

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

FOTH D

Alternativen zur Hormonsubstitutionstherapie

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Österreich)
32-35

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Schweiz), 33-35

Journal für Menopause 2003; 10 (4) (Ausgabe für Deutschland)
37-39

Homepage:

www.kup.at/menopause

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

ZEITSCHRIFT FÜR DIAGNOSTISCHE, THERAPEUTISCHE UND PROPHYLAKTISCHE ASPEKTE IM KLIMAKTERIUM

Alternativen zur Hormonsubstitutionstherapie*

D. Foth

In der Alternativbehandlung klimakterischer Beschwerden spielen Phytoestrogene eine entscheidende Rolle. Isoflavone sind z. B. in Soja und Rotklee enthalten. *Cimicifuga racemosa* enthält eine Reihe von Triterpenglykosiden und weitere phenolische Substanzen. Nach dem gegenwärtigen Erkenntnisstand sind Isoflavone in der Lage, klimakterische Beschwerden geringfügig zu reduzieren. Die Effektivität der Wirkung ist nicht mit jener einer HRT vergleichbar, in einigen Studien ist der Wirkeffekt einer Placebotherapie adäquat. Urogenitale Atrophien sind durch Isoflavone nicht behandelbar. Daten, um Isoflavone zur Prävention der Osteoporose zu empfehlen, liegen noch nicht vor. Sojasupplemente sind ernährungsphysiologisch interessant. Ein hoher Eiweißanteil, Cholesterinfreiheit sowie ein hoher Gehalt an ungesättigten Fettsäuren können positive Effekte im Lipidstoffwechsel bewirken. Isoflavone stellen für die Zukunft eine interessante Substanzgruppe dar. Die empfohlenen Dosierungen können hinsichtlich möglicher Wirkungen am Endometrium als sicher angesehen werden.

Schlüsselwörter: Sojasupplemente, Isoflavone, Postmenopause, *Cimicifuga racemosa*

Alternatives to Hormone Replacement Therapy. The interest in the effects of phytoestrogens on menopause-related symptoms and diseases is increasing. This article focuses on isoflavones. Majority of studies could only show a small but no effect on vasomotoric symptoms. Isoflavones have no place in the treatment of urogenital atrophy. Today there are no data available to recommend soy supplementation for prevention of osteoporosis. Dietary soy protein has been shown to have several beneficial effects on cardiovascular health. The best-documented effect is on plasma lipid and lipoprotein concentrations. Isoflavones do not show side effects on the postmenopausal endometrium. *J Menopause 2003; 10 (4): 32–5.*

Key words: soy supplementation, isoflavones, postmenopause, *Cimicifuga racemosa*

In der Alternativbehandlung klimakterischer Beschwerden spielen Phytoestrogene eine entscheidende Rolle. In mehr als 100 Pflanzen, viele davon Nahrungsbestandteile, konnten bereits Phytoestrogene nachgewiesen werden. Phytoestrogene ähneln in ihrer chemischen Struktur dem 17 β -Estradiol. Entsprechend ihrer chemischen Struktur unterscheidet man 3 Hauptklassen:

- Isoflavone
- Lignane
- Coumestane (Abb. 1)

Bereits 1931 wurde nachgewiesen, daß Sojabohnen hohe Konzentrationen an Isoflavonen, insbesondere Genistein und Daidzein, enthalten. Neben der Sojabohne selbst stehen heute zahlreiche aus Soja hergestellte Nahrungsmittel zur Verfügung. In Abhängigkeit vom Anbaubereich und der Herstellung ist der Isoflavongehalt von Soja und Sojaprodukten sehr variabel (Tab. 1). Sojasupplemente und -tabletten unterscheiden sich in ihrer Zusammensetzung von der Sojabohne an sich und den typischen asiatischen Sojabereitungen. In Asien verwendete Sojabereitungen,

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.

Rotklee (*Trifolium pratense*) enthält ebenfalls zahlreiche Isoflavone (Daidzein, Genistein, Formononetin, Biochanin A).

Vasomotorische Symptome

Bei asiatischen Frauen werden vasomotorische Symptome bedeutend seltener als z. B. bei deutschen Frauen beobachtet. Mögliche Ursachen sind sowohl kulturelle als auch diätetische Unterschiede. Inwieweit eine phytoestrogenreiche Ernährung für die beobachteten Differenzen grundlegend verantwortlich ist, bleibt bis heute unklar. Japanerinnen nehmen bei traditioneller Ernährung bis zu 200 mg

Tabelle 1: Isoflavongehalt (Daidzein und Genistein) von Nahrungsmitteln

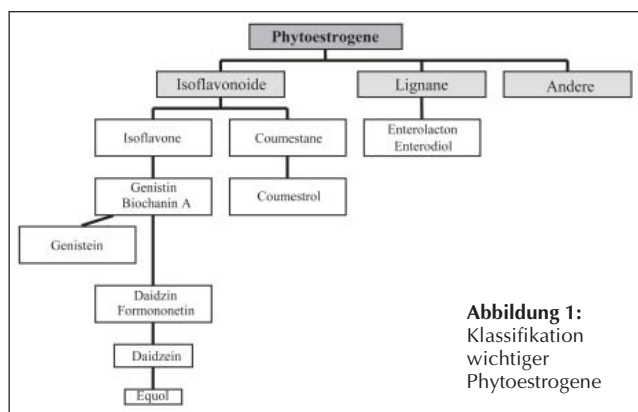


Abbildung 1: Klassifikation wichtiger Phytoestrogene

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

Aus der Universitätsklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Köln.

Korrespondenzadresse: PD Dr. med. Dolores Foth, Universität Köln, Klinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, D-50931 Köln, Kerpener Straße 34; E-Mail: dfoth@t-online.de

* Vortrag, 6. Jahrestagung der Deutschen Menopause Gesellschaft, 7. und 8. März 2003, Köln

Isoflavone/d auf. Die durchschnittliche Isoflavonaufnahme in asiatischen Ländern beträgt 50 mg/d. Typische amerikanische und europäische Lebensmittel enthalten weniger als 5 mg Isoflavone/d.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche klinische Studien (meist mit kleiner Patientinnenanzahl) zum Einfluß einer Sojasupplementation auf klimakterische Beschwerden durchgeführt. Verschiedene Sojazubereitungen und reine Isoflavone können Hitzewallungen und Schweißausbrüche nur gering reduzieren. In wenigen Studien war die Beeinflussung klimakterischer Symptome besser als die Placebowirkung und nicht mit der Effektivität einer HRT vergleichbar.

Albertazzi et al. therapierten z. B. 104 Frauen mit 60 g Sojaproteinisolaten (SPI) vs. Placebo über 12 Wochen. Unter SPI nahmen Hitzewallungen im Vergleich zu Placebo signifikant ab (45 % Reduktion vs. 30 %). Van de Weyer et al. konnten in einer Studie mit 80 mg Isoflavonen/d (Rotklee) nach 12 Wochen eine Reduktion der Hitzewallungen um -44 % nachweisen. In anderen Studien konnte kein Effekt auf klimakterische Beschwerden gezeigt werden. Ein Zusammenhang zwischen eingesetzten Dosierungen und Zubereitungen sowie Therapieerfolg läßt sich aus den vorliegenden Untersuchungen nicht erkennen. Von der North American Menopause Society wurde im Jahre 2000 als Schlußfolgerung aus gegenwärtig vorliegenden Studien eine Dosierung von 40–80 mg Isoflavone/d zur Reduktion von Hitzewallungen empfohlen.

Urogenitale Atrophie

Phytoestrogene sind zur Therapie der urogenitalen Atrophie nicht geeignet. Die Mehrheit der limitiert vorliegenden klinischen Untersuchungen zeigte keinen estrogenen Effekt einer Soja- oder reinen Isoflavonsupplementation auf das Vaginalepithel. Nur wenige Studien konnten eine geringgradige Proliferationszunahme am Vaginalepithel nachweisen.

Knochen

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

In zahlreichen Studien konnte ein positiver Effekt von Ipriflavin, ein synthetisches Isoflavon, auf den Knochenstoffwechsel gezeigt werden. Ipriflavin wird u. a. zu Daidzein verstoffwechselt. Im Knochen wird ER-beta, für den Genistein und Daidzein eine hohe Bindungsaffinität aufweisen, exprimiert. Analog einer Estrogensubstitutionstherapie (ERT) zeigen Isoflavone einen ausgeprägteren Effekt auf den trabekulären als auf den kortikalen Knochen. Daidzein inhibiert direkt die Osteoklastenaktivität.

Humane Studien liegen nur begrenzt vor. Häufig handelt es sich um Kurzzeitstudien mit kleinen Patientinnenanzahlen, Frakturdaten existieren nicht. In einer doppelblind durchgeführten Studie mit 66 postmenopausalen Frauen, die mit 40 g SPI/d (90 mg Isoflavone) über 6 Monate therapiert worden waren, 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 gesehen. Dalais et al. wiesen bei

frühpostmenopausalen Frauen einen 5%igen Anstieg der Knochendichte nach 3monatiger Gabe von Sojamehl nach. Alekel et al. zeigten bei perimenopausalen Frauen, die mit 80,4 mg Isoflavone/d über 24 Wochen therapiert worden waren, einen positiven Effekt auf die Knochendichte der Lendenwirbelsäule. Morabito et al. konnten in einer neueren 12monatigen Studie mit frühpostmenopausalen Frauen einen Anstieg der Knochendichte unter 54 mg Genistein/d zeigen.

Jedoch bestätigten zahlreiche Untersuchungen zu Knochenstoffwechsellmarkern und Knochendichte positive Wirkungen auch hochdosierter Isoflavontherapien auf den Knochen postmenopausaler Frauen nicht. Minimal 50 mg/d Isoflavone/d sind wahrscheinlich für positive Wirkungen am Knochen notwendig.

Endometrium

Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen bestätigen einen fehlenden Effekt von Isoflavonen am Endometrium.

Brustdrüse

Zur Wirkung von Isoflavonen am postmenopausalen humanen Brustdrüsengewebe existieren keine aussagekräftigen klinischen Untersuchungen. Epidemiologischen Studien zeigen eine indirekte Korrelation zwischen Mammakarzinominzidenz und Sojakonsum. In *In-vitro*-Untersuchungen inhibiert Genistein das Wachstum von Mammakarzinomzelllinien. Es existieren jedoch auch einzelne Untersuchungen mit Genistein und ER-positiven Mammakarzinomzelllinien, in denen Genistein das Wachstum in niedrigen Dosierungen stimuliert und erst in höheren Dosierungen hemmt. Tierexperimentell hemmt Genistein die Entwicklung induzierter Mammatumoren. Untersuchungen an postmenopausalen Makaken zeigten keine signifikante Proliferationszunahme am Brustdrüsengewebe unter hochdosierter Isoflavonbehandlung.

Postmenopausale Hormonserumspiegel

Isoflavone, auch in höherer Dosierung, sind nicht in der Lage, die postmenopausalen Estradiolserumspiegel anzuheben. Insgesamt sind vorliegende Studien zum klinischen Einsatz von Sojasupplementen 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. Auch individuelle Variabilitäten in der Darmflora können zu differierenden Serumspiegeln bei gleicher Isoflavonaufnahme führen.

Interessant sind Sojaprodukte und -zubereitungen auch aus **ernährungsphysiologischer Sicht**, da sie

- einen hohen Eiweißgehalt aufweisen,
- cholesterinfrei und
- reich an ungesättigten Fettsäuren sind.

Sojaprotein mit Isoflavonen ist in der Lage, das Lipidprofil, insbesondere bei Hypercholesterinämie, positiv zu beeinflussen. Von der U. S. Food and Drug Administration wurde im Oktober 1999 die „Marketing Claim“ zugelassen, wonach 25 g Sojaprotein täglich, als Teil einer Diät mit geringem Anteil an gesättigten Fettsäuren und Cholesterin, das Risiko von Herzerkrankungen reduzieren können. Sojaprotein stellt für die positiven Wirkungen im Lipidstoffwechsel den entscheidenden Bestandteil dar, eine bestimmte Isofla-

vondosierung kann den positiven Effekt von Sojaprotein auf den Lipidstoffwechsel möglicherweise verstärken.

Cimicifuga racemosa (Traubensilberkerze)

Cimicifuga racemosa ist ein aus Nordamerika stammendes Hahnenfußgewächs (auch Schlangen-, Wanzen- oder Frauenkraut). Als Droge wird ein standardisierter Auszug aus dem Wurzelstock eingesetzt. In neueren pharmazeutischen Untersuchungen konnte das Isoflavon Formononetin nicht nachgewiesen werden, jedoch Triterpenglykoside und Xyloside. Mit *Cimicifuga racemosa* können neurovegetative klimakterische Beschwerden beeinflusst werden. In den meisten Studien ist der Wirkeffekt jedoch nicht höher als jener der o. g. Soja- oder Rotkleepräparate. Um einen Wirkeffekt zu erzielen, ist eine 2–4wöchige Therapie notwendig. In einer Untersuchung von Liske et al. konnte

durch Erhöhung der Standarddosierung von *Cimicifuga* 39 mg/d auf 127,3 mg/d keine Verbesserung der klinischen Wirkeffektivität (modifizierter Kupperman-Index) erzielt werden.

Die postmenopausalen Estradiolspiegel steigen unter *Cimicifuga* nicht an. In den meisten Untersuchungen ist kein Effekt auf die Vaginalzytologie nachweisbar. Das postmenopausale Endometrium wird nicht stimuliert. Erste experimentelle Untersuchungen zeigen estrogene Wirkungen auf Knochenstoffwechselfparameter sowie einen proliferationsinhibierenden Effekt an ER-positive Mammakarzinomzellen.

Bei Stimmungsschwankungen, depressiven Phasen und Schlafstörungen ist die Kombination mit *Hypericum perforatum* (Johanniskraut) erwägenswert.

Literatur bei der Autorin

PD 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.



ANTWORTFAX

JOURNAL FÜR MENOPAUSE

Hiermit bestelle ich

ein Jahresabonnement
(4 Ausgaben) zum Preis
von € 36,- (Stand 1.1.2007)
(im Ausland zzgl. Versandkosten)

Name

Anschrift

Datum, Unterschrift

Einsenden oder per Fax an:

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft,
Postfach 21, A-3003 Gablitz, **FAX: +43 (0) 2231 / 612 58-10**

Bücher & CDs
Homepage: www.kup.at/buch_cd.htm

Unsere Sponsoren:

BANCA Real Invest

Real Invest Austria.
Der erste österreichische Immobilienfonds.

☎ 01/331 71-9000
oder www.realinvest.at.