersicht)

	n	Dosierung/d	Dauer	Estradiol	FSH	SHBG
Foth et al. 2001 [unveröffentlicht]	16	20 g Sojaprotein + 20 mg Isoflavone (Sojasupplement)	24 Wochen	Konstant	Konstant	
Scambia et al. 2000 [34]	39	50 mg Isoflavone vs. Placebo (Tabletten)	6 Wochen		Konstant	
Upmalis et al. 2000 [35]	177	50 mg Genistein + Daidzein vs. Placebo (Tabletten)	12 Wochen	Konstant	Konstant	Konstant
Duncan et al. 1999 [43]	18	0,11 (Kontrolle), 1 oder 2 mg/kg Isoflavone (Sojasupplement)	93 Tage	Konstant	Konstant	Anstieg
Brzezinski et al. 1997 [27]	145	Hochdosierte phytoestrogenreiche Diät vs. Kontrolle	3 Monate	Konstant		Anstieg
Petrakis et al. 1996 [149]	10	37,4 mg Genistein (Sojasupplement)	6 Monate	Konstant		Konstant
Murkies et al. 1995 [31]	58	45 g Sojamehl vs. Weizenmehl	12 Wochen		Abfall (Weizenmehl)	
Baird et al. 1995 [26]	97	165 mg Isoflavone vs. Kontrolle (Sojasupplement)	4 Wochen	Konstant	Konstant	Konstant

an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin, das Risiko von Herzerkrankungen reduzieren kann [42].

Bereits 1940 zeigten Meeker und Kesten [87], daß tierisches Eiweiß (Casein) atherogener als pflanzliches (Soja) ist. Erste Untersuchungen zur Senkung des Cholesterinspiegels bei hypercholesterinämischen Patienten durch Sojasupplementation stammen aus dem Jahre 1967 [88]. In den folgenden Jahren wurde in vielen Studien der hypocholesterinämische Effekt von Sojaprotein bestätigt [89–96].

Anderson et al. [97] berechneten 1995 in einer Metaanalyse von 38 klinischen Studien folgende Wirkungen von Sojaprotein auf den Lipidstoffwechsel:

- Reduktion von Gesamtcholesterin: 9,3 %
- Reduktion von LDL-Cholesterin: 12,9 %
- Reduktion der Triglyzeride: 10,5 %
- Keine Veränderung von HDL-Cholesterin

Die durchschnittliche Aufnahme von Sojaprotein betrug 47 g/d. In dieser Metaanalyse konnte sowohl bei hyper- als auch bei normocholesterinämischen Frauen ein positiver Effekt nachgewiesen werden. Die Wirkung war von den Ausgangswerten statistisch signifikant abhängig. Bei Hypercholesterinämie sank der Serumspiegel im Durchschnitt um 10 % bei 25 g Sojaproteinaufnahme/d. Angemerkt werden muß jedoch, daß es sich überwiegend um Kurzzeitstudien handelte. Die Effekte einer Sojasupplementation auf den Lipidstoffwechsel sind insgesamt äußerst variabel. Nicht alle Untersuchungen können einen positiven Effekt bestätigen [98–102].

Gerade in den letzten Jahren wurden viele klinische Studien zum Verhalten der Serumlipide unter Sojakonsum durchgeführt. Diese Studien weisen zahlreiche Unterschiede hinsichtlich Alter der untersuchten Probanden, Ausgangssituation von seiten der Lipide (normo- oder hypercholesterinämisch, familiäre Hypercholesterinämien), Studiendesign, Ernährungsprofil, Studienlänge und Sojazubereitung auf.

Sojasupplemente differieren je nach Herstellung im Protein- und Isoflavonanteil. Unbeantwortet ist heute die Frage, in welcher Kombination Sojaprotein und Isoflavone am wirksamsten sind. Weiterhin muß erneut auf die individuell sehr variierende Bioverfügbarkeit von Isoflavonen hingewiesen werden [103].

Bei normocholesterinämischen Frauen wurden trotz variierender Ergebnisse insgesamt günstige Effekte auf das Lipidprofil nachgewiesen. Scheiber et al. [104] therapier-

ten 42 postmenopausale Frauen mit isoflavonreicher Diät (60 mg/d) über 12 Wochen und beobachteten signifikant steigende HDL-Cholesterinspiegel. Washburn et al. [36] verabreichten 20 g Sojaprotein einschließlich 34 mg Isoflavone im Vergleich zu Placebo an 51 perimenopausale, normocholesterinämische Frauen und sahen nach 6 Wochen signifikante Abfälle von Gesamt- und LDL-Cholesterin. Triglyzeride und HDL-Cholesterin zeigten keine Veränderungen.

Die Mehrzahl der vorliegenden Studien erfolgte mit hypercholesterinämischen Patienten (Tab. 4).

Wangen et al. [105] sahen auch unter alkoholextrahiertem Sojaprotein signifikante Abfälle für Gesamt- und LDL-Cholesterin und folgerten eine eigene Wirkung der Nichtisoflavonbestandteile. Mackey et al. [106] und Baum et al. [107] bestätigten einen isoflavonunabhängigen Effekt von Sojaprotein auf den Fettstoffwechsel. Konstante Sojaproteindiäten mit variierenden Isoflavonzusätzen unterschieden sich in ihrer Wirkung auf das Lipidprofil nicht.

Gegensätzlich sind die Ergebnisse von Crouse et al. [108]. 156 gesunde Männer und Frauen mit LDL-Cholesterinspiegeln zwischen 3,62 und 5,17 mmol/l wurden über 9 Wochen mit 25 g Casein oder 25 g SPI mit verschiedenen Isoflavondosierungen von 3, 27, 37 oder 62 mg/d therapiert. Die Autoren wiesen eine direkte Korrelation zwischen steigenden Isoflavondosierungen/d und sinkenden LDL- sowie Gesamtcholesterinwerten nach. Die Plasmaspiegel von HDL-Cholesterin und Triglyzeriden blieben unverändert. Alkoholextrahiertes Sojaprotein bewirkte keine signifikante Reduktion der Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel. Gardner et al. [109] schlußfolgerten ebenfalls, daß auch der Isoflavonanteil für den hypocholesterinämischen Effekt mitverantwortlich ist. Die Autoren verzeichneten unter Sojaprotein mit Isoflavonen günstigere Effekte auf den Lipidstoffwechsel, konnten die Ergebnisse jedoch statistisch nicht sichern.

In den letzten Jahren wurden zunehmend reine Isoflavone in Tablettenform angeboten. Samman et al. [110] führten eine Studie mit 14 gesunden, normocholesterinämischen, prämenopausalen Frauen in einem Crossover-Design mit 86 mg Isoflavone vs. Placebo über 4 Monate durch (2 Monate Placebo/2 Monate Isoflavone, Isoflavon-tabletten à 43 mg als Extrakt aus *Trifolium pratense*/Rotklee). Es wurden keine positiven Effekte auf Gesamtcholesterin, Triglyzeride, LDL-Oxidabilität und HDL-Cholesterin nachgewiesen. Howes et al. [111] bestätigten diese Ergebnisse an 66 normo- bis hypercholesterinämischen,

Tabelle 4: Gesamt-, LDL- (LDLC), HDL-Cholesterin- (HDLC) und Triglyzeridserumspiegel (TG) unter Sojasupplementation bei hypercholesterinämischen, postmenopausalen Frauen (Literaturübersicht)

	n	Dosierung/d	Therapiedauer	Gesamtcholesterin	LDLC	HDLC	TG
Gardner et al. 2001 [109]	94	42 g Casein (Kontrolle); 42 g Sojaprotein (alkoholextrahiert); 42 g Sojaprotein + 80 mg Isoflavone	12 Wochen ²	Abfall	Abfall	Konstant	
Wangen et al. 2001 [105]	18	68 g Sojaprotein + 0,11 mg (Kontrolle), 1 mg oder 2 mg Isoflavone/kg	à 93 d ² (Crossover-Design)	Konstant	Abfall	Konstant	
Mackey et al. 2000 [106]	54	28 g Sojaprotein + 4 mg oder 65 mg Isoflavone	12 Wochen ¹	Abfall	Abfall	Konstant	Konstant
Potter et al. 1998 [63]	66	40 g Casein (Kontrolle); 40 g Sojaprotein + 1,39 mg oder 2,25 mg Isoflavone/g Protein	6 Monate ¹	Abfall		Anstieg	
Baum et al. 1998 [107]	66	40 g Casein (Kontrolle); 40 g Sojaprotein + 56 mg oder 90 mg Isoflavone	6 Monate ¹	Konstant	Abfall	Anstieg	Konstant

¹Gleichzeitig fettreduzierte Ernährung, ²Keine Änderung der Ernährungsgewohnheiten

postmenopausalen Frauen, die mit Placebo, 1 oder 2 Isoflavontabletten/d (*Trifolium pratense*) in einem Crossover-Design für je 4 Wochen therapiert wurden. Weitere Studien mit postmenopausalen Frauen [69, 112–115] zeigten, daß die isolierte Verabreichung von 40 bis 150 mg Isoflavone/d ohne Sojaproteinanteil nicht zu einer Verbesserung des Lipidprofils führte.

Nur in wenigen Studien konnte eine unabhängige Wirkung für Isoflavone auf den Lipidstoffwechsel dargestellt werden [78, 116, 117]. Sojaprotein ist für den lipidsenkenden Effekt maßgeblich verantwortlich.

Sojaprotein erhöht die Gallensäurenexkretion. Über diesen Mechanismus kann die Cholesterinkonzentration im Blut indirekt gesenkt werden, da die Ausscheidung steigt. Sojapeptide besitzen ca. 70 % der Effizienz von Cholestyramin [118, 119]. Diese Beobachtung würde auch erklären, warum isolierte Isoflavone nicht wirken.

Zur weiteren Klärung der Rolle der Isoflavone erfolgten an postmenopausalen Makaken vergleichende Untersuchungen zur Wirksamkeit von Diäten mit Casein, Casein mit Isoflavonen oder Sojaprotein mit gleicher Isoflavondosierung. Diese zeigten eindeutig, daß unter gleichzeitiger Applikation von Sojaprotein signifikant bessere Lipidprofile zu erzielen sind. Für Isoflavone ohne Sojaprotein konnte ebenfalls kein Effekt nachgewiesen werden [120, 121]. Auch andere Makakenstudien bestätigten deutlich günstigere Effekte auf Lipidparameter und atherosklerotische Plaques der Koronararterien unter Sojaprotein mit Isoflavonanteil [122, 123].

Der Einsatz von Isoflavontabletten für die positive Beeinflussung des Lipidprofils ist derzeit fragwürdig. Die Mehrheit bisher durchgeführter Studien weist dem Sojaprotein die für die Senkung des Cholesterinserumspiegels eine entscheidende Rolle zu. Unklar bleibt jedoch, ob Isoflavone oder andere Sojabestandteile für den hypocholesterinämischen Effekt mitverantwortlich sind bzw. diesen verstärken können. Eine Dosisabhängigkeit ist aus den vorliegenden Untersuchungen nicht ableitbar. Es muß angenommen werden, daß eine bestimmte Isoflavondosierung den positiven Effekt von Sojaprotein auf den Lipidstoffwechsel verstärken kann.

Für den weiteren klinischen Einsatz ist aber gerade die Beantwortung der Frage, was und in welcher Dosierung kombiniert werden sollte, entscheidend.

Die Effektivität einer Sojasupplementation ist bisher in keiner klinischen Studie mit den Wirkungen einer HRT auf den Lipidstoffwechsel verglichen worden.

Tierexperimentell wurden in einer 36monatigen Studie postmenopausale, atherosklerotische Makaken mit Sojaprotein, Sojaprotein mit 129 mg Phytoestrogenen (SPI) und Sojaprotein mit 0,625 mg konjugierten Estrogenen therapiert [124]. Unter Phytoestrogen- und Estrogensubstitution fielen Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel im Vergleich zur alleinigen Proteintherapie signifikant ab. Die Triglyzeridkonzentrationen stiegen unter konjugierten Estrogenen an, jedoch nicht unter SPI. HDL-Cholesterin zeigte nur unter SPI einen signifikanten Anstieg. Insgesamt wurden die Lipidstoffwechselfparameter unter Phytoestrogenen günstiger als unter konjugierten Estrogenen beeinflusst. Die Regression atherosklerotischer Plaques der Koronararterien war in der Estrogensubstitutionsgruppe am deutlichsten, gefolgt von der SPI-Therapie. In ihrer Effektivität wurde die Phytoestrogen-therapie zwischen Estrogensubstitution und alleiniger Proteintherapie eingestuft.

Neben dem direkt lipidsenkenden Effekt existieren heute zahlreiche Vorstellungen zu den Wirkmechanismen, über die Sojabestandteile einen positiven Effekt auf kardiovaskuläre Risikofaktoren ausüben können.

Antioxidativer Effekt

Oxidiertes LDL zeichnet sich durch eine größere Atherogenität als natives LDL aus. Genistein ist das potenteste Antioxidant unter den Phytoestrogenen.

Antioxidative Effekte wurden bereits bei relativ niedrigen Isoflavonspiegeln beobachtet [125–127]. Sojaprotein mit Isoflavonen, wie sie in natürlicher Konzentration vorkommen, reduzierte *in vitro* und *in vivo* die Lipidperoxidation, up-regulierte den LDL-Rezeptor und erhöhte die Resistenz von LDL vor Oxidation. Isoflavone besitzen die Fähigkeit, LDL vor Oxidation zu schützen [119, 126, 128–132].

Jenkins et al. [133, 134] wiesen bei hypercholesterinämischen Probanden unter Sojaprotein und 86 bzw. 168 mg Isoflavone/d trotz konstanter absoluter LDL-Cholesterinkonzentration fallende Spiegel an oxidiertem LDL nach.

Direkte Gefäßwirkungen

In einer klinischen Untersuchung verbesserten 40 und 80 mg Isoflavone/d die Gefäßelastizität peri- und postmenopausaler Frauen [113]. Die Effektivität der Wirkung war jener einer ERT nahezu identisch [135].

Isoflavone zeigen unabhängig von der Lipidwirkung direkte positive Effekte an der Arterienwand [119, 136]. Sie verstärken die Wirkung vasodilatatorischer Faktoren wie Azetylcholin in atherosklerotischen Arterien weiblicher Affen [137] und besitzen die Fähigkeit, die Atheroskleroseentwicklung zu inhibieren [136, 138–141]. Genistein hemmt möglicherweise die Thrombozytenaggregation [142, 143].

In Langzeitstudien mit postmenopausalen Makaken reduzierte Sojaprotein mit Isoflavonen die Progression atherosklerotischer Plaques [124, 144].

In Blutgefäßen werden ER-alpha und ER-beta exprimiert [145]. Genistein weist eine hohe Bindungsaffinität zu ER-beta auf. Makela et al. [146] konnten in atherosklerotischen Arterien von Ratten eine Over-Expression von ER-beta zeigen. Experimentell wurde die Atherogenese sowohl durch 17beta-Estradiol als auch durch Genistein inhibiert.

Bisher limitiert vorliegende Untersuchungen gaben keine Hinweise auf Effekte von Sojaprotein und Isoflavonen auf Faktoren der Fibrinolyse und Gerinnung [147].

Als Schlußfolgerung aus gegenwärtig vorliegenden Studien wurden von der North American Menopause Society im Jahre 2000 [42] folgende Dosierungen zur Sojasupplementation veröffentlicht:

- ♦ Cholesterinreduktion: 50 mg Isoflavone/d (ca. 25 g Sojaprotein/d)
- ♦ Gefäßelastizität: 40–80 mg Isoflavone/d
- ♦ Antioxidative Wirkung: 10 mg Isoflavone/d

In der Praxis gestaltet sich eine Therapie mit Phytoestrogenen jedoch schwierig. Reine Isoflavontabletten sind für positive Wirkungen im Lipidstoffwechsel nicht zu empfehlen, da das Sojaprotein für die erzielten Effekte entscheidend verantwortlich ist.

Vorliegende Studien zum klinischen Einsatz von Sojasupplementen sind schwer vergleichbar. Die applizierten Dosierungen werden als g Sojaprotein, mg Glykone oder Aglykone angegeben. Jedoch sind nur die Aglykone Genistein und Daidzein die wirksamen Substanzen. Zusätzlich führen individuelle Variabilitäten in der Darmflora zu differierenden Serumspiegeln bei gleicher Isoflavonaufnahme. Die Frage der optimalen Dosierung für positive Wirkungen im Lipidstoffwechsel kann derzeit noch nicht endgültig beantwortet werden.

Schlussfolgerung

Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand sind Sojasupplemente in der Lage, klimakterische Beschwerden geringfügig zu reduzieren. Die Effektivität der Wirkung ist nicht mit jener einer HRT vergleichbar. Urogenitale Atrophien sind durch Isoflavone nicht behandelbar. Daten, um Isoflavone zur Prävention der Osteoporose zu empfehlen, liegen noch nicht vor.

Ein großes Wirkpotential muß den Phytoestrogenen im kardiovaskulären Bereich zugesprochen werden. Sojaprotein mit Isoflavonen ist in der Lage, das Lipidprofil insbesondere bei Hypercholesterinämie positiv zu beeinflussen. Der antioxidative Effekt von Isoflavonen sowie direkte Wirkungen an der Gefäßwand mit Verbesserung der Gefäßelastizität stellen weitere Wirkmechanismen im Rahmen der kardiovaskulären Protektion dar.

Isoflavone stellen für die Zukunft eine interessante Alternative zur klassischen HRT da. Nach derzeitigem Erkenntnisstand ist eine SPI-Therapie jedoch keinesfalls einer HRT gleichwertig. Die empfohlenen Dosierungen können hinsichtlich möglicher Wirkungen am Endometrium als sicher angesehen werden.

Literatur:

1. Coward L, Barnes NC, Setchell KDR. Genistein and daidzein, and their β -glycoside conjugates: anti-tumor isoflavones in soybean foods from American and Asian diets. *J Agric Food Chem* 1993; 41: 1961–7.
2. Murphy PA. Phytoestrogen content of processed soybean products. *Food Technol* 1982; 34: 60–4.
3. Saloniemi H, Wahala K, Nykanen-Kurki P, Kallella IC, Saastamoinen I. Phytoestrogen content and estrogenic effect of legume fodder. *Proc Soc Exp Biol Med* 1995; 208: 13–7.
4. Setchell KDR. Absorption and metabolism of soy isoflavones – from food to dietary supplements and adults to infants. *J Nutr* 2000; 130: 654S–5S.
5. Barnes S, Kirk M, Coward L. Isoflavones and their conjugates in soy foods: extraction conditions and analysis by HPLC-mass spectrometry. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 2466–74.
6. Dwyer JT, Goldin BR, Saul N, Gualtieri L, Barakat S, Adlercreutz H. Tofu and soy drinks contain phytoestrogens. *J Am Diet Assoc* 1994; 94: 739–43.
7. Eldridge A, Kwolek WF. Soybean isoflavones: effect of environment and variety on composition. *J Agric Food Chem* 1983; 31: 394–6.
8. Wang HJ, Murphy PA. Isoflavone content in commercial soybean foods. *J Agric Food Chem* 1994; 42: 1666–73.
9. Barnes S. Evolution of the health benefits of soy isoflavones. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 386–92.
10. Golbitz P. Traditional soyfoods: processing and products. *J Nutr* 1995; 125: 570S–2S.
11. Klus K, Barz W. Formation of polyhydroxylated isoflavones from the soybean seed isoflavones daidzein and glycitein by bacteria isolated from tempeh. *Arch Microbiol* 1995; 164: 428–34.
12. Setchell KD. Phytoestrogens: the biochemistry, physiology, and implications for human health of soy isoflavones. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1333S–46S.
13. Klein BP, Perry AK, Adair N. Incorporating soy proteins into baked products for use in clinical studies. *J Nutr* 1995; 125: 666S–74S.
14. Vincent A, Fitzpatrick LA. Soy isoflavones: are they useful in menopause? *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 1174–84.
15. Foth D, Ahrendt HJ für die AG SiKuS. Symptome des Estrogenmangels. *Frauenarzt* 2001; 42: 1135–41.
16. Lock M. Menopause in cultural context. *Exp Gerontol* 1994; 29: 307–17.
17. Punyahotra SK, Limpaphayom KK. An asian perspective of the menopause. In: Wren BG (ed). *Progress in the management of the menopause*. Parthenon, New York, 1997.
18. Richters JM. Menopause in different cultures. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18: 73–80.
19. Somekawa Y, Chiguchi M, Ishibashi T, Aso T. Soy intake related to menopausal symptoms, serum lipids, and bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 109–15.
20. Tang GW. The climacteric of Chinese factory workers. *Maturitas* 1994; 19: 177–82.
21. Adlercreutz H, Honjo H, Higashi A. Lignan and phytoestrogen excretion in Japanese consuming traditional diet. *Scand J Clin Lab Invest* 1988; 48: 190.
22. Cassidy A, Bingham S, Setchell KDR. Biological effects of a diet of soy protein rich in isoflavones on the menstrual cycle of premenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1994; 60: 333–40.
23. Setchell KD, Cassidy A. Dietary isoflavones: biological effects and relevance to human health. *J Nutr* 1999; 129: 758S–67S.
24. Mackey R, Eden J. Phytoestrogens and the menopause. *Climacteric* 1998; 1: 302–8.
25. Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Soy product intake and hot flashes in Japanese women: results from a community-based prospective study. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 790–3.
26. Baird DD, Umbach DM, Lansell L, Hughes CL, Setchell KDR, Weinberg CR, Haney AF, Wilcox AJ, McLachlan JA. Dietary intervention study to assess

estrogenicity of dietary soy among postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1685–90.

27. Brzezinski A, Adlercreutz H, Shaoul R, Rösler A, Shmueli A, Tanos V, Schenker JG. Short-term effects of phytoestrogen-rich diet on postmenopausal women. *Menopause* 1997; 4: 89–94.
28. Elkind-Hirsch K. Effect of dietary phytoestrogens on hot flashes: can soy-based proteins substitute for traditional estrogen replacement therapy? *Menopause* 2001; 8: 154–6.
29. Harding C, Morton M, Gould V. Dietary soy supplementation is estrogenic in menopausal women. *Am J Clin Nutr*: in press.
30. Knight DC, Howes JB, Eden JA. The effect of Promensil, an isoflavone extract, on menopausal symptoms. *Climacteric* 1999; 2: 79–84.
31. Murkies AL, Lombard C, Strauss BJG, Wilcox G, Burger HG, Morton MS. Dietary flour supplementation decreases postmenopausal hot flashes: Effect of soy and wheat. *Maturitas* 1995; 21: 189–95.
32. Nachtigall LB, Renichel R, LaGrega L, Lee WW, Nachtigall L. The effects of isoflavone derived from red clover on vasomotor symptoms, endometrial thickness, and reproductive hormone concentrations in menopausal women (abstract). 81st Annual Meeting of the Endocrine Society, San Diego, CA, 1999.
33. Pan Y, Anthony MS, Binns M, Clarkson TB. A comparison of oral micronized estradiol with soy phytoestrogen effects on tail skin temperatures of ovariectomized rats. *Menopause* 2001; 8: 171–4.
34. Scambia G, Mango D, Signorile PG, Angeli RA, Palena C, Gallo D, Bombardelli E, Morazzoni P, Riva A, Mancuso S. Clinical effects of a standardized soy extract in postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 2000; 7: 105–11.
35. Upmalis DH, Lobo R, Bradley L, Warren M, Cone FL, Lamia CA. Vasomotor symptom relief by soy isoflavone extract tablets in postmenopausal women: a multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Menopause* 2000; 7: 236–42.
36. Washburn S, Burke GL, Morgan T, Anthony M. Effect of soy protein supplementation on serum lipoproteins, blood pressure, and menopausal symptoms in perimenopausal women. *Menopause* 1999; 6: 7–13.
37. Albertazzi P, Pansini F, Bonaccorsi G, Zanotti L, Forini E, De Aloysio D. The effect of dietary soy supplementation on hot flashes. *Obstet Gynecol* 1998; 91: 6–11.
38. Baber RJ, Templeman C, Moreton T, Kelly GE, West L. Randomized placebo-controlled trial of an isoflavone supplement and menopausal symptoms in women. *Climacteric* 1999; 2: 85–92.
39. Knight DC, Howes JB, Eden JA, Howes LG. Effects on menopausal symptoms and acceptability of isoflavone-containing soy powder dietary supplementation. *Climacteric* 2001; 4: 13–8.
40. Quella SK, Loprinzi CL, Barton DL, Knost JA, Sloan JA, La Vasseur BI, Swan D, Krupp KR, Miller KD, Novotny PJ. Evaluation of soy phytoestrogens for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: A North Central Cancer Treatment Group Trial. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1068–74.
41. St Germain A, Peterson CT, Robinson JG, Alekel DL. Isoflavone-rich or isoflavone-poor soy protein does not reduce menopausal symptoms during 24 weeks of treatment. *Menopause* 2001; 8: 17–26.
42. NAMS: The role of isoflavones in menopausal health: consensus opinion of The North American Menopause Society. *Menopause* 2000; 7: 215–29.
43. Duncan AM, Underhill KE, Xu X, Lavallee J, Phipps WR, Kurzer MS. Modest hormonal effects of soy isoflavones in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3479–84.
44. Wilcox G, Wahlqvist ML, Burger HG, Medley G. Oestrogenic effects of plant foods in postmenopausal women. *BMJ* 1990; 30: 905–6.
45. Cummings SR, Cauley JA, Palermo L, Ross PD, Wasnich RD, Black D, Faulkner D. Racial differences in hip axis lengths might explain racial differences in rates of hip fracture. *Osteoporos Int* 1994; 4: 226–9.
46. Messina MJ. Legumes and soybeans: overview of their nutritional profiles and health effects. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 439S–50S.
47. Scheiber MD, Rebar RW. Isoflavones and postmenopausal bone health: a viable alternative to estrogen therapy? *Menopause* 1999; 6: 233–41.
48. Yoshida K, Tsukamoto T, Torii H, Doi T, Naeshiro I, Uemura I, Tanayama S. Metabolism of ipriflavone (TC-80) in rats. *Radioisotopes* 1985; 34: 612–7.
49. Nilsson LO, Boman A, Savendahl L, Grigelioniene G, Ohlsson C, Ritzen EM, Wroblewski J. Demonstration of estrogen receptor-beta immunoreactivity in human growth plate cartilage. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 370–3.
50. Vidal V, Kindblom LG, Ohlsson C. Expression and localization of estrogen receptor-beta in murine and human bone. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 923–9.
51. Arjmandi BH, Alekel L, Hollis BW, Amin D, Stacewicz-Sapuntzakis M, Guo P, Kukreja SC. Dietary soybean protein prevents bone loss in an ovariectomized rat model of osteoporosis. *J Nutr* 1996; 126: 161–7.
52. Kohrt WM, Birge SJ. Differential effects of estrogen treatment on bone mineral density of the spine, hip, wrist and total body in late postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1995; 5: 150–5.
53. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of hormone therapy on bone mineral density: results from the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1389–96.
54. Blair HC, Jordan SE, Peterson TG, Barnes S. Variable effects of tyrosine kinase inhibitors on avian osteoclastic activity and reduction of bone loss in ovariectomized rats. *J Cell Biochem* 1996; 61: 629–37.
55. Anderson JJ, Ambrose WW, Garner SC. Biphasic effects of genistein on bone tissue in the ovariectomized, lactating rat model. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 345–50.
56. Arjmandi BH, Birnbaum R, Goyal NV, Getlinger MJ, Juma S, Alekel DL, Hasler CM, Drum ML, Hollis BW, Kukreja SC. Bone-sparing effect of soy protein in ovarian hormone-deficient rats is related to its isoflavone content. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1364S–8S.
57. Draper CR, Edell MJ, Dick IM, Randall AG, Martin GB, Prince RL. Phytoestrogens reduce bone loss and bone resorption in oophorectomized rats. *J Nutr* 1997; 127: 1795–9.

58. Ishida H, Uesugi T, Hirai K, Toda T, Nukaya H, Yokotsuka K, Tsuji K. Preventive effects of the plant isoflavones, daidzin and genistin, on bone loss in ovariectomized rats fed a calcium-deficient diet. *Biol Pharm Bull* 1998; 21: 62–6.
59. Picherit C, Bennetau-Pelissero C, Chanteranne B, Lebecque P, Davicco MJ, Barlet JP, Coxam V. Soybean isoflavones dose-dependently reduce bone turnover but do not reverse established osteopenia in adult ovariectomized rats. *J Nutr* 2001; 131: 723–8.
60. Uesugi T, Toda T, Tsuji K, Ishida H. Comparative study on reduction of bone loss and lipid metabolism abnormality in ovariectomized rats by soy isoflavones, daidzin, genistin, and glycitin. *Biol Pharm Bull* 2001; 24: 368–72.
61. Jayo MJ, Anthony MS, Register TC. Dietary soy isoflavone and bone loss: a study in ovariectomized monkeys (abstract 555). *J Bone Miner Res* 1996; 11: S228.
62. Lees CJ, Ginn TA. Soy protein isolate diet does not prevent increased cortical bone turnover in ovariectomized macaques. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 557–8.
63. Potter SM, Baum JA, Teng H, Stillman RJ, Shay NF, Erdman JW. Soy protein and isoflavones: their effects on blood lipids and bone density in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1375–9S.
64. Dalais FS, Rice GE, Bell RJ. Dietary soy supplementation increases vaginal cytology maturation index and bone mineral content in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1518S.
65. Alekel DL, Germain AS, Peterson CT, Hanson KB, Stewart JW, Toda T. Isoflavone-rich soy protein isolate attenuates bone loss in the lumbar spine of perimenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 844–52.
66. Bonaccorsi G, Albertazzi P, Constantino D. Soy phytoestrogens and bone (abstract 44). North American Menopause Society Meeting, Washington, DC, 1997.
67. Eden JA, Knight DC, Mackey R. Hormonal effects of isoflavones (abstract 320). 8th International Congress on the Menopause, Sydney, 1996.
68. Gallagher JC, Rafferty K, Wilson M, Haynaska V. The effect of soy protein on bone metabolism (abstract). Third International Symposium on the Role of Soy Preventing and Treating Chronic Disease, Washington, DC, 1999.
69. Hsu CS, Shen WW, Hsueh YM, Yeh SL. Soy isoflavone supplementation in postmenopausal women. Effects on plasma lipids, antioxidant enzyme activities and bone density. *J Reprod Med* 2001; 46: 221–6.
70. Wangen KE, Duncan AM, Merz-Demlow BE, Xu X, Marcus R, Phipps WR, Kurzer MS. Effects of soy isoflavones on markers of bone turnover in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3043–8.
71. Shughrue PJ, Lane MV, Merchenthaler I. Comparative distribution of estrogen receptor-alpha and -beta mRNA in the rat central nervous system. *J Comp Neurol* 1997; 388: 507–25.
72. Pan Y, Anthony MS, Clarkson TB. Effect of estradiol and soy phytoestrogens on choline acetyltransferase and nerve growth factor mRNAs in the frontal cortex and hippocampus of female rats. *Proc Soc Exp Biol Med* 1999; 221: 118–25.
73. Pan Y, Anthony MS, Clarkson TB. Evidence for up-regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA by soy phytoestrogens in the frontal cortex of retired breeder female rats. *Neurosci Lett* 1999; 261: 17–20.
74. Kim H, Xia H, Li L, Gewin J. Modulation of neurodegenerative markers by dietary soy in a primate model of menopause. Third International Symposium on the Role of Soy Preventing and Treating Chronic Disease, Washington, DC, 1999.
75. Hochanadel G, Shifren J, Zhdanova I, Maher T, Spiers PA. Phytoestrogens in the treatment of the cognitive and somatic symptoms of menopause. *J Neuropsych Clin Neurosci* 1999; 11: 13.
76. Foth D, Cline JM. Effects of mammalian and plant estrogens on mammary glands and uteri of macaques. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 1413S–7S.
77. Baber R, Clifton-Bligh P, Fulcher G, Lieberman D, Nery L, Moreton T. The effect of an isoflavone dietary supplement (P-081) on serum lipids, forearm bone density and endometrial thickness in postmenopausal women (abstract 27). *Menopause* 1999; 6: 326.
78. Clifton-Bligh PB, Baber RJ, Fulcher GR, Nery ML, Moreton T. The effect of isoflavones extracted from red clover (Rimostil) on lipid and bone metabolism. *Menopause* 2001; 8: 259–65.
79. Cassidy A. Phytoestrogens: a possible alternative to HRT? *J Br Menopause Soc* 1998; 51: 10–1.
80. Laflamme N, Nappi RE, Drolet G, Labrie C, Rivest S. Expression and neuropeptidic characterization of estrogen receptors (ERalpha and ERbeta) throughout the rat brain: anatomical evidence of distinct roles of each subtype. *J Neurobiol* 1998; 36: 357–78.
81. Foth D, Römer Th, Panzig E. Hepatische Veränderungen unter differenten Hormonsubstitutionstherapien im Klimakterium. *Zentralbl Gynakol* 1995; 117: 349–52.
82. Adlercreutz H, Hockerstedt K, Bannwart C, Bloigu S, Hamalainen E, Fotsis T, Ollus A. Effect of dietary components, including lignans and phytoestrogens, on enterohepatic circulation and liver metabolism of estrogens and sex hormone binding globulin (SHBG). *J Steroid Biochem* 1987; 27: 1135–44.
83. Lu LJ, Anderson KE, Grady JJ, Kohen F, Nagamani M. Decreased ovarian hormones during a soya diet: implications for breast cancer prevention. *Cancer Res* 2000; 60: 4112–21.
84. Adlercreutz H. Western diet and western diseases: some hormonal and biochemical mechanisms and associations. *Scand J Clin Lab Invest* 1990; 50 (Suppl): 3–12.
85. Goldwyn S, Lazinsky A, Wei H. Promotion of health by soy isoflavones: efficacy, benefit and safety concerns. *Drug Metabol Drug Interact* 2000; 17: 261–89.
86. Nagata C. Ecological study of the association between soy product intake and mortality from cancer and heart disease in Japan. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 832–6.
87. Meeker DR, Kesten HD. Experimental atherosclerosis and high protein diets. *Proc Soc Exp Biol Med* 1940; 45: 543–5.
88. Hodges RE, Krehl WA, Stone DB, Lopez A. Dietary carbohydrates and low cholesterol diets: effects on serum lipids of man. *Am J Clin Nutr* 1967; 20: 198–208.
89. Carroll KK, Kurowska EM. Soy consumption and cholesterol reduction: review of animal and human studies. *J Nutr* 1995; 125: 594S–7S.
90. Eden JA. Managing the menopause: phyto-oestrogens or hormone replacement therapy? *Ann Med* 2001; 33: 4–6.
91. Hecker KD. Effects of dietary animal and soy protein on cardiovascular risk factors. *Curr Atheroscler Rep* 2001; 3: 471–8.
92. Lu LJW, Tice JA, Bellino FL. Phytoestrogens and healthy aging: gaps in knowledge. *Menopause* 2001; 8: 157–70.
93. Potter SM, Bakhit RM, Essex-Sorlie DL, Weingartner KE, Chapman KM, Nelson C, Prabhudesai M, Savage WD, Nelson AI, Winter LW. Depression of plasma cholesterol in men by consumption of baked products containing soy protein. *Am J Clin Nutr* 1993; 58: 501–6.
94. Sirtori CR, Lovati MR, Manzoni C, Monetti M, Pazzucconi F, Gatti E. Soy and cholesterol reduction: clinical experience. *J Nutr* 1995; 125: 598S–605S.
95. Teixeira S, Potter SM, Weigel R, Hannum S, Erdman JW, Hasler CM. Dose-dependent effects of soy protein in hypercholesterolemic men (abstract). *FASEB J* 1998; 12, A237.
96. Wong WV, Hachey DL, Clarke LL, Zhang S. Cholesterol synthesis and absorption by 2H2O and 18O-cholesterol and hypocholesterolemic effect of soy protein. *J Nutr* 1995; 125: 612S–8S.
97. Anderson JW, Johnstone BM, Cook-Newell ME. Meta-analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *N Engl J Med* 1995; 333: 276–82.
98. Gooderham MJ, Adlercreutz H, Ojala ST, Wahala K, Holub BJ. A soy protein isolate rich in genistein and daidzein and its effects on plasma isoflavone concentrations, platelet aggregation, blood lipids and fatty acid composition of plasma phospholipid in normal men. *J Nutr* 1996; 126: 2000–6.
99. Grundy SM, Abrams JJ. Comparison of actions of soy protein and casein on metabolism of plasma lipoproteins and cholesterol in humans. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 245–52.
100. Holmes WL, Rubel GB, Hood SS. Comparison of the effect of dietary meat with dietary soybean protein on plasma lipids of hyperlipidemic individuals. *Atherosclerosis* 1980; 36: 379–87.
101. Jacques H, Laurin D, Moorjani S, Steinke FH, Gagne C, Brun D, Lupien PJ. Influence of diets containing cow's milk or soy protein beverage on plasma lipids in children with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Nutr* 1992; 11: 69S–73S.
102. Shorey RL, Brazan B, Lo GS, Steinke FH. Determinants of hypercholesterolemic response to soy and animal protein-based diets. *Am J Clin Nutr* 1981; 34: 1769–78.
103. Xu X, Harris KS, Wano HJ, Murphy PA, Hendrich S. Bioavailability of soybean isoflavones depends upon gut microflora in women. *J Nutr* 1995; 125: 2307–15.
104. Scheiber MD, Liu JH, Subbiah MT, Rebar RW, Setchell KD. NAMS Fellowship Findings: Dietary inclusion of whole soy foods results in significant reductions in clinical risk factors for osteoporosis and cardiovascular disease in normal postmenopausal women. *Menopause* 2001; 8: 384–92.
105. Wangen KE, Duncan AM, Xu X, Kurzer MS. Soy isoflavones improve plasma lipids in normocholesterolemic and mildly hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 225–31.
106. Mackey R, Ekangaki A, Eden JA. The effects of soy protein in women and men with elevated plasma lipids. *Biofactors* 2000; 12: 251–7.
107. Baum JA, Teng H, Erdman JW, Weigel RM, Klein BP, Persky VW, Freels S, Surya P, Bakhit RM, Ramos E, Shay NF, Potter SM. Long-term intake of soy protein improves blood lipid profiles and increases mononuclear cell low-density-lipoprotein receptor messenger RNA in hypercholesterolemic, postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 545–51.
108. Crouse JR, Morgan T, Terry JG, Ellis J, Vitolins M, Burke GL. A randomized trial comparing the effect of casein with that of soy protein containing varying amounts of isoflavones on plasma concentrations of lipids and lipoproteins. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2070–6.
109. Gardner CD, Newell KA, Cherin R, Haskell WL. The effect of soy protein with or without isoflavones relative to milk protein on plasma lipids in hypercholesterolemic postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 728–35.
110. Samman S, Lyons Wall PM, Chan GS, Smith SJ, Petocz P. The effect of supplementation with isoflavones on plasma lipids and oxidisability of low density lipoprotein in premenopausal women. *Atherosclerosis* 1999; 147: 277–83.
111. Howes JB, Sullivan D, Lai N, Nestel P, Pomeroy S, West L, Eden JA, Howes LG. The effects of dietary supplementation with isoflavones from red clover on the lipoprotein profiles of postmenopausal women with mild to moderate hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 2000; 152: 143–7.
112. Hodgson JM, Puddey IB, Beilin LJ, Mori TA, Croft KD. Supplementation with isoflavonoid phytoestrogens does not alter serum lipid concentrations: a randomized controlled trial in humans. *J Nutr* 1998; 128: 728–32.
113. Nestel PJ, Yamashita T, Sasahara T, Pomeroy S, Dart A, Komesaroff P, Owen A, Abbey M. Soy isoflavones improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal and perimenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3392–8.
114. Nestel PJ, Pomeroy S, Kay S, Komesaroff P, Behrsing J, Cameron JD, West L. Isoflavones from red clover improve systemic arterial compliance but not plasma lipids in menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 895–8.
115. Simons LA, von Konigsmark M, Simons J, Celermajer DS. Phytoestrogens do not influence lipoprotein levels or endothelial function in healthy, postmenopausal women. *Am J Cardiol* 2000; 85: 1297–301.
116. Clarkson TB, Anthony MS, Williams JK, Honore EK, Cline JM. The potential of soybean phytoestrogens for postmenopausal hormone replacement therapy. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 365–8.
117. Pelletier XG, Belbraouet S, Mirabel D, Mordret F, Perrin JL, Pages X, Debry G. A diet moderately enriched in phytosterols lowers plasma cholesterol concentrations in normocholesterolemic humans. *Ann Nutr Metab* 1995; 39: 291–5.
118. Potter SM. Soy protein and serum lipids. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 260–4.
119. Clarkson TB. Soy phytoestrogens: what will be their role in postmenopausal hormone replacement therapy? *Menopause* 2000; 7: 71–5.

120. Greaves KA, Parks JS, Williams JK, Wagner JD. Intact dietary soy protein, but not adding an isoflavone-rich soy extract to casein, improves plasma lipids in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Nutr* 1999; 129: 1585–92.
121. Greaves KA, Wilson MD, Rudel LL, Williams JK, Wagner JD. Consumption of soy protein reduces cholesterol absorption compared to casein protein alone or supplemented with an isoflavone extract or conjugated equine estrogen in ovariectomized cynomolgus monkeys. *J Nutr* 2000; 130: 820–6.
122. Anthony MS, Clarkson TB, Hughes CL, Morgan TM, Burke GL. Soybean isoflavones improve cardiovascular risk factors without affecting the reproductive system of peripubertal rhesus monkeys. *J Nutr* 1996; 126: 43–50.
123. Anthony MS, Clarkson TB, Bullock BC, Wagner JD. Soy protein versus soy phytoestrogens in the prevention of diet-induced coronary artery atherosclerosis of male cynomolgus monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2524–31.
124. Clarkson TB, Anthony MS, Morgan TM. Inhibition of postmenopausal atherosclerosis progression: a comparison of the effects of conjugated equine estrogens and phytoestrogens. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 41–7.
125. Ruiz-Larrea MB, Mohan AR, Paganga G, Miller NJ, Bolwell GP, Rice-Evans CA. Antioxidant activity of phytoestrogenic isoflavones. *Free Radic Res* 1997; 26: 63–70.
126. Tikkanen MJ, Wahala K, Ojala S, Vihma V, Adlercreutz H. Effect of soybean phytoestrogen intake on low density lipoprotein oxidation resistance. *Proc Natl Acad Sci* 1998; USA 95: 3106–10.
127. Wagner JD, Cefalu WT, Anthony MS, Litwak KN, Zhang L, Clarkson TB. Dietary soy protein and estrogen replacement therapy improve cardiovascular risk factors and decrease aortic cholesteryl ester content in ovariectomized cynomolgus monkeys. *Metabolism* 1997; 46: 698–705.
128. Kirk EA, Sutherland P, Wang SA, Chait A, LeBoeuf RC. Dietary isoflavones reduce plasma cholesterol and atherosclerosis in C57BL/6 mice but not LDL receptor-deficient mice. *J Nutr* 1998; 128: 954–9.
129. Scheiber MD, Setchell KDR, Liu JH, Subbiah MTR, Rebar RW. Dietary soy supplementation influences LDL oxidation and bone turnover in healthy postmenopausal women. 81st Meeting of the Endocrine Society, San Diego, CA, 1999.
130. Tikkanen MJ, Adlercreutz H. Dietary soy-derived isoflavone phytoestrogens. Could the have a role in coronary heart disease prevention? *Biochem Pharmacol* 2000; 60: 1–5.
131. Vedavanam K, Srijayanta S, O'Reilly J, Raman A, Wiseman H. Antioxidant action and potential antidiabetic properties of an isoflavonoid-containing soyabean phytochemical extract (SPE). *Phytother Res* 1999; 13: 601–8.
132. Wiseman H, O'Reilly JD, Adlercreutz H, Mallet AI, Bowey EA, Rowland IR, Sanders TA. Isoflavone phytoestrogens consumed in soy decrease F(2)-isoprostane concentrations and increase resistance of low-density lipoprotein to oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 395–400.
133. Jenkins DJ, Kendall CW, Garsetti M, Rosenberg-Zand RS, Jackson CJ, Agarwal S, Rao AV, Diamandis EP, Parker T, Faulkner D, Vuksan V, Vidgen E. Effect of soy protein foods on low-density lipoprotein oxidation and ex vivo sex hormone receptor activity – a controlled crossover trial. *Metabolism* 2000; 49: 537–43.
134. Jenkins DJ, Kendall CW, Vidgen E, Vuksan V, Jackson CJ, Augustin LS, Lee B, Garsetti M, Agarwal S, Rao AV, Cagampang GB, Fulgoni V. Effect of soy-based breakfast cereal on blood lipids and oxidized low-density lipoprotein. *Metabolism* 2000; 49: 1496–500.
135. McGrath BP, Liang YL, Teede H, Shiel LM, Cameron JD, Dart A. Age-related deterioration in arterial structure and function in postmenopausal women: impact of hormone replacement therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1149–56.
136. Anthony MS. Soy and cardiovascular disease: cholesterol lowering and beyond. *J Nutr* 2000; 130: 662S–3S.
137. Honore EK, Williams JK, Anthony MS, Clarkson TB. Soy isoflavones enhance coronary vascular reactivity in atherosclerotic female macaques. *Fertil Steril* 1997; 67: 148–54.
138. Dubey RK, Gillespie DG, Imthurn B, Rosselli M, Jackson EK, Keller PJ. Phytoestrogens inhibit growth and MAP kinase activity in human aortic smooth muscle cells. *Hypertension* 1999; 33: 177–82.
139. Fotsis T, Pepper M, Adlercreutz H, Fleischmann G, Hase T, Montesano R, Schweigerer L. Genistein, a dietary-derived inhibitor of in vitro angiogenesis. *Proc Natl Acad Sci* 1993; USA 90, 2690–4.
140. Kapiotis S, Hermann M, Held I, Seelos C, Ehringer H, Gmeiner BM. Genistein, the dietary-derived angiogenesis inhibitor, prevents LDL oxidation and protects endothelial cells from damage by atherogenic LDL. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2868–74.
141. Yamakoshi J, Piskula MK, Izumi T, Tobe K, Saito M, Kataoka S, Obata A, Kikuchi M. Isoflavone aglycone-rich extract without soy protein attenuates atherosclerosis development in cholesterol-fed rabbits. *J Nutr* 2000; 130: 1887–93.
142. Helme DM, Tang SW. Tyrosine kinase inhibitors regulate serotonin uptake in platelets. *Eur J Pharmacol* 1995; 280: R5–7.
143. Williams JK, Clarkson TB. Dietary soy isoflavones inhibit in-vivo constrictor responses of coronary arteries to collagen-induced platelet activation. *Coron Artery Dis* 1998; 9: 759–64.
144. Anthony MS, Clarkson TB. Comparison of soy phytoestrogens and conjugated equine estrogens on atherosclerosis progression in postmenopausal monkeys (abstract). *Circulation* 1998; 97: 829.
145. Register TC, Adams MR. Coronary artery and cultured aortic smooth muscle cells express mRNA for both the classical estrogen receptor and the newly described estrogen receptor beta. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1998; 64: 187–91.
146. Makela S, Savolainen H, Aavik E, Myllarniemi M, Strauss L, Taskinen E, Gustafsson JA, Hayry P. Differentiation between vasculoprotective and uterotrophic effects of ligands with different binding affinities to estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci* 1999; USA 96, 7077–82.
147. Dent SB, Peterson CT, Brace LD, Swain JH, Reddy MB, Hanson KB, Robinson JO, Alekel DL. Soy protein intake by perimenopausal women does not affect circulating lipids and lipoproteins or coagulation and fibrinolytic factors. *J Nutr* 2001; 131: 2280–7.
148. Lusas EW, Riaz MN. Soy protein products: processing and use. *J Nutr* 1995; 125: 573S–80S.
149. Petrakis NL, Barnes S, King EB, Lowenstein J, Wiencke J, Lee MM, Miike R, Kirk M, Coward L. Stimulatory influence of soy protein isolate on breast secretion in pre- and postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 785–94.



Dr. med. Dolores Foth

Geboren 1966; 1985–1991 Studium der Humanmedizin an der Ernst-Moritz-Arndt-Universität Greifswald. 1993 Dissertation. 1997 Anerkennung als Fachärztin für Frauenheilkunde und Geburtshilfe. Seit Mai 1999 an der Abteilung für Reproduktionsmedizin und Endokrinologie, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe der Universität zu Köln tätig.

Spezielle Arbeitsgebiete: Klimakterium und Hormonsubstitution, Endometriose und Adenomyose, hormonelle Wirkungen an Endometrium und Brustdrüsengewebe, Phytoestrogene (Isoflavone), Reproduktionsmedizin.

Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere Rubrik

[Medizintechnik-Produkte](#)



Neues CRTD Implantat
Intica 7 HF-T QP von Biotronik



Artis pheno
Siemens Healthcare Diagnostics GmbH



Philips Azurion:
Innovative Bildgebungslösung

Aspirator 3
Labotect GmbH



InControl 1050
Labotect GmbH

e-Journal-Abo

Beziehen Sie die elektronischen Ausgaben dieser Zeitschrift hier.

Die Lieferung umfasst 4–5 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Unsere e-Journale stehen als PDF-Datei zur Verfügung und sind auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

[Bestellung e-Journal-Abo](#)

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

[Impressum](#)

[Disclaimers & Copyright](#)

[Datenschutzerklärung](#)