

Journal für

Gynäkologische Endokrinologie

Gynäkologie • Kontrazeption • Menopause • Reproduktionsmedizin

Wirkungen von Isoflavonen beim Menschen - Überblick und Diskussion

Rohr UD, Metka M, Nadjafi C, Clementi W

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (3)

(Ausgabe für Österreich), 23-31

Journal für Gynäkologische Endokrinologie 2008; 2 (3)

(Ausgabe für Schweiz), 22-31

Offizielles Organ der Österreichischen
IVF-Gesellschaft

Offizielles Organ der Österreichischen
Menopause-Gesellschaft

Indexed in EMBASE/Scopus/Excerpta Medica

www.kup.at/gynaekologie

Member of the



Homepage:

www.kup.at/gynaekologie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

Krause & Pachernegg GmbH · VERLAG für MEDIZIN und WIRTSCHAFT · A-3003 Gablitz

P. h. b. GZ072037636M · Verlagspostamt: 3002 Parkersdorf · Erscheinungsort: 3003 Gablitz

Unsere Räucherkegel fertigen wir aus den feinsten **Kräutern** und **Hölzern**, vermischt mit dem wohlriechenden **Harz** der **Schwarzföhre**, ihrem »Pech«. Vieles sammeln wir wild in den Wiesen und Wäldern unseres **Bio-Bauernhofes** am Fuß der Hohen Wand, manches bauen wir eigens an. Für unsere Räucherkegel verwenden wir reine **Holzkohle** aus traditioneller österreichischer Köhlerlei.

»Eure Räucherkegel sind einfach wunderbar.
Bessere Räucherkegel als Eure sind mir nicht bekannt.«
– Wolf-Dieter Storl

synthetische
OHNE
Zusätze

Waldweihrauch

»Feines Räucherwerk
aus dem *Schneeberg*«
L A N D



www.waldweihrauch.at

Wirkungen von Isoflavonen beim Menschen – Überblick und Diskussion

U. D. Rohr¹, M. Metka², C. Nadjafi³, W. Clementi^{2,4}

Kurzfassung: Isoflavone aus Soja und Rotklee werden zur Reduzierung menopausaler Beschwerden beworben. Obwohl Metaanalysen zeigen, dass nicht alle Frauen profitieren, haben neue Untersuchungen ergeben, dass Untergruppen von menopausalen Frauen dann profitieren, wenn sie entweder aus dem Isoflavon Daidzein Equol metabolisieren können (ungefähr 20–40 %) oder südländische Frauen sind (evt. sind diese höhere Equol-Metabolisierer). Epidemiologische Studien zeigen für Soja-Isoflavone zahlreiche nützliche anti-entzündliche (besonders anti-osteoporotische) und antikanzerogene Eigenschaften. Im Gegensatz dazu zeigen In-vitro-Untersuchungen an Zellkultur- und Mäusemodellen Risiken, die man in der Humansituation nicht gesehen hat. Es wäre daher nützlich, humane Einzel- und Interventionsstudien durchzuführen, die besonders das Krebsrisiko untersuchen. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt können Risiken ausgeschlossen werden, weil Zellkultur- und Tiermodelle für endokrine Untersuchungen fraglich sind. Neue humane Untersuchungen zeigen, dass Isoflavone körpereigenen Hormonen ähnlich sind, die

hermaphroditisch sind und Androgen- und Estrogenrezeptor-beta-agonistische Eigenschaften haben. Diese Substanzen sind anti-entzündlich und anti-kanzerogen und erklären die positiven epidemiologischen Ergebnisse. ER- β -Agonisten sind in der Kindheit wichtig, da Estrogene nicht für den Knochenaufbau genommen werden können, da sonst Wachstumsretardierung und ein erhöhtes Krebsrisiko eintreten. Das mag der Grund sein, warum japanische Frauen aufgrund ihres Isoflavonkonsums eine geringere Osteoporoserate zeigen, ohne dass das Brustkrebsrisiko erhöht ist.

Abstract: Impacts of Isoflavones on the Human. Isoflavones from soy and red clover are marketed for menopausal symptoms. All meta-analysis reveal that not all women may profit. New investigations showed that sub groups of menopausal women profit if they are capable to metabolize equol from daidzein (about 20–40 %) or if they are women from

southern European countries. Epidemiologic studies reveal that soy isoflavones exhibit anti-inflammatory (e.g. anti-osteoporotic) and anti-cancerogenic properties. In contrast to these findings some, not all cell culture in vitro experiments and animal studies show results in agreement with epidemiologic studies. At the present moment risks can be excluded because animal experiments and cell culture experiments raise questions of relevance to the human situation. Nevertheless it would be desirable to conduct more intervention studies in human investigating the cancer risk. New human investigations show, that isoflavones resemble hormone properties which are coined as hermaphroditic, androgenic and estrogen receptor beta agonistic and may explain clinical results. These hormones are correlated with safe bone formation in children because estrogens cannot be used due to growth retardation and increased cancer risk. The consumption of isoflavones may explain why Japanese women have reduced osteoporosis risk without increased breast cancer risk. **J Gynäkol Endokrinol 2008; 18 (3): 23–31.**

■ Einführung

Soja und Rotklee haben eine Vielzahl von Inhaltsstoffen, die alle für sich genommen eine Heilwirkung haben [1]. Besonders stehen Isoflavone im Fokus des Interesses. Die Bewertungen zur Gesundheitsprophylaxe der Isoflavone sind nicht einstimmig [2]: Ob man klinische Erfahrungen durch eine isoflavonreiche Ernährung in Japan direkt auf die westliche Bevölkerung übertragen kann, wird von einigen Wissenschaftlern infrage gestellt [2]. Auch ist zu beobachten, dass Laboruntersuchungen in idealisierten In-vitro-Modellen zu anderen Ergebnissen führen als die, die man in epidemiologischen Studien gesehen hat [2].

Nahrungsmittel wurden bis vor Kurzem als reine Energielieferanten angesehen [3]. Somit wurden alle Bestandteile, die diesem Ziel nicht entsprachen, durch Züchtung oder durch Technologie entfernt. Erst heute, in Zeiten zunehmender Alterserkrankungen, erkennt man, dass Bitterstoffe, Spurenelemente und Bestandteile, denen man in der Vergangenheit keinerlei Bedeutung beimaß, für den Erhalt der Gesundheit große und größte Bedeutung haben können [3].

■ Der Estrogenrezeptor beta (ER- β)

Der 1995 am Karolinska-Institut entdeckte Estrogenrezeptor beta (ER- β) wird für die Praxis immer bedeutender [4, 5]. Der

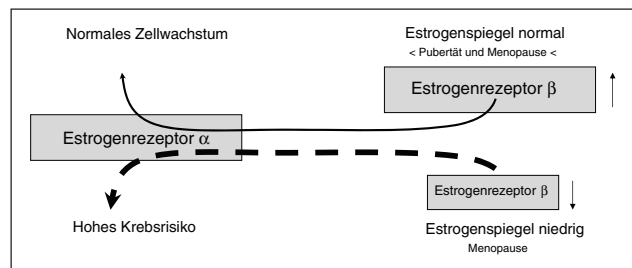


Abbildung 1: Zusammenhang zwischen Estrogenrezeptor α und Estrogenrezeptor β nach Gustafsson [5]. Bei normaler Estradiol-Konzentration, in der Mitte des Lebens, kontrolliert der ER- β den ER- α und verhindert Krebs und Entzündungen. Sinkt Estradiol im Alter, wird der ER- β im Gewebe erniedrigt, der proliferative ER- α kann seine Wirkung unbehindert ausführen [5].

ER- β wirkt antiinflammatorisch und kann eventuell auch eine kanzeroprotektive Wirkung vermitteln [4, 5]. Im Gegensatz dazu wirkt der bekannte ER- α proliferativ. Um optimal zu wirken, müssen ER- β und ER- α immer im Gleichgewicht sein, was nach Gustafsson, dem Entdecker des ER- β , als „Ying-Yang“ bezeichnet wird (Abb. 1) [6].

Da die Konzentration des ER- α fast immer konstant ist, aber die Expression des ER- β von der Konzentration des Estradiols abhängt, kann man erklären, warum bei Abfall des Estradiols in der Menopause die Karzinominzidenz und chronische Entzündungen (Abb. 2) ansteigen: Fällt in der Perimenopause das Estrogen ab, sinkt auch die Anzahl des ER- β in den Geweben.

Eine hohe Anzahl an Alterserkrankungen der westlichen Gesellschaft kann als entzündlich aufgefasst werden [4–6]. Isoflavone aus Rotklee und Soja sind ER- β -Agonisten [7–10] (Abb. 3) und reduzieren Entzündungsmediatoren (IL-6, TNF-

Aus dem ¹med19 Medizinzentrum, Wien, der ²Universitätsfrauenklinik Wien, ³Privatordination Basel und ⁴Österreichische Menopause-Gesellschaft

Korrespondenzadresse: PD Dr. Dr. Uwe D. Rohr, A-1010 Wien, Spiegelgasse 2, Apt. 43, E-Mail: uwerohr@googlemail.com

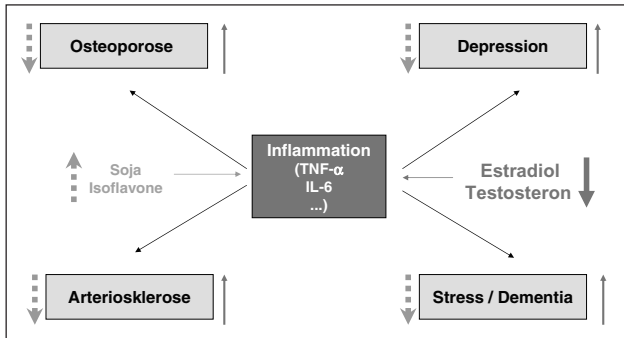


Abbildung 2: Altern ist ein inflammatorischer Prozess, verursacht durch einen Abfall von Estradiol und Testosteron. Pflanzliche ER-β-Agonisten, wie die Isoflavone aus Rotklee und Soja, scheinen bei der Vorbeugung chronischer Erkrankungen des Alters eine große Rolle zu spielen.

α) [11–18], womit die niedrige Arteriosklerose- und Osteoporose-Rate bei Isoflavon-Konsum erklärt werden kann [17]. Der Osteoporeschutz durch Isoflavone ist wissenschaftlich anerkannt. Auch wenn die Datenlage bei Arteriosklerose einen Schutz vermuten lässt, ist dieser in anerkannten Übersichtsarbeiten noch nicht belegt. Es wäre gut, wenn hier Langzeitstudien für beide Indikationen vorliegen würden.

Die Blutkapillar-schützende Wirkung durch Stickstoff-Monoxid (NO), die eine Vasodilatation auslöst, wird sowohl durch ER-β wie auch ER-α vermittelt [19]. Isoflavone erhöhen die Ausschüttung von Stickstoffmonoxid, NO, und beugen somit Schlaganfall, Herz- und Hirninfarkt vor [20, 21].

Heutigen Erkenntnissen zufolge sind auch Inhaltsstoffe aus der Wurzel des Baldrians ER-β-Agonisten, die wie Isoflavone eine starke ZNS-Wirkung haben (es ist in diesem Zusammenhang auch interessant, dass Stoffe, die bei Epilepsie verwendet werden, bei der Behandlung des Prostatakarzinoms eingesetzt werden) [22]. Apigenin, ein antientzündlicher Hauptwirkstoff der Kamille, ist ein ER-β-Agonist [23].

■ Isoflavone sind hermaphroditische Moleküle

Die Physiologie der Estrogenrezeptoren ist bei Mann und Frau gleich. Die Expression dagegen kann in verschiedenen Geweben nach der Pubertät unterschiedlich ausgeprägt sein.

Bei vorpubertären Kindern steigen ab zwei Jahren körpereigene ER-β-Agonisten bei Jungen und Mädchen im Blut gleich an, wie z. B. 3β-Adiol, das aus DHEA gebildet wird [24]. Es konnte an der FU Berlin gezeigt werden, dass 3β-Adiol für das Knochenwachstum von vorpubertären und pubertären Kindern (Jungen und Mädchen) entscheidend ist [25]. 3β-Adiol ist ein hermaphroditisches Steroid [26], hat also sowohl männliche als auch weibliche Rezeptoreigenschaften (aber keine ER-α-, also proliferative, sondern eben antiproliferative, ER-β-agonistische Eigenschaften).

Für den Knochenaufbau scheint es je nach Lebensalter zwei verschiedene Möglichkeiten zu geben (Abb. 4). In der Kindheit kann kein Estrogen gegeben werden, weil sonst die Wachstumsfugen der Knochen geschlossen werden würden

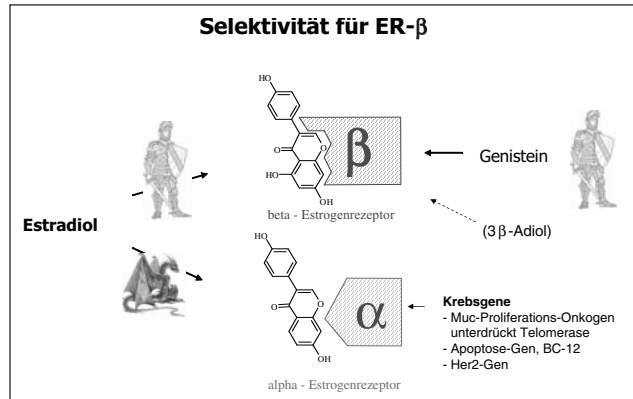


Abbildung 3: Schematische Darstellung des Estrogenrezeptors β (ER-β) und ER-α. Estradiol hat gleich starke Affinität zu ER-β und ER-α. Genistein ist am ER-β ein Agonist und am ER-α ein Antagonist [8–10]. Krebsgene, wie das Muc-Proliferations-Onkogen, das die Telomerase unterdrückt, das Apoptosegen, BCL-2- und auch Her2-Gen, werden gesteuert.

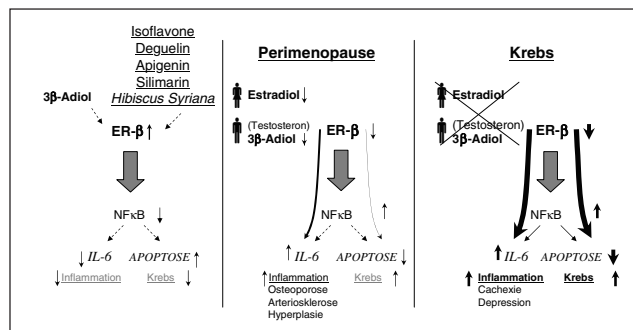


Abbildung 4: NFκB ist der Schlüsselfaktor zur Unterdrückung von Entzündung und Krebs. Zur Prävention vor Krebs und Entzündung (Absenken von NFκB) können heute nur Pflanzeninhaltsstoffe (siehe Text) genommen werden. In der Kindheit, in der Vorpubertät, müssen körpereigene Stoffe NFκB absenken, wie 3β-Adiol.

und dies zu Kleinwuchs führen würde. In dieser Zeit erfolgt der Knochenaufbau mithilfe des 3β-Adiols über den ER-β. Ab der Pubertät erfolgt bei Mädchen der Knochenaufbau und -abbau über den ER-α. Pro Hormonzyklus wird der Knochen bis zu 15 % abgebaut und aufgebaut. Das hat den Vorteil, dass eine bessere Adaptation des Knochens erfolgen kann, dass aber auch Fehler im Aufbau ausgebessert werden können. Die bessere Adaptation an ein aktives Leben durch Estradiol hat aber den Preis, dass man eine höhere Krebsrate verursacht, da eine hohe Knochendichte (über ER-α vermittelt) mit einer hohen Brustkrebsrate korrelierbar ist. Alle großen Studien zur Estradiol-Ersatztherapie haben gezeigt, dass das Brustkrebsrisiko erhöht, aber der Knochen gestärkt wird. Die Ausnahme sind Japanerinnen, die relativ wenig Osteoporose haben und kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigen. Osteoklasten und Osteoblasten behalten ihre ER-β-Rezeptoren noch aus der Kindheit, sodass Isoflavone aus Soja über den ER-β wirken können. Durch Soja-Isoflavone wird im Alter der Knochenaufbau durchgeführt, wie er gefahrlos in der Kindheit durchgeführt wird.

Wie man erst seit wenigen Jahren weiß, ähneln Isoflavone körpereigenen ER-β-Agonisten (Abb. 5) [10]. Wie man an der Universität von Chicago beobachtete, ist der Aufbau des Knochens durch Isoflavone mehr androgen als estrogen induziert [27].

Sowohl 3β-Adiol [28] als auch Soja-Isoflavone erhöhen den Eintritt in die Menarche über ihre ER-β-agonistische Wir-

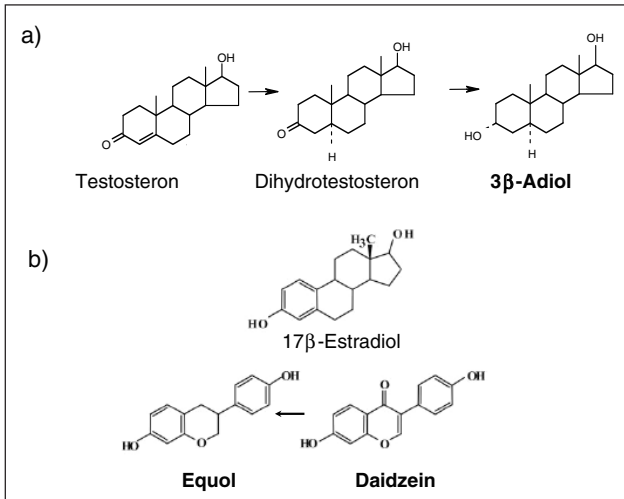


Abbildung 5: Strukturformel von körpereigenen und pflanzlichen ER-β-Agonisten. 3β-Adiol wird beim Mann aus Testosteron gebildet. Equol kann bei 20–40 % aller Menschen aus Daidzein gebildet werden. Equol, 3β-Adiol und Daidzein sind hermaphroditische Moleküle.

kung, was ja zu einer Reduktion des späteren Krebsrisikos beiträgt [29].

Umweltgifte, die estrogene Wirkungen haben, erniedrigen den Beginn der Menarche, erhöhen also das spätere Krebsrisiko junger Mädchen, da Umweltgifte über den proliferativen ER-α wirken [30].

■ Isoflavone und Karzinom

Der ER-β unterdrückt den Androgenrezeptor in der Prostata, der meist das Prostatakarzinom auslöst [31]. Der proliferativ wirkende ER-α kann über eine Estradiol-vermittelte Wirkung in stromalen Zellen Prostatakrebs auslösen [32]. Im Alter begünstigen niedrige Testosteron-Plasma-Spiegel den Prostatakrebs, weil beim Mann das körpereigene, schützend wirkende 3β-Adiol (ein ER-β-Agonist) aus Testosteron über Dihydrotestosteron gebildet wird (Abb. 5) [33]. 3β-Adiol wirkt stark antiproliferativ [26], besonders antimetastatisch [34] und antiinflammatorisch [35]. Die Testosteronerniedrigung zur Prostatakrebs-Prophylaxe kann mit einem erhöhten Osteoporoserisiko assoziiert werden [36]. Prostatakarzinome, die sich durch erniedrigtes Testosteron entwickeln, sind aggressiver, schwer zu behandeln und haben auch eine höhere Malignität als ohne entsprechende Testosteronerniedrigung [33].

Beim Prostatakarzinom wird die schützende Rolle des ER-β und die proliferative Rolle des ER-α verdeutlicht. „Endokrine Krebse“ sind in Tabelle 1 gelistet. Auffällig ist, dass man im nicht befallenen Gewebe dieser Karzinome ER-β und ER-α nachweisen kann. Wie man ebenfalls sehen kann, sind epidemiologische Studien zu finden, die zeigen, dass sojareiche Ernährung (Isoflavon-Konsum) mit einer Reduktion vieler Karzinome korreliert.

Neuere Publikationen zeigen, dass auch Europäer von einer isoflavonreichen Ernährung profitieren und verschiedene

Tabelle 1: Zusammenhang zwischen ER-β, ER-α im Gewebe, Krebsen und Krebsprävention mit Isoflavonen – epidemiologische Studien zur Krebsprävention von Soja-Isoflavonen

Krebsart	ER-β im Gewebe	ER-α im Gewebe	RR	Studienort	RR	Studienort
Brust	+ [37]	+ [38]	0,35 Gen	[39–47] Japan 2008	1,0	[48–51] England 2008
			0,71 Daid		1,0	Schweden 2008
			0,51	Kanada 2008	1,0	Frankreich 2006
			0,52	USA 2007		Italien 2006
			0,58	Holland 2007		
			0,47 Gen	Deutschland 2005		
			0,62 Daid	Kanada 2005		
			0,71	China 2002		
			0,62			
			Prostata	+ [52]	+ [53]	0,52 Gen
0,50 Daid		1,2				Italien 2006
0,52	Schottland 2007					
	China 2003					
0,53 Gen						
Lunge	+ [61]	+ [62]	0,56	[63, 64] USA 2005		–
			0,63	Japan 1999		
Endometrium (Uterus)	+ [65]	+ [66]	0,77	[67, 68] China 2004		–
			0,56	USA 2003		
Ovar	+ [69]	+ [70]	0,51	[71–73] Italien 2008		–
			0,56	USA 2007		
			0,51	China 2004		
Leber	+ [74]	–	0,5	[75, 76] Japan 2005		–
			(keine RR)	Japan 2004		
Kolon/Rektum	+ [77]	+ [78]	0,56	[79–81] Japan (Frauen) 2007	1,0	[82] Japan (Männer)
			0,76	Italien 2006		
			0,71	Kanada 2006		
Gehirn	+ [83]	+ [84]	0,50 Daid	[85] USA 2005		–
Niere	+ [86]	+ [87]	0,71	[88] Italien 2007		

Krebse (z. B. Ovarkrebs in der „Kalifornischen Lehrerinnen-Studie“ [71], Niere [89]) verhindern können (Tab. 1). Epidemiologische Daten bezüglich Brustkrebsrisiko und Isoflavon-Konsum sind nicht eindeutig [41, 48, 90]. Trotzdem gehen Wissenschaftler davon aus, dass Isoflavon-Konsum, wie es in asiatischen Ländern üblich ist, auch bei Weißen vor Brustkrebs schützt [90].

In der Perimenopause werden durch Abfall von Estradiol bei der Frau (beim älteren Mann durch den Testosteronabfall) viele Entzündungen ausgelöst. Entzündungsmediatoren wie TNF- α und Interleukin 6 (IL-6) werden vermehrt ausgeschüttet, wenn die ER- β /MAP-Kinase/NF κ B-Kaskade erhöht wird [91]. Die Apoptose-Reduzierung durch Aktivierung von NF κ B kann ein Karzinom induzieren (Abb. 4) [91, 92]. Daher kommt einer Erniedrigung von NF κ B durch Isoflavone, zur Chemoprävention des Krebses, große Bedeutung zu [93].

Die durch den Abfall der Sexualhormone ausgelöste Entzündung muss man als Sofortreaktion einer ER- β /MAP-Kinase/NF κ B-Kaskade auffassen (Abb. 4). Als zweiter Schritt kann der Hormonmangel dann häufig zu Krebs führen. Für jeden Kliniker muss daher die langfristige Unterdrückung der Entzündung immer auch als Prävention gegen Krebs angesehen werden. Dies ist für die Hyperplasie des Uterus sowie für die Gastritis anerkannt. Weniger bekannt ist, dass eine Entzündung im Rahmen von Diabetes das Brustkrebsrisiko um den Faktor 2 erhöht [94].

Die Kombination von Entzündung und Krebs über die ER- β /MAP-Kinase/NF κ B-Kaskade erklärt auch, warum Krebs oft durch Kachexie und Appetitlosigkeit begleitet ist. Die Tumorkachexie ist das zweithäufigste Mortalitätsrisiko bei Karzinompatienten [95]. Sie wird durch hohe IL-6-Ausschüttungen verursacht [96–98].

Haegemanns hat nachgewiesen, dass Isoflavone und Estradiol sich in ihrer Wirkung nicht behindern, dass Isoflavone im Beisein von Estradiol sehr wohl die MAP-Kinase und NF κ B senken [91], sie sich also für die Chemoprävention und Unterdrückung der Entzündung eignen (Abb. 5). Dies wird ja von epidemiologischen Studien bestätigt, ohne dass man wusste, wo die gemeinsamen Ursachen lagen (Tab. 1).

Der erste Mediziner, der eine Prävention durch Hormone bei Asthma nachgewiesen hat, war Che Guevara, der seit seiner Kindheit unter Asthma litt [99]. Die Hormonersatztherapie bei postmenopausalen Frauen zeigte, dass sie vor Asthma und chronischer Bronchitis schützt [100, 101]. Dies wird mit einer Reduktion von Entzündungsmediatoren in der Lunge begründet [100, 101]. Auch Isoflavone zeigen ebenfalls einen Schutz der Lunge über die MAP-Kinase-Kaskade [102].

Gustafsson vermutet, dass die altersabhängige Reduktion des ER- β in der Lunge, durch den Abfall von Estradiol ausgelöst, zu einer Erhöhung von Kollagen führt, das eine geringere Diffusion von Sauerstoff erlaubt [103]. Als Konsequenz steigert das Herz die Blutzirkulation, um zu einem höheren Sauerstoffausgleich zu gelangen, was reflektorisch den Blutdruck altersabhängig stetig erhöhen kann.

■ Hormonschutz in Kindheit und Alter

Tierversuche zeigen eindeutig, dass eine Kalorienrestriktion zu einer Verlängerung der Lebenszeit führt [104]. Dies kann man jedoch für den Menschen nicht ohne Einschränkungen übertragen: Es zeigte sich, dass unter Frauen, die in Holland im Alter von drei bis acht Jahren während des Zweiten Weltkrieges unter Hunger litten, im späteren Alter von 55 bis 60 Jahren eine Epidemie von Brustkrebs ausbrach, wobei jede vierte Frau befallen war [105]. Dies wird damit interpretiert, dass die unter Hunger leidenden Mädchen kein Fettgewebe entwickelten. So konnten keine zusätzlichen Estrogene produziert werden, es herrschte also in dieser entscheidenden Zeit der Entwicklung ein Estrogenmangel. Estrogene können das Brustgewebe transformieren, was einen größeren Schutz gegen Krebs bewirkt.

Hier zeigt sich, dass ein Estrogenmangel also nicht nur in der Postmenopause, sondern auch in der Vorpubertät ein großes Krebsrisiko im späteren Leben hervorrufen kann. In epidemiologischen Studien wurde dargestellt, dass besonders Mädchen, die Soja in der Vorpubertät einnahmen, einen hohen lebenslangen Schutz vor Brustkrebs zeigen [105, 28]. Der natürliche Schutz gegen den Estrogenmangel wird bei vorpubertären Jungen und Mädchen durch die hermaphroditische Substanz 3 β -Adiol sichergestellt (Abb. 5) [94]. Erstaunlich ist, dass 3 β -Adiol vorpubertäre Kinder schützt, aber auch beim älteren Mann den entscheidenden Schutz gegen Prostatakrebs bietet.

Man geht heute davon aus, dass der Abbau der Organe mit einer inversen Korrelation zum 3 β -Adiol-Spiegel einhergeht [106]. Dieses Konzept ist durch die Entdeckung des 3 β -Adiols untermauert worden (Abb. 4) [94, 106, 107]. Nach neuer Terminologie sind „ER- β -defizitäre Erkrankungen“, wie die relativ häufigen Erkrankungen Leukämie und Gehirntumor bei Kindern, den hormonellen Krebsen im Alter ähnlich. Epidemiologische Untersuchungen der Kinderklinik in San Francisco zeigen, dass der ER- β -Agonist Daidzein (ein Soja-Isoflavon) am besten gegen jene zerebralen Tumore schützt [85], die gerade in der Kindheit eine besondere Präferenz haben. Es ist klinisch auffällig, dass Patienten, die in der Kindheit an zerebralen Tumoren oder Leukämie gelitten haben, im Alter häufiger unter typischen Alterserkrankungen (ER- β -defizitäre Erkrankungen) leiden [108, 109], was auf ein chronisch lebenslanges ER- β -Defizit hinweisen könnte.

■ ER- β -Agonisten

Man kann ER- β -Agonisten in körpereigene, pflanzliche und synthetische Agonisten einteilen. Die Pharma-Industrie entwickelt zahlreiche synthetische ER- β -Agonisten, patentierbar und auf einzelne Indikationen ausgerichtet.

■ In-vitro-Zellkultur- und Tiermodelle

Um ein aussagekräftiges Tiermodell zur Vorhersage der Isoflavon-Wirkung beim Menschen zu haben, sollten Hormone und zelluläre Enzyme, wie sie beim Menschen vorkommen,

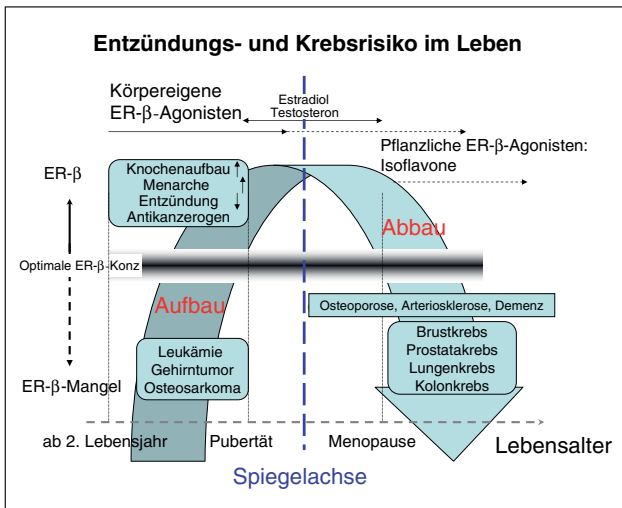


Abbildung 6: Auf- und Abbau von Organen in Kindheit und Alter wird wesentlich von der optimalen Konzentration des Estrogen-Rezeptors beta bestimmt. Umgekehrte Parabel verdeutlicht Auf- und Abbau der Körperorgane.

sowie die Nahrung isoflavonhaltig sein [110]. In der natürlichen Nahrung bei Mäusen und Ratten sind normalerweise keine Isoflavone enthalten [110]. Das Tiermodell, das dem Menschen hormonell in vielen Eigenschaften ähnlich ist, ist das Hausschwein, in dessen Nahrung auch Isoflavone vorkommen [110].

Aufgrund der androgenen Partialwirkung wirken Isoflavone als schwache Aromatasehemmer, reduzieren also die körpereigenen Estrogene, wie sie auch in der Onkologie als Aromatasehemmer zur Anwendung kommen [111, 112]. In-vitro-Zellkulturmodelle, in denen die Proliferation von Isoflavonen untersucht wird [113], können den Schutz, die Reduktion der Estrogenwirkung, nicht zeigen, wenn keine Hormone in ihrer Umgebung sind, wie sie auch in der natürlichen Umgebung im Körper vorkommen: Dieser wichtige Mechanismus reduziert beim Menschen die Gesamt-Estrogenität [111, 112] und muss als Entgiftungsmechanismus angesehen werden [112]. Es wurde in In-vitro-Zellkulturmodellen nachgewiesen, dass bei Anwesenheit von physiologischen Mengen Estradiol Isoflavone auf MCF-7-Krebszellen proliferationshemmend wirken [113]. Die Erniedrigung der Proliferation von Zellen durch eine Reduktion von Estradiol ist um Größenordnungen größer als der Anstieg der Proliferation durch Isoflavone. Klinisch hat die Reduktion der Estrogene daher große Bedeutung, die Erhöhung der Proliferation durch Isoflavone, die man nur in idealisierten Zellen messen kann, hat keine große klinische Bedeutung, weil sie in vivo als Monosubstanz nicht vorkommt [113].

■ Equol und ähnliche Moleküle

Japaner sind zu ca. 60 % in der Lage, aus Daidzein Equol zu produzieren, während Europäer dies nur zu 25–40 % können [114, 115]. Den Metaboliten Equol muss man heute als stärkeren ER-β-Agonisten und als stärkeres Androgen auffassen als seine pflanzlichen Ausgangsstoffe (Abb. 6) [116–118]. Er ähnelt strukturell und pharmakologisch mehr dem physiologischen 3β-Adiol als seiner Muttersubstanz Daidzein. Auf-

grund der größeren Strukturähnlichkeit (Abb. 5) und der pharmakologischen Wirkung ist seine protektive Wirkung vor Krebs und Entzündung stärker als die des Ausgangsstoffes 3β-Adiol. Der Schutz vor Arteriosklerose [114] und Osteoporose [117] ist für Equol-Metabolisierer größer als für Nicht-Metabolisierer. Equol und ähnliche Substanzen muss man als stärkstes antiinflammatorisches Isoflavon ansehen. Leider existieren keine praktikablen Möglichkeiten, zwischen Equol-Metabolisierern und Nicht-Metabolisierern zu unterscheiden. Ratten- und Mäusemodelle metabolisieren Daidzein zu Equol zu fast 100 %, bieten also keine verlässliche Aussage zum Metabolismus beim Menschen.

Es gilt heute als gesichert, dass Männer, die Equol-Metabolisierer sind, einen starken Schutz vor Prostatakrebs aufbauen, höher als Nicht-Metabolisierer [119]. Eine zusätzliche Beobachtung, die den Schutz von Equol vor Krebs untermauert, ist, dass Frauen, die Equol metabolisieren können, eine geringere mammographische Brustdicke haben als Frauen, die Equol nicht metabolisieren können [116].

■ Isoflavone und menopausale Beschwerden

Die altersabhängige Veränderung des Gehirns, besonders der Frau, ist mit einem Abfall des schützenden ER-β korreliert, der sich negativ auf Lern- und Gedächtnisleistung auswirkt [120]. Wie die Mehrzahl der Studien bei Frauen unter 60 Jahren gezeigt hat, wird die Kognition verbessert, wenn sie mit Isoflavonen substituiert werden [120]. Ältere Frauen über 60 Jahre zeigen dies leider nicht mehr. Man kann vermuten, dass hier die fortgeschrittene Arteriosklerose westlicher Frauen einen schützenden Effekt in diesem Alter verhindert. Japanerinnen zeigen ein vermindertes Auftreten von vaskulärer Demenz und Alzheimererkrankung, das aber sprunghaft ansteigt, wenn sie in den Westen auswandern [121]. Man vermutet, dass auch hier die veränderte Nahrungsaufnahme eine Rolle spielt.

Ohne Zweifel wirken Isoflavone bei Frauen über ER-β-Rezeptoren im Hypothalamus stressreduzierend [122, 123], was wir an mehreren hundert Frauen beobachten konnten, die in zwei placebokontrollierten Studien mit Isoflavonen aus Rotklee oder Soja rekrutiert waren [123, 124]. Die Stressreduktion als wesentlicher klinischer Parameter konnte auch an einem neu entwickelten Isoflavon-Nahrungsergänzungsmittel aus russischem Rhabarber bestätigt werden [125]. Stress ist ein wesentlicher Grund für Hitzewallungen und der Reduktion kommt daher große klinische Bedeutung zu. Zwar ist die Hitzewallungsunterdrückung durch Estradiol fast immer vollständig, doch wird dies mit einer Interaktion des FSH/LH-Peptidhormonsystems erzielt. Isoflavone reagieren nicht mit dem FSH/LH-Peptidhormonsystem [116], was klinisch beweist, dass Isoflavone keine klassischen Estrogen-Wirkungen haben.

Man muss darauf hinweisen, dass Isoflavone keinen First-Pass der Leber haben, weil die Leber keinen ER-β besitzt (Tab. 1). Dagegen werden Estradiol und Ethinyl-Estradiol bekanntlich in der Leber zu fast 99 % metabolisiert, weil in der Leber der proliferative ER-α vorkommt, was auch zur bekannten Leber-

und Gallentoxizität führen kann. Dies ist ein weiterer Hinweis, dass Isoflavone keine Estrogene sind, sie also nicht feminisierend sind und Männer Isoflavone gefahrlos einnehmen können.

Alle Übersichtsarbeiten [126–132] zeigen aber, dass weder negative Effekte auf das Endometrium noch andere estrogene Nebeneffekte beobachtet wurden, was unsere Annahme bestätigt, dass Isoflavone keine estrogenen Wirkungen haben. Das könnte unsere Annahmen bestätigen, dass es eine Untergruppe von Frauen gibt, die durch Stressreduktion eine Reduzierung ihrer Hitzewallungen erfahren. Eine wichtige Untergruppe von Frauen, die auf eine Isoflavon-Therapie ansprechen, sind die Equol-Metabolisierer (in Europa 20–40 %) [133, 134] oder jene südländischen Ursprungs (evt. höhere Equol-Metabolisierer). Das müsste allerdings in größeren klinischen Studien noch bestätigt werden.

■ Isoflavone und Tamoxifen

In der Literatur wird diskutiert, ob Tamoxifen und Isoflavone sich bei der Krebstherapie stören könnten [135]. Da sie aber in verschiedenen Phasen der Entwicklung der Zelle wirken, ergänzen sie sich sehr gut und vermeiden zusätzlich die Resistenzbildung von Tamoxifen [136, 137], die bei 40 % der Patienten auftritt. Daher ist die Kombination aus Tamoxifen und Isoflavonen eher wünschenswert.

■ Isoflavone und Uterus

In der Literatur wird diskutiert, ob Isoflavone auf das Endometrium des Uterus proliferativ wirken könnten, wobei eine Studie aus Italien sogar eine Inzidenz von 3,3 % Hyperplasien durch Isoflavone nach fünf Jahren bei postmenopausalen Frauen zeigte [138]. Dazu muss Folgendes angemerkt werden: Es gilt, dass Hyperplasien des Endometriums ein Uteruskarzinom begünstigen können, wobei eine mit einem transvaginalen Ultraschall gemessene Endometriumdicke über 5 mm als hyperplasiert gilt [139]. In der Perimenopause hat man in Frankreich etwa 12 % Hyperplasien gefunden [139]. Je nach Studienort findet man in der Literatur unterschiedliche Ergebnisse. Die höchste Inzidenz an Uterus-Hyperplasien in der Postmenopause wurde in Ungarn mit 15,3 % aller unbehandelten menopausalen Frauen gemessen [140]. Über diese hohe Anzahl kann nur spekuliert werden, wobei aber die noch hohe Umweltbelastung und eine ungesunde Ernährung vermutlich ein Grund sein könnten. In Mexiko wurden etwa 3 % [141], in England etwa 5,3 % [142] und in den USA etwa 2,3 % [142] Uterus-Hyperplasien in der Postmenopause beobachtet. Für Deutschland gibt Kuhl in seinem Lehrbuch eine Uterus-Hyperplasie-Rate von etwa 3 % an [143]. Die Literatur zeigt keine Daten für Italien. Um aber Daten zur Endometrium-Proliferation von Isoflavonen bewerten zu können, müssten eine Placebo- und eine Verumgruppe verglichen werden, die mindestens 3000 Frauen in beiden Gruppen benötigt hätten, um eine statistisch signifikante Aussage zu machen. Da aber weniger als 200 Frauen in der oben zitierten Publikation pro Gruppe untersucht wurden, sind die Aussagen statistisch als nicht signifikant zu betrachten, insbesondere da die Verum-

gruppe sogar unter dem Niveau der natürlichen Hyperplasie-Rate unbehandelter Frauen lag. Eine weitere Schwäche der italienischen Publikation ist, dass in der Placebogruppe kein einziger Hyperplasiefall zu beobachten war, obwohl man mindestens sechs Fälle hätte beobachten müssen. Legt man die Uterus-Hyperplasie-Raten unbehandelter Frauen verschiedener Länder zugrunde, muss man zum Schluss kommen, dass keine überhöhten Hyperplasie-Raten durch Isoflavon-Konsum zu beobachten sind. Wie in Tabelle 1 belegt wird, senkt der Konsum von Isoflavonen das Endometriumkarzinom dramatisch. Das ist auch zu erwarten, da Isoflavone antihyperplasiert wirken.

Neuere Ergebnisse in der Literatur zeigen, dass Isoflavone nicht Uterus-hyperplasiert wirken und sich von Placebo nicht unterscheiden [144]. Leider sind diese Studien nur mit sehr kleinen Fallzahlen durchgeführt, doch sind hier sicher weiterhin noch Studien mit höherer Fallzahl und längerer Beobachtungszeit nötig.

PPAR- γ und Diabetes

Der Peroxisom-Proliferations-aktivierte Rezeptor, PPAR, ist Mitglied der Nuklearrezeptorfamilie [145]. Substanzen wie Rosiglitazon und Pioglitazon, die über den PPAR- γ wirken, werden heute als Typ-2-Antidiabetika eingesetzt [146]. Darüber hinaus vermutet man, dass sie aber auch starke Anti-Krebs-Eigenschaften haben, besonders gegen Prostata-, Hoden- [147] und Lungenkrebs [145]. Obwohl PPAR- γ -Agonisten großes therapeutisches Potenzial haben, führen sie zu Osteoporose und verursachen ein höheres Knochenfrakturrisiko [146].

Isoflavone, die man auch als pflanzliche PPAR- γ -Agonisten bezeichnen kann, können klinisch auch zur Behandlung von Altersdiabetes eingesetzt werden [148–150]. Der Vorteil ist, dass Isoflavone Osteoporose verhindern (was heute als gesichert zu bezeichnen ist), also nicht den Nachteil synthetischer PPAR- γ -Agonisten aufzeigen. Andere Vorteile einer Isoflavon-Gabe zur Behandlung von Typ-2-Diabetes wären eine leichte Stimmungsaufhellung, Stressreduktion und ein Anstieg der Blutkapillar-Perfusion [149]. Viele Diabetespatienten leiden unter Stress und Depression. Soja in der unterstützenden Diabetesbehandlung scheint hier eine neue Therapieoption zu bieten.

■ Diskussion

Es ist faszinierend, wie heute immer mehr pharmakologische Wirkungen der Isoflavone aus Soja, Rotklee und anderen Pflanzen festgestellt werden können. Sie wirken auf Nuklearrezeptoren wie Estrogenrezeptor beta, Androgenrezeptor und PPAR- γ , wirken antioxidativ und reduzieren MAP-Kinase und NF κ B. Daraus ergeben sich antiinflammatorische Wirkungen und sie können in Onkologie und Prävention eingesetzt werden. Molekularwissenschaftler wie Haegemann weisen daher ausdrücklich darauf hin, dass keine synthetische Substanz heute das Spektrum der vielfältigen Wirksamkeit und Sicherheit der Isoflavone erreicht [151].

Isoflavone bewirken in der Pflanze ein „Silencing“ und den Schutz der Pflanze auf zellulärer Ebene [152]. Isoflavone zeigen beim Menschen weder Nebenwirkungen noch Resistenz und gleichen viele Nebenwirkungen synthetischer Substanzen aufgrund ihrer Multifunktionalität aus [151]. Nebenwirkungen sind immer nur beim Tier aufgetreten, besonders dann, wenn in ihrer natürlichen Ernährung keine Isoflavone vorhanden sind.

Die Entdeckung des Estrogenrezeptors beta (ER-β) am Karolinska-Institut hat einen Erkenntnisprung auf der endokrinologisch-humanpharmakologischen Ebene bewirkt. Isoflavone schützen, vermittelt über den ER-β, die Brust der jungen Frau gegen einen späteren Brustkrebs.

Naturstoffe reduzieren NFκB, der heute als Zentralmechanismus der Entzündung und der Chemoprävention vor Krebs angesehen wird. Dies zeigt sich für eine ganze Reihe von Pflanzen – nicht nur für Isoflavone, auch für Früchte von Mariendistel [153], Hibiskus [154] oder Curcumin aus dem indischen Curry [155], um nur einige zu nennen (Abb. 4).

Dass viele Aspekte der Wirkung von Isoflavonen bisher in der Forschung immer noch nicht aufgearbeitet wurden, muss bestätigt werden. Untersuchungen mit chemisch isolierten Einzelisoflavonen zeigen, dass Isoflavone besser als Gemische, wie sie auch in der Natur vorkommen, angewandt werden sollten: Genistein wird seine Wirkung eher über den ER-β vermitteln, während Daidzein eher androgen wirkt. Aus klinischer Sicht sind daidzeinhaltige Formulierungen zu favorisieren, da aus diesen Equol metabolisiert werden kann.

Wie in dieser Publikation gezeigt, sind Isoflavone hermaphroditische Stoffe, die sowohl männliche als auch weibliche Rezeptoraffinitäten haben und keine Estrogene.

Literatur:

- Bachran C, Bachran S, Sutherland M, Bachran D, Fuchs H. Saponins in tumor therapy. *Mini Rev Med Chem* 2008; 8: 575–84.
- Bundesamt für Risikobewertung. Isolierte Isoflavone sind nicht ohne Risiko, aktualisierte Stellungnahme Nr. 039/2007 des BfR vom 3. April 2007: www.bfr.bund.de/cm/208/isolierte_isoflavone_sind_nicht_ohne_risiko.pdf
- Wolf G. The discovery of the visual function of vitamin A. *J Nutr* 2001; 131: 1647–50.
- Harris HA. Preclinical characterization of selective estrogen receptor beta agonists: new insights into their therapeutic potential. *Ernst Schering Found Symp Proc* 2006; 1: 149–61.
- Gustafsson JA. ERbeta scientific visions translate to clinical uses. *Climacteric* 2006; 9: 156–60.
- Lindberg MK, Moverare S, Skrtic S, Gao H, Dahkmann-Wright K, Gustafsson JA, Ohlson C. Estrogen receptor (ER)-beta reduces ER-alpha regulated gene transcription, supporting a “ying yang” relationship between ERalpha and ERbeta in mice. *Mol Endocrinol* 2003; 17: 203–8.
- Khaosaad T, Krenn L, Medjakovic S, Ranner A, Lössl A, Nell M, Jungbauer A, Vierheilg H. Effect of mycorrhization on the isoflavone content and the phytoestrogen activity of red clover. *J Plant Physiol* 2008; 165: 1161–7.
- Medjakovic S, Jungbauer A. Red clover isoflavones biochanin A and formononetin are potent ligands of the human aryl hydrocarbon receptor. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2008; 108: 171–7.
- Beck V, Rohr U, Jungbauer A. Phytoestrogens derived from red clover: an alternative to estrogen replacement therapy? *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 94: 499–518.
- Beck V, Unterrieder E, Krenn L, Kubelka W, Jungbauer A. Comparison of hormonal activity (estrogen, androgen and progestin) of standardized plant extracts for large scale use in hormone replacement therapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2003; 84: 259–68.
- Dijsselbloem N, Goriely S, Albarani V, Gerlo S, Francoz S, Marine JC, Goldman M, Haegeman G, Vanden Berghe W. A critical role for p53 in the control of NF-kappaB-dependent gene expression in TLR4-stimulated dendritic cells exposed to genistein. *J Immunol* 2007; 178: 5048–57.
- Kourylo O, Fradette C, Arcand M, du Souich P. Modulation of CYP1A2 and CYP3A6 catalytic activities by serum from rabbits with a turpentine-induced inflammatory reaction and interleukin 6. *Drug Metab Dispos* 2006; 34: 27–35.
- Pearlstein DP, Ali MH, Mungai PT, Hynes KL, Gewertz BL, Schumacker PT. Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell responses to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 566–73.
- Yaliniz M, Bahcecioğlu IH, Kuzu N, Poyrazoğlu OK, Bulmus O, Celebi S, Ustundag B, Ozercan IH, Sahin K. Preventive role of genistein in an experimental non-alcoholic steatohepatitis model. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 2009–14.
- Singh AK, Jiang Y, Benlhabib E, Gupta S. Herbal mixtures consisting of puerarin and either polyenylphosphatidylcholine or curcumin provide comprehensive protection against alcohol-related disorders in P rats receiving free choice water and 15% ethanol in pure water. *J Med Food* 2007; 10: 526–42.
- Hasumura R, Kawaguchi K, Kikuchi S, Sugiyama T, Kumazawa Y. Effects of isoflavones and soybeans fermented with *Bacillus subtilis* on lipopolysaccharide-induced production of tumor necrosis factor-alpha and fibrinolysis in vivo. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2007; 29: 323–33.
- Droke EA, Hager KA, Lerner MR, Lightfoot SA, Stoecker BJ, Brackett DJ, Smith BJ. Soy isoflavones avert chronic inflammation-induced bone loss and vascular disease. *J Inflamm (Lond)* 2007; 4: 17.
- Huang Y, Cao S, Nagamani M, Anderson KE, Grady JJ, Lu L-JW. Decreased circulating levels of tumor necrosis factor-α in postmenopausal women during consumption of soy-containing isoflavones. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 3956–62.
- Guo X, Razandi M, Pedram A, Kassab G, Levin ER. Estrogen induces vascular wall dilation: mediation through kinase signaling to nitric oxide and estrogen receptors alpha and beta. *J Biol Chem* 2005; 280: 19704–10.
- Vera R, Jimenez R, Lodi F, Sanchez M, Galisteo M, Zarzuelo A, Perez-Vizcaino F, Duarte J. Genistein restores caveolin-1 and AT-1 receptor expression and vascular function in large vessels of ovariectomized hypertensive rats. *Menopause* 2007; 14: 933–40.
- Jackman KA, Woodman OL, Chrissobolis S, Sobey CG. Vasorelaxant and antioxidant activity of the isoflavone metabolite equol in carotid and cerebral arteries. *Brain Res* 2007; 1141: 99–107.
- Stettner M, Kaulfuß S, Burfeind P, Schweyer S, Strauss A, Ringert RH, Thelen P. The relevance of estrogen receptor-B expression to the antiproliferative effects observed with histone deacetylase inhibitors and phytoestrogens in prostate cancer treatment. *Mol Cancer Ther* 2007; 6: 2626–33.
- Mak P, Leung YK, Tang WY, Harwood C, Ho SM. Apigenin suppresses cancer cell growth through ERbeta. *Neoplasia* 2006; 8: 896–904.
- Remer T, Boye KR, Hartmann MF, Wudy SA. Urinary markers of adrenarche: reference values in healthy subjects, aged 3–18 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2015–21.
- Boye KR. Physiologischer Einfluss adrener Androgene und Glucocorticoide auf den Unterarmknochen im Wachstumsalter bei gesunden Kindern. Dissertation Fu Berlin: www.diss.fu-berlin.de/2006/4/
- Poortman J, Prenen JA, Schwarz F, Thijssen JH. Interaction of delta-5-androstene-3beta, 17beta-diol with estradiol and dihydrotestosterone receptors in human myometrial and mammary cancer tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 40: 373–9.
- Miller S. Personal comment 2005.
- Omoto Y, Lathe R, Warner M, Gustafsson JA. Early onset of puberty and early ovarian failure in CYP7B1 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 2814–9.
- Cabanes A, Wang M, Olivio S, DeAssis S, Gustafsson JA, Khan G, Hilakivi-Clarke L. Prepubertal estradiol and genistein exposures upregulate BRCA1 mRNA and reduce mammary tumorigenesis. *Carcinogenesis* 2004; 25: 741–8.
- Schoeters G, Den Hond E, Dhooge W, van Larebeke N, Leijts M. Endocrine disruptors and abnormalities of pubertal development. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2008; 102: 168–75.
- Kampa M, Pelekanou V, Castanas E. Membrane-initiated steroid action in breast and prostate cancer. *Steroids* 2008; 73: 953–60.
- Zhang Z, Duan L, DuX, Ma H, Park I, Lee C, Zhang J, Shi J. The proliferative effect of estradiol on human prostate stromal cells is mediated through activation of ERK. *Prostate* 2008; 68: 508–16.
- Imamov O, Lopatkin NA, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 2773–4.
- Guerini V, Sau D, Scaccianoce E, Rusmini P, Ciana P, Maggi A, Martini PGV, Katzenellenbogen BS. The androgen derivative 5A-androstane-3B,17B-diol inhibits prostate cancer cell migration through activation of the estrogen receptor B subtype. *Cancer Res* 2005; 65: 5445–53.
- Mishra RG, Stanczyk FZ, Burry KA, Oparil S, Katzenellenbogen BS, Nealen ML, Katzenellenbogen JA, Hermsmeider RK. Metabolite ligands of estrogen receptor-beta reduce primate coronary hyperreactivity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290: H295–303.
- Hidago CS. Androgen deprivation therapy induced fractures in men with non-metastatic prostate cancer: what do we really know? *Nat Clin Pract Urol* 2008; 5: 24–34.
- Wang M, Yu B, Westerlind K, Strange R, Khan G, Patil D, Boeneman K, Hilakivi-Clarke L. Prepubertal physical activity up-regulates estrogen receptor beta, BRCA1 and p53 mRNA expression in the rat mammary gland. *Breast Cancer Res Treat* 2008 May 31 [Epub ahead of print].
- Talukder AH, Li DQ, Manavathi B, Kumar R. Serine 28 phosphorylation of NRIF3 confers its co-activator function for estrogen receptor-alpha transactivation. *Oncogene* 2008 Jun 2 [Epub ahead of print].
- Iwasaki M, Inoue M, Otani T, Sasazuki S, Kurahashi N, Miura T, Yamamoto S, Tsugane S; Japan Public Health Center-based prospective study group. Plasma isoflavone level and subsequent risk of breast cancer among Japanese women: a nested case-control study from the Japan Public Health Center-based prospective study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1677–83.
- Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Mills CA, Thompson LU. Dietary phytoestrogen intake-lignans and isoflavones – and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 2008; 19: 259–72.
- Verhees M, van Gils CH, Keinan-Boker L, Grace PB, Bingham SA, Peeters PH. Plasma phytoestrogens and subsequent breast cancer risk. *J Clin Oncol* 2007; 25: 648–55.

42. Nagel G, Mack U, von Fournier D, Linseisen J. Dietary phytoestrogen intake and mammographic density – results of a pilot study. *Eur J Med Res* 2005; 10: 389–94.
43. Fink BN, Steck SE, Wolff MS, Britton JA, Kabat GC, Gaudet MM, Abrahamson PE, Bell P, Schroeder JC, Teitelbaum SL, Neugut AI, Gammon MD. Dietary flavonoid intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 2285–92.
44. Thanos J, Cotterchio M, Boucher BA, Kreiger N, Thompson LU. Adolescent dietary phytoestrogen intake and breast cancer risk (Canada). *Cancer Causes Control* 2006; 17: 1253–61.
45. Dai Q, Franke AA, Jin F, Shu XO, Hebert JR, Custer LJ, Cheng J, Gao YT, Zheng W. Urinary excretion of phytoestrogens and risk of breast cancer among Chinese women in Shanghai. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 815–21.
46. Linseisen J, Pillar R, Hermann S, Chang-Claude J, German Case-Control Study. Dietary phytoestrogen intake and premenopausal breast cancer risk in a German case-control study. *Int J Cancer* 2004; 110: 284–90.
47. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, Hoshi K. Soyfood intake in the prevention of breast cancer risk in women: a meta-analysis of observational epidemiological studies. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 2006; 52: 428–36.
48. Travis RC, Allen NE, Appleby PN, Spencer EA, Roddam AW, Key TJ. A prospective study of vegetarianism and isoflavone intake in relation to breast cancer risk in British women. *Int J Cancer* 2008; 122: 705–10.
49. Bosetti C, Spertini L, Parpinel M, Gnagnarella P, Lagiou P, Negri E, Franceschi S, Montella M, Peterson J, Dwyer J, Giacosa A, La Vecchia C. Flavonoids and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 805–8.
50. Hedelin M, Löf M, Olsson M, Adlercreutz H, Sandin S, Weiderpass E. Dietary phytoestrogens are not associated with risk of overall breast cancer but diets rich in coumestrol are inversely associated with risk of estrogen receptor and progesterone receptor negative breast tumors in Swedish women. *J Nutr* 2008; 138: 938–45.
51. Touillaud MS, Thiébaud AC, Niravong M, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F. No association between dietary phytoestrogens and risk of premenopausal breast cancer in a French cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 2574–6.
52. Matsumura K, Tanaka T, Kawashima H, Nakatani T. Involvement of the estrogen receptor beta in genistein-induced expression of p21(waf1/cip1) in PC-3 prostate cancer cells. *Anticancer Res* 2008; 28: 709–14.
53. Prins GS, Korach KS. The role of estrogens and estrogen receptors in normal prostate growth and disease. *Steroids* 2008; 73: 233–44.
54. Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Otani T, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-Based Prospective Study Group. Soy product and isoflavone consumption in relation to prostate cancer in Japanese men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 538–45.
55. Heald CL, Ritchie MR, Bolton-Smith C, Morton MS, Alexander FE. Phyto-oestrogens and risk of prostate cancer in Scottish men. *Br J Nutr* 2007; 98: 388–96.
56. Lee MM, Gomez SL, Chang JS, Wey M, Wang RT, Hsing AW. Soy and isoflavone consumption in relation to prostate cancer risk in China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 665–8.
57. Greenlee H, White E, Patterson RE, Kristal AR; Vitamins and Lifestyle (VITAL) Study Cohort. Supplement use among cancer survivors in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) study cohort. *J Altern Complement Med* 2004; 10: 660–6.
58. Yan L, Spitznagel EL. Meta-analysis of soy food and risk of prostate cancer in men. *Int J Cancer* 2005; 117: 667–9.
59. Park SY, Murphy SP, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Legume and isoflavone intake and prostate cancer risk: The Multiethnic Cohort Study. *Int J Cancer* 2008 Jun 2 [Epub ahead of print].
60. Bosetti C, Bravi F, Talamini R, Parpinel M, Gnagnarella P, Negri E, Montella M, Lagiou P, Franceschi S, La Vecchia C. Flavonoids and prostate cancer risk: a study in Italy. *Nutr Cancer* 2006; 56: 123–7.
61. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, Murphy V, Cote ML, Brooks SC, Skafar DF, Lonardo F. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *Clin Oncol* 2007; 25: 5785–92.
62. Glassberg MK, Elliott SJ, Fritz J, Catanuto P, Potier M, Donahue R, Stetler-Stevenson W, Karl M. Activation of the estrogen receptor contributes to the progression of pulmonary lymphangioleiomyomatosis via matrix metalloproteinase-induced cell invasiveness. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1625–33.
63. Schabath MB, Hernandez LM, Wu X, Pillow PC, Spitz MR. Dietary phytoestrogens and lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294: 1493–504.
64. Wakai K, Ohno Y, Genka K, Ohmine K, Kawamura T, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Aoki K, Fukuma S. Risk modification in lung cancer by a dietary intake of preserved foods and soyfoods: findings from a case-control study in Okinawa, Japan. *Lung Cancer* 1999; 25: 147–59.
65. Zang H, Sahlin L, Masironi B, Hirschberg AL. Effects of testosterone and estrogen treatment on the distribution of sex hormone receptors in the endometrium of postmenopausal women. *Menopause* 2008; 15: 233–9.
66. Asakawa MG, Goldschmidt MH, Une Y, Nomura Y. The immunohistochemical evaluation of estrogen receptor-alpha and progesterone receptors of normal, hyperplastic, and neoplastic endometrium in 88 pet rabbits. *Vet Pathol* 2008; 45: 217–25.
67. Xu WH, Zheng W, Xiang YB, Ruan ZX, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Soy food intake and risk of endometrial cancer among Chinese women in Shanghai: population based case-control study. *BMJ* 2004; 328: 1285.
68. Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1158–64.
69. Chan KK, Wei N, Liu SS, Xiao-Yun L, Cheung AN, Ngan HY. Estrogen receptor subtypes in ovarian cancer: a clinical correlation. *Obstet Gynecol* 2008; 111: 144–51.
70. Geisler JP, Buller E, Manahan KJ. Estrogen receptor alpha and beta expression in a case matched series of serous and endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 126–8.
71. Chang ET, Lee VS, Canchola AJ, Clarke CA, Purdie DM, Reynolds P, Anton-Culver H, Bernstein L, Deapen D, Peel D, Pinder R, Ross RK, Stram DO, West DW, Wright W, Ziogas A, Horn-Ross PL. Diet and risk of ovarian cancer in the California Teachers Study cohort. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 802–13.
72. Zhang M, Xie X, Lee AH, Binns CW. Soy and isoflavone intake are associated with reduced risk of ovarian cancer in southeast china. *Nutr Cancer* 2004; 49: 125–30.
73. Rossi M, Negri E, Lagiou P, Talamini R, Dal Maso L, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Flavonoids and ovarian cancer risk: A case-control study in Italy. *Int J Cancer* 2008 May 19 [Epub ahead of print].
74. Gao H, Fält S, Sandelin A, Gustafsson JA, Dahlman-Wright K. Genome-wide identification of estrogen receptor alpha-binding sites in mouse liver. *Mol Endocrinol* 2008; 22: 10–22.
75. Sharp GB, Lagarde F, Mizuno T, Sauvaget C, Fukuhara T, Allen N, Suzuki G, Tokuoka S. Relationship of hepatocellular carcinoma to soya food consumption: a cohort-based, case-control study in Japan. *Int J Cancer* 2005; 115: 290–5.
76. Kurozawa Y, Ogimoto I, Shibata A, Nose T, Yoshimura T, Suzuki H, Sakata R, Fujita Y, Ichikawa S, Iwai N, Fukuda K, Tamakoshi A. Dietary habits and risk of death due to hepatocellular carcinoma in a large scale cohort study in Japan. Univariate analysis of JACC study data. *Kurume Med J* 2004; 51: 141–9.
77. Giroux V, Lemay F, Bernatchez G, Robitaille Y, Carrier JC. Estrogen receptor beta deficiency enhances small intestinal tumorigenesis in ApcMin/+ mice. *Int J Cancer* 2008; 123: 303–11.
78. Kouzmenko AP, Takeyama KI, Kawasaki Y, Akiyama T, Kato S. Ligand-dependent interaction between estrogen receptor alpha and adenomatous polyposis coli. *Genes Cells* 2008 May 21 [Epub ahead of print].
79. Oba S, Nagata C, Shimizu N, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Soy product consumption and the risk of colon cancer: a prospective study in Takayama, Japan. *Nutr Cancer* 2007; 57: 151–7.
80. Rossi M, Negri E, Talamini R, Bosetti C, Parpinel M, Gnagnarella P, Franceschi S, Dal Maso L, Montella M, Giacosa A, La Vecchia C. Flavonoids and colorectal cancer in Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15: 1555–8.
81. Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallingier S, Okey A, Harper P. Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. *J Nutr* 2006; 136: 3046–53.
82. Oba S, Nagata C, Shimizu N, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Soy product consumption and the risk of colon cancer: a prospective study in Takayama, Japan. *Nutr Cancer* 2007; 57: 151–7.
83. Imamov O, Shim GJ, Warner M, Gustafsson JA. Estrogen receptor beta in health and disease. *Biol Reprod* 2005; 73: 866–71.
84. Gonzales KL, Tetel MJ, Wagner CK. Estrogen receptor β (ER β) modulates ER α responses to estrogens in the developing rat ventromedial nucleus of the hypothalamus. *Endocrinology* 2008 May 29 [Epub ahead of print].
85. Tedeschi-Blok N, Lee M, Sison JD, Miike R, Wrensch M. Inverse association of antioxidant and phytoestrogen nutrient intake with adult glioma in the San Francisco Bay Area: a case-control study. *BMC Cancer* 2006; 6: 148.
86. Pettersson H, Holmberg L, Axelsson M, Norlin M. CYP7B1-mediated metabolism of dehydroepiandrosterone and 5 α -androstane-3 β ,17 β -diol – potential role(s) for estrogen signaling. *FEBS J* 2008; 275: 1778–89.
87. Tanaka Y, Sasaki M, Kaneuchi M, Fujimoto S, Dahiya R. Estrogen receptor alpha polymorphisms and renal cell carcinoma – a possible risk. *Mol Cell Endocrinol* 2003; 202: 109–16.
88. Bosetti C, Rossi M, McLaughlin JK, Negri E, Talamini R, Lagiou P, Montella M, Ramazzotti V, Franceschi S, LaVecchia C. Flavonoids and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 98–101.
89. Bosetti C, Rossi M. Flavonoids and the risk of renal cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 98–101.
90. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Pike MC. Epidemiology of soy exposures and breast cancer risk. *Br J Cancer* 2008; 98: 9–14.
91. Van den Berge W, Dijsselbloem N, Vermeulen L, Ndlovu N, Boone E, Haegeman G. Attenuation of mitogen- and stress-activated protein kinase-1-driven nuclear factor kappaB gene expression by soy isoflavones does not require estrogenic activity. *Cancer Res* 2006; 66: 4852–62.
92. Song H, Hollstein M, Xu Y. p53 gain-of-function cancer mutants induce genetic instability by inactivating ATM. *Nat Cell Biol* 2007; 9: 573–80.
93. Small GW, Shi YY, Higgins LS, Orlovski RZ. Mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 is a mediator of breast cancer chemoresistance. *Cancer Res* 2007; 67: 4459–66.
94. Huber JC, Gustafsson JA, Rohr UD, Feldmann U. 2. Bericht zum Symposium „Neue Erkenntnisse in der Frauenheilkunde – Gesundheit, Hormone und Soja“. *Gyne* 2006; 27: 271–3.
95. Zürcher G. Mangelernährung ist die zweithäufigste Todesursache von Krebs-Patienten. *Forschung und Praxis* 2006; 435: 16.
96. Couch M, Lai V, Cannon T, Guttridge D, Zanation A, George J, Hayes DN, Zeisel S, Shores C. Cancer cachexia syndrome in head and neck cancer patients: part I. Diagnosis, impact on quality of life and survival, and treatment. *Head Neck* 2007; 29: 401–11.
97. Bossola M, Pacelli F, Tortorelli A, Doglietto GB. Cancer cachexia: it's time for more clinical trials. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 276–85.
98. Kuroda K, Nakashima J, Kanao K, Kikuchi F, Miyajima A, Horiguchi Y, Nakagawa K, Oya M, Ohigashi T, Murai M. Interleukin 6 is associated with cachexia in patients with prostate cancer. *Urology* 2007; 69: 113–7.
99. Lahrman S. Che Guevara – Leben, Werk, Wirkung. Suhrkamp, Frankfurt am Main, 2005; 15–6.
100. Jarvis D, Leynard B. The association of asthma, atopy and lung function with hormone replacement therapy and surgical cessation of menstruation in a population-based sample of English women. *Allergy* 2008; 63: 95–102.
101. Muller JE, Frye C, Brasche S, Heinrich J. Association of hormone replacement therapy with bronchial hyperresponsiveness. *Respir Med* 2003; 97: 990–2.
102. Jin Q, Feng L, Behrens C, Berke BN, Winstuba IL, Hong WK, Lee HY. Implication of AMP-activated protein kinase and Akt-regulated surviving in lung cancer chemo-

- prevention activities of deguelin. *Cancer Res* 2007; 76: 11630–9.
103. Morani A, Barros RP, Imamov O, Hulthenby K, Arner A, Warner M, Gustafson JA. Lung dysfunction causes systemic hypoxia in estrogen receptor beta knock-out (ER-/-) mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 7165–9.
104. Elias SG, Peeters PH, Grobee DE, van Noord PA. Transient caloric restriction and cancer risk (The Netherlands). *Cancer Causes Control* 2007; 18: 1–5.
105. Elias SG, Peeters PH, Grobee DE, van Noord PA. The 1944–1945 Dutch famine and subsequent overall cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 1981–5.
106. Huber JC. Beitrag am Tuohilampi Menopause-Forum, München 2000; persönliche Mitteilung.
107. Wu AH, Wan P, Hankin J, Tseng CC, Yu MC, Pike MC. Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1491–6.
108. Odame L, Duckworth J, Talsma D, Beaumont L, Furlong W, Webber C, Barr R. Osteopenia, physical activity and health related quality of life in survivors of brain tumors treated in childhood. *Pediatric Blood Cancer* 2006; 46: 357–62.
109. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Tolle M, Schneider GW. Providing primary care for long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Fam Pract* 2000; 49: 1133–46.
110. Gu L, House SE, Prior RL, Fang N, Martin J, Ronis J, Clarkson TB, Wilson ME, Badger TM. Nutrient physiology, metabolism, and nutrient-nutrient interactions. Metabolic phenotype of isoflavones differ among female rats, pigs, monkeys, and women. *J Nutr* 2006; 136: 1215–21.
111. Edmunds KM, Holloway AC, Crankshaw DJ, Agarwal SK, Foster WG. The effects of dietary phytoestrogens on aromatase activity in human endometrial stromal cells. *Reprod Nutr Dev* 2005; 45: 709–20.
112. Almstrup K, Fernández MF, Petersen JH, Olea N, Skakkebaek NE, Leffer H. Dual effects of phytoestrogens result in U-shaped dose-response curves. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 743–8.
113. Imhof M, Molzer S, Imhof M. Effects of soy isoflavones on 17beta-estradiol-induced proliferation of MCF-7 breast cancer cells. *Toxicol In Vitro* 2008 May 4 [Epub ahead of print].
114. Van Meeuwen JA, Ter Burg W, Piersma AH, van den Berg M, Sanderson JT. Mixture effects of estrogenic compounds on proliferation and pS2 expression of MCF-7 human breast cancer cells. *Food Chem Toxicol* 2007; 45: 2319–30.
115. Jackman KA, Woodman OL, Sobey CG. Isoflavones, equol and cardiovascular disease: pharmacological and therapeutic insights. *Curr Med Chem* 2007; 14: 2824–30.
116. Fuhrman BJ, Teter BE, Barba M, Byrne C, Cavalleri A, Grant BJ, Horvath PJ, Morelli D, Venturelli E, Muti PC. Equol status modifies the association of soy intake and density in a sample of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17: 33–42.
117. Bovee TF, Schoonen WG, Hamers AR, Bento MJ, Peijnenburger AA. Screening of synthetic and plant-derived compounds for anti(estrogenic) and (anti)androgenic activities. *Anal Bioanal Chem* 2008; 390: 1111–9.
118. Vatanparast H, Chilibeck PD. Does the effect of soy phytoestrogens on bone in postmenopausal women depend on the equol-producing phenotype? *Nutr Rev* 2007; 65: 294–9.
119. Fujimoto K, Tanaka M, Hirao Y, Nagata Y, Mori M, Miyazawa N, Akaza H, Kim WJ. Age-stratified serum levels of isoflavones and proportion of equol producers in Japanese and Korean healthy men. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2008 Jan 8 [Epub ahead of print].
120. Zhao L, Brinton RD. WHI and WHIMS follow-up and human studies of soy isoflavones on cognition. *Expert Rev Neurother* 2007; 7: 1549–64.
121. Yamada T, Kadekaru H, Matsumoto S, Inada H, Tanabe M, Moriguchi EH, Moriguchi Y, Ishikawa P, Ishikawa AG, Taira K, Yamori Y. Prevalence of dementia in the older Japanese-Brazilian population. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002; 56: 71–5.
122. Lephart ED, Galindo E, Bu LH. Stress (hypothalamic-pituitary-adrenal axis) and pain response in male rats exposed life-long to high vs. low phytoestrogen diets. *Neurosci Lett* 2003; 342: 65–8.
123. Imhof M, Gocan A, Reithmeyer F, Lipovac M, Schimitzek C, Chedraui P, Huber J. Effects of a red clover extract (MF11RCE) on endometrium and sex hormones in postmenopausal women. *Maturitas* 2006; 55: 76–81.
124. Imhof M, Gocan A, et al. Reduction of menopausal symptoms by a soy extract. Unreported results.
125. Kaszkin-Bettag M. Efficacy and safety of a special extract of rhus raphaniticum (ERr731®) in perimenopausal women with climacteric complaints. Proceedings of the Menopause Kongress, Wien, 2007.
126. Lethaby AE, Brown J, Marjoribanks J, Kronenberg F, Roberts H, Eden J. Phytoestrogens for vasomotor menopausal symptoms. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD001395.
127. Tempfer CB, Bentz EK, Leodolter S, Tschernig G, Reuss F, Cross HS, Huber JC. Phytoestrogens in clinical practice: a review of the literature. *Fertil Steril* 2007; 87: 1243–9.
128. Coon JT, Pittler MH, Ernst E. Trifolium pratense isoflavones in the treatment of menopausal hot flashes: a systematic review and meta-analysis. *Phytomedicine* 2007; 14: 153–9.
129. Low Dog T. Menopause: a review of botanical dietary supplements. *Am J Med* 2005; 118 (Suppl 12B): 98–108.
130. Booth NL, Piersen CE, Banuvar S, Geller SE, Shulman LP, Farnsworth NR. Clinical studies of red clover (*Trifolium pratense*) dietary supplements in menopause: a literature review. *Menopause* 2006; 13: 251–64.
131. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 824–36.
132. Nahas EA, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Carvalho EP, Oliveira ML, Dias R. Efficacy and safety of a soy isoflavone extract in postmenopausal women: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *Maturitas* 2007; 58: 249–58.
133. Atkinson C, Newton KM, Bowles EJ, Yong M, Lampe JW. Demographic, anthropometric, and lifestyle factors and dietary intakes in relation to daidzein-metabolizing phenotypes among premenopausal women in the United States. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: 679–87.
134. Jou HJ, Wu SC, Chang FW, Ling PY, Chu KS, Wu WH. Effect of intestinal production of equol on menopausal symptoms in women treated with soy isoflavones. *Int J Gynaecol Obstet* 2008 Apr 8 [Epub ahead of print].
135. Wu AH, Pike MC, Williams LD, Spicer D, Tseng CC, Churchwell MI, Doerge DR. Tamoxifen, soy, and lifestyle factors in Asian American women with breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3024–30.
136. Mai Z, Blackburn GL, Zhou JR. Genistein sensitizes inhibitory effect of tamoxifen on the growth of estrogen receptor-positive and HER2-overexpressing human breast cancer cells. *Mol Carcinog* 2007; 46: 534–42.
137. Rayala SK, Kumar R. Sliding p21-activated kinase 1 to nucleus impacts tamoxifen sensitivity. *Biomed Pharmacother* 2007; 61: 408–11.
138. Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S, Di Renzo GC. Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 2004; 82: 145–8.
139. Brun JL, Descat E, Boubli B, Dallay D. [Endometrial hyperplasia: A review.] *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2006; 35: 542–50.
140. Magyar Z, Berkes E, Csapo Z, Papp Z. Effect of hormone replacement therapy on postmenopausal endometrial bleeding. *Pathol Oncol Res* 2007; 13: 351–9.
141. Alanis Fuentes J, Martínez Gutiérrez M, Mata MP. [Hysteroscopy findings in patients with postmenopausal genital bleeding.] *J Gynecol Obstet Mex* 2007; 75: 253–8.
142. Sadoon S, Salman G, Smith G, Henson C, McCullough W. Ultrasonographic endometrial thickness for diagnosing endometrial pathology in postmenopausal bleeding. *J Obstet Gynaecol* 2007; 27: 406–8.
143. Kuhl H. Hormone in der Menopause. Karger, Basel, 1999.
144. Reed SD, Newton KM, LaCroix AZ, Grothaus LC, Grieco VS, Ehrlich K. Vaginal, endometrial, and reproductive hormone findings: randomized, placebo-controlled trial of black cohosh, multibotanical herbs, and dietary soy for vasomotor symptoms: the Herbal Alternatives for Menopause (HALT) Study. *Menopause* 2008; 15: 51–8.
145. Roman J. Peroxisom proliferator-activated receptor gamma and lung cancer biology. *J Investig Med* 2008; 56: 528–33.
146. Schwartz AV, Sellmeyer DE. Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Safety* 2008; 7: 69–78.
147. Matsuyama M, Yoshimura R. Peroxisome proliferation activated receptor gamma is a potent target for prevention and treatment in human prostate and testicular cancer. *PPAR Res* 2008; 2008: 249849.
148. Shababzin H, Reza A, Javad S, Heshmatollah S, Mahmood L, Ali A, Hosain HM. Beneficial effects of soy protein isoflavones on lipid glucose concentrations in type 2 diabetic subjects. *Saudi Med J* 2007; 28: 652–4.
149. Chan YH, Lau KK, Yiu KH, Li SW, Chan HT, Tam S, Shu XO, Lau CP. Isoflavones intake in persons at high risk of cardiovascular events: Implications for vascular endothelial function and the carotid atherosclerotic burden. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 938–45.
150. Gonzales S, Jayagopal V, Kilpatrick ES, Chapman T. Effects of isoflavones dietary supplementation on cardiovascular risk factor in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1871–3.
151. Dijsselbloem N, Vanden Bergh W, DeNaeyer A, Haegeman G. Soy isoflavones phyto-pharmaceuticals in interleukin-6 affections. Multi purpose nutraceuticals at the crossroads in interleukin-6-affections. Multi purpose nutraceuticals at the crossroads of hormone replacement, anti-cancer and anti-inflammatory therapy. *Biochem Pharmacol* 2004; 68: 1171–85.
152. Imin N, Nizamidin M, Wu T, Rolfe BG. Factors involved in root formation in *Medicago truncatula*. *J Exp Bot* 2007; 58: 439–51.
153. Singh RP, Mallikarjuna GU, Sharma G, Dhanalakshimi S, Tyagi AK, Chan DC, Agarwal C, Agarwal R. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 8641–7.
154. Cheng YL, Lee SC, Harn HJ, Huang HC, Chang WL. The effect of *Hibiscus syriacus* inducing apoptosis by activating p53 and AIF in human lung cancer cells. *Am J Chin Med* 2008; 36: 171–84.
155. Dhandapani KM, Mahesh VB, Brann DW. Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NFkappaB transcription factors. *J Neurochem* 2007; 102: 522–38.

PD Dr. Dr. Uwe D. Rohr

Geboren 1956. Studium, Doktorat und Habilitation für das Fach Pharmazie in Bonn. Assistant Professor in Salt Lake City, Utah, USA 1983–87. Industrietätigkeit bei der Firma Boehringer Ingelheim in Ingelheim, Deutschland 1989–94. Klinische Tätigkeit im Zentrum der Inneren Medizin, Uniklinik Frankfurt 1995–1999. Physikum 1998. Promotion in der Medizin bei Prof. Schindler, Gynäkologie der Uniklinik Essen, 2002. Seit 2003 Privatambulation in Wien-Grinzing.



Mitteilungen aus der Redaktion

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

[Bilddatenbank](#)

[Artikeldatenbank](#)

[Fallberichte](#)

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](#)