

## **Klinische Arbeiten im Umfeld zu Soja und Isoflavonen aus den Jahren 2009-2010**

### **Hintergrund**

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

Seit diesem Symposium sind neue klinische Daten publiziert worden, welche zusätzliche Informationen zu den Fragen der hormonellen Sicherheit und des gesundheitlichen Nutzens der Isoflavone bieten. Die folgende Recherche deckt den Zeitraum von Januar 2009 bis 31. Dezember 2010 ab. In allen einschlägigen Arbeiten wurde entweder das Fehlen eines Risikos der Proliferation hormonsensitiver Gewebe unter dem Einfluss von Isoflavonen belegt, oder für verschiedene Krebsarten die Reduktion des Erkrankungsrisikos nachgewiesen. Die Originaldaten sind damit insbesondere für die Situation der Frau in den Wechseljahren und die Frage der Anwendungssicherheit für Brust und Uterus durchweg positiv.

In der nachfolgenden Tabelle wurden auch die Untersuchungen an Männern mit Prostatabeschwerden aufgenommen, weil es sich um ein hormonsensitives Gewebe handelt, bei dem wie bei der Brust und dem Uterus der Frau ein estrogener Einfluss zu einer unerwünschten verstärkten Proliferation von Tumorzellen führen sollte. Wie bei Brust und Uterus wurde das Gegenteil beobachtet: ein protektiver Effekt unter dem Einfluss der Isoflavone.

Die einzige kritische Studie, die aber nicht in direktem Zusammenhang mit der vom BfR aufgeworfenen Fragestellung steht, ist eine Ernährungsstudie, die einen Zusammenhang zwischen erhöhter Genisteinzufuhr über die Nahrung und einer höheren Wahrscheinlichkeit für die Entstehung von Leberkrebs bei Frauen mit Virushepatitis fand (Kurahashi et al. 2009). Inwieweit hier tatsächlich ein kausaler Zusammenhang bestand, muss offen bleiben und erscheint auch wenig wahrscheinlich angesichts der vielfältigen Belege für eine Risikoreduktion verschiedenster Krebsarten wie Magenkrebs (Ko et al. 2010; Tong et al. 2010), Colorektalkarzinom (Akhter et al. 2009; Budhathoki et al. 2010; Rossi et al. 2010; Yan et al. 2010; Yang et al. 2009).

## **Studien mit Relevanz für den Nutzen und das hormonelle Risiko bei postmenopausalen Frauen**

Für die Frage des Nutzens und des Risikos der Isoflavonzufuhr bei Frauen in den Wechseljahren sind insbesondere die folgenden Befunde relevant:

- In 10 Studien an insgesamt 2511 postmenopausalen Frauen wurden Effekte auf vasomotorische Symptome gemessen. Die Supplemente umfassten Sojaextrakte mit 24-120 mg Isoflavonen (Cancelo Hidalgo und Castelo 2010; Carmignani et al. 2010; Chedraui et al. 2010; Ferrari 2009; Li et al. 2010b) sowie 10-30 mg isoliertes Equol (Aso 2010; Ishiwata et al. 2009) und 30-45 mg isoliertes Genistein (Battaglia et al. 2009; Evans et al. 2010). Eine Studie untersuchte Ernährungsgewohnheiten (Vitolins et al. 2010). Es wurden keine hormonellen Effekte an Brust oder Uterus beobachtet. Die Isoflavonzufuhr hatte keinen Einfluss auf die Spiegel der Sexualhormone.
- Eine Studie zeigte keinen Einfluss einer isoflavonreichen Ernährung auf vasomotorischen Beschwerden von 4842 chinesische Brustkrebspatientinnen, deren Symptome durch die Medikation ausgelöst wurden (Dorjgochoo et al. 2010). Das Ausbleiben eines Effektes auf chemisch induzierte Hitzewallungen ist aber nicht auf den Effekt der Isoflavone gegen natürliche Hitzewallungen übertragbar. Zudem wurde auch in dieser Studie kein unerwünschter hormoneller Effekt beobachtet.
- Neben der positiven Beeinflussung von Hitzewallungen geht die Zufuhr von Isoflavonen mit weiteren Nutzeffekten für die Frau in den Wechseljahren einher:
  - Isoflavone (100 mg als Extrakt) verbessern die Hautstruktur (Accorsi-Neto et al. 2009)
  - Isoflavone (80-100 mg/Tag) verbessern kognitive Funktionen (Gleason et al. 2009; Santos-Galduroz et al. 2010)
  - Mit der Dosis von 80 mg Isoflavonen/Tag werden wechseljahresbedingte Schlafstörungen verbessert (Hachul et al. 2010)

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

- Effekte auf Parameter der Herz-Kreislauf-Gesundheit wurden in Metaanalysen bestätigt.
  - Isoflavone haben einen günstigen Einfluss auf das Kapillarendothel (Beavers et al. 2010a; Li et al. 2010a)
  - Mit isoflavonhaltigem Sojaprotein lässt sich eine Senkung von LDL erreichen (Jenkins et al. 2010)
  - Hohe Sojazufuhr korreliert mit einem geringeren Schlaganfallrisiko einher (Liang et al. 2009a)
  - Tageszufuhrmengen von 25-375 mg Isoflavonen senken moderat den systolischen Blutdruck (Taku et al. 2010a)

Spezifisch in den jüngsten klinischen Studien erneut nachgewiesen wurde ein moderater blutfettsenkender Effekt der Isoflavone bzw. von isoflavonhaltigem Sojaprotein (Borodin et al. 2009; Campbell et al. 2010; Tabibi et al. 2010a; Wong et



al. 2010). Isoflavone einschließlich isoliertem Genistein verbessern auch Biomarker für die Entstehung von Arteriosklerose und Schlaganfall (Brandao et al. 2009; Imani et al. 2009; Marini et al. 2010). Isoflavonexposition (80-100 mg/Tag) geht ferner mit einer besseren Kontrolle des Körpergewichtes einher (Liu et al. 2010b; Llaneza et al. 2010a; Riesco et al. 2010).

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

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

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

- In einer Studie wurde eine Reduktion des Risikos für die Entstehung einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung bei Soja- und Isoflavonreicher Ernährung nachgewiesen (Hirayama et al. 2010).
- Die Langzeitgabe von 54 mg isolierten Genisteins über drei Jahre hatte bei postmenopausalen Frauen keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion (Bitto et al. 2010b).
- Besondere Aufmerksamkeit war in den Studien der Jahre 2009-2010 der Frage des Zusammenhangs zwischen Isoflavonen und hormonell bedingten Krebsarten gewidmet worden:
  - Sojareiche Ernährung senkt unabhängig von der ethnischen Herkunft der Frau das Risiko für Brustkrebs und Fibroadenome der Brust (Cho et al. 2010; Dijkstra et al. 2010; Goodman et al. 2009; Iwasaki et al. 2009; Zhang et al. 2009), und verbessert die Prognose und Rückfallrate bei Brustkrebspatientinnen (Guha et al. 2009; Kang et al. 2010b; Zhang et al. 2010).
  - Isoflavone senken (bestätigt in einer Metaanalyse) auch das Risiko von Endometriumkarzinom und Eierstockkrebs (Myung et al. 2009; Rossi et al. 2010).



- Hormonelle Effekte von Isoflavonen und eine Steigerung des Brustkrebsrisikos wurden in Studien explizit auch für die Langzeitgabe von Sojaextrakt ausgeschlossen (Kwack et al. 2009; Steinberg et al. 2010; Ward und Kuhnle 2010).
- Isoflavone in Nahrung und als Supplemente (70-120 mg als Extrakt) haben keinen Einfluss auf die Brustgewebisdichte postmenopausaler Frauen (Hooper et al. 2010; Maskarinec et al. 2009; Palacios et al. 2010).
- Zu den krebsprotektiven Mechanismen trägt die Verbesserung des Estrogenmetabolitenverhältnis 2:16 $\alpha$ -Hydroxyestron bei (Fuhrman et al. 2009; Teas et al. 2009).
- Ein negativer Einfluss auf das Endometrium konnte für isoliertes Genistein (54 mg/Tag) sowie in Langzeituntersuchungen über zwei und drei Jahre für Sojaextrakt mit bis zu 70 mg Isoflavonen explizit ausgeschlossen werden (Bitto et al. 2010a; Palacios et al. 2010; Steinberg et al. 2010).

### **Fazit**

Seit dem Mailänder Symposium zur Sicherheit der Isoflavone hat sich die Datenlage weiter zu Gunsten der Isoflavone verbessert. Für ein hormonelles Risiko liegen keinerlei Hinweise vor, und im Gegenteil wurde die einzige bislang existierende klinische Studie mit potenziellen Hinweisen auf ein Risiko am Uterus (Unfer et al. 2004) durch neue Daten widerlegt.



Quelle	Studientyp	Studiendauer	Intervention	Teilnehmer	Studienziel	Ergebnisse
<b>Vasomotorische Wechseljahresbeschwerden</b>						
(Aso 2010)	RCT, db	12 Wochen	10 mg Equol	Menopausale Frauen	Wechseljahresbeschwerden	Hitzewallungen signifikant gebessert
(Battaglia et al. 2009)	nichtrandomisiert, unverblindet	3 Monate	45 mg Genistein (n = 15) vs. unbehandelt	29 Frauen in der Postmenopause	Hitzewallungen und hormonelle Sexualfunktionen	Verbesserung vasomotorischer Beschwerden, aber kein Einfluss auf klitorale Durchblutung, Hormonspiegel und Endometrium
(Vitolins et al. 2010)	Ernährungsfragebogen	2-4 Jahre nach Studie von (Burke et al. 2003)	Sojaverwendung	182 postmenopausale Frauen	Wechseljahresbeschwerden	Kein signifikanter Unterschied zwischen Sojaverwendern und Nichtverwendern bzgl. Hitzewallungen. Responders aus der Burke-Studie sprachen nach wie vor auf Soja an
(Cancelo Hidalgo und Castelo 2010)	Offen, longitudinal und cross-sektional	2x3 Monate	60 mg Sojaextrakt mit 24 mg Isoflavonen	1.682 Frauen in der Postmenopause	Einfluss der Einnahme morgens oder abends auf Wechseljahresbeschwerden	Beide Einnahmepunkte verbessern signifikant (p < 0,001) die Beschwerden (Green Scale und Kupperman)



(Carmignani et al. 2010)	RCT, db	16 Wochen	Soja mit 90 mg Isoflavonen vs. Hormone vs. Placebo	60 Frauen in der Postmenopause	Wechseljahresbeschwerden	Verbesserung von Hitzewallungen mit Hormonen um 45,6 %, mit Isoflavonen um 49,8 %. Vaginaltrockenheit - 38,6 % mit Hormonen, -31,2 % mit Isoflavonen
(Chedraui et al. 2010)	Offen	3 Monate	Sojaextrakt mit 100 mg Isoflavonen	50 Frauen mit BMI $\geq$ 25	Wechseljahresbeschwerden	Hitzewallungen signifikant gebessert (Anzahl und Schweregrad). Kein Effekt auf Blutdruck und BMI
(Evans et al. 2010)	RCT, db	12 Wochen	30 mg Genistein vs. Placebo	84 postmenopausale Frauen	Häufigkeit und Schweregrad von Hitzewallungen, Greene Climacteric Scale, FSH, E2, Endometriumsdicke	51 vs. 30% Reduktion der Zahl von Hitzewallungen. Kein Gruppenunterschied für GCS, FSH, E2 und Endometriumsdicke
(Ferrari 2009)	RCT, db	12 Wochen	80 mg Isoflavone (60 mg Genistein) vs. Placebo	180 Frauen in der Postmenopause	Wechseljahresbeschwerden	Hitzewallungen mit Verum stärker $\downarrow$ als mit Placebo (41,2 vs. 29,3 %). Ähnlich für Schweregrad (Kupperman). Beste Befunde bei Adipositas



(Ishiwata et al. 2009)	RCT, db	12 Wochen	10 mg Equol (n = 44) vs. 30 mg (n = 46) vs. Placebo (n = 44)	134 Frauen in der Postmenopause	Wechseljahresbeschwerden	Verbesserungen für klimakterische Symptome
(Li et al. 2010b)	RCT, einfachblind	8 Wochen	120 mg Isoflavone vs. Placebo	50 menopausale Frauen	Hitzewallungen, Hormonspiegel	Signifikante Verbesserung von BMI und Reduktion von Hitzewallungen. Höhere Hormonspiegel bei prämenopausalen Frauen
<b>Durch Krebstherapie ausgelöste vasomotorische Symptome</b>						
(Dorjgochoo et al. 2010)	Kohorten-Studie	36 Monate	Sojaernährung	4842 chinesische Brustkrebspatientinnen	chemisch induzierte Wechseljahresbeschwerden	Keine Verbesserung von Hitzewallungen, ausgelöst durch Brustkrebstherapie
<b>Weitere typische Symptome der Wechseljahre</b>						
(Accorsi-Neto et al. 2009)	Pilotstudie, offen	6 Monate	Sojaextrakt mit 100 mg Isoflavonen	30 Frauen in der Postmenopause	Hautbiopsien	Zunahme der Epidermisdicke, mehr Kollagen und weniger Faltenbildung
(Beavers et al. 2010b)	RCT, einfachblind	4 Wochen	Soja (n = 16) vs. Milch	31 Frauen in der Postmenopause	Entzündungsmarker	Einfluss von Sojamilch auf Entzündungsmarker ↔, aber Hinweise auf Abfangen von Spitzten bei TNF $\alpha$



(Gleason et al. 2009)	RCT, db	6 Monate	100 mg Isoflavon-glykoside vs. Placebo	Senioren (Männer und Frauen)	Kognitive Effekte	Verbesserung in 8/11 kognitiven Skalen
(Hachul et al. 2010)	RCT, db	4 Monate	80 mg Isoflavone vs. Placebo	38 Frauen in der Postmenopause	Schlafbeschwerden	Unter Isoflavonen polysomnographisch gemessene Verbesserung des Schlafes vs. Placebo. Verringerung von Hitzewallungen
(Le Donne et al. 2010)	RCT, db	3 Monate jeweils 15 Tage/Monat	Genistein vaginal (!) vs. Hyaluronsäure	62 (31/31) Frauen in der Postmenopause	Effekte auf atrophisches Epithel	Verbesserung des Maturationsindex in beiden Gruppen, signifikant besser unter Genistein. Kein Hinweis auf verstärkte Proliferation
(Santos-Galduroz et al. 2010)	RCT vs. Placebo	4 Monate	Sojaextrakt mit 80 mg Isoflavonen	19 Frauen in der Postmenopause /Gruppe	Einfluss auf kognitive Fähigkeiten	Leichte, aber signifikante Verbesserungen unter Isoflavonen
(Sousa-Munoz und Filizola 2009)	RCT,db	16 Wochen	120 mg Isoflavone als Sojaextrakt vs.Placebo	84 menopausale Frauen	Depressive Symptome der Wechseljahre	Keine signifikanten Gruppenunterschiede





<b>Kardiovaskuläre Effekte</b>						
(Beavers et al. 2010a)	Metaanalyse	–	Isoflavone	–	Endothelfunktion	Isoflavone habe einen günstigen Einfluss auf das Kapillarendothel
(Beavers et al. 2010c)	RCT, einfachblind	4 Wochen	Sojamilch vs. Kuhmilch	32 (16/16) Frauen in der Postmenopause	Lipidsenkung	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
(Borodin et al. 2009)	RCT, XO	2 Monate	30 g Sojaprotein vs. Kontrolle	30 Patienten mit Hyperlipidämie	Blutfette	Gesamtcholesterin↓, HDL↑, TG↓
(Brandao et al. 2009)	RCT, db	4 Monate	100 mg Isoflavone	38 Frauen in der Postmenopause mit Schlafproblemen	Parameter für oxidativen Stress (GSSH, SOD, Katalase, Lipidperoxidation) und Homocystein	Tendenz zu Verbesserung der oxidativen Parameter
(Campbell et al. 2010)	RCT	1 Jahr	SP(+) vs. Kontrolldiät	62 Frauen in der Postmenopause mit moderat erhöhten Blutfettwerten	Blutfette	Tendenz zu HDL-Anstieg, signifikanter Anstieg von Lp(b) und Reduktion von Lp(a)
(Imani et al. 2009)	Offen, randomisiert	8 Wochen	28 g Sojamehl vs. normale Diät	40 Dialysepatienten	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Keine signifikanten Unterschiede bei Lipidperoxiden, Homocystein und Phosphat, aber Verbesserung der Blutgerinnung als Risikofaktor von Thrombosen



(Jenkins et al. 2010)	Metaanalyse	–	20-133 g Sojaprotein/Tag	–	LDL-Senkung	> 4 % LDL-Senkung durch Soja
(Kaygusuz et al. 2010)	RCT, db	6 Monate	Genistein (n = 21) vs. Placebo (n = 17)	Gesunde Frauen in der Postmenopause	Dimethylargininspiegel	Kein signifikanter Effekt
(Li et al. 2010a)	Metaanalyse	–	Isoflavone	Frauen in der Postmenopause	Endothelfunktion (Flow mediated dilatation FMD)	Signifikanter Anstieg von FMD unter Isoflavonen bei Frauen mit niedrigen Ausgangswerten
(Liang et al. 2009b)	Fallkontrollstudie	–	Sojaernahrung	374 Fälle und 464 Kontrollen	Schlaganfallrisiko	Höhere Sojazufuhr senkt das Schlaganfallrisiko
(Liu et al. 2010b)	RCT, db	6 Monate	15 g Sojaprotein + 100 mg Isoflavone vs. 15 g Milchprotein + 100 mg Isoflavone vs. 15 g Milchprotein	180 Frauen in der Postmenopause mit leicht erhöhten Blutzuckerwerten	Körpergewicht	Leichter, aber signifikanter Einfluss von Isoflavonen auf BMI
(Llaneza et al. 2010a)	Kohortenstudie	6 Monate	Sojaextrakt mit 80 mg Isoflavonen, davon 60,8 mg Genistein	87 gesunde übergewichtige Frauen	Plasmaspiegel von Leptin und Adipokinen	Adiponectin in Isoflavongruppe signifikant angestiegen
(Marini et al. 2010)	RCT, db	3 Jahre	54 mg Genistein (n = 71) vs. Placebo (n = 67)	389 Frauen in der Postmenopause (2 Jahre) bzw. 138 (3 Jahre)	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Genistein verringerte Nüchternblutglucose und Insulin, HOMA-IR, Fibrinogen und



						Homocystein. Kein Einfluss auf HDL und Triglyzeride
(Matvienko et al. 2010)	RCT, db	12 Monate	80 oder 120 mg Isoflavone vs. Placebo	229 gesunde übergewichtige Frauen in der Postmenopause	Fettleibigkeit, Hungerhormone (Insulin, Leptin, Ghrelin, Adiponectin)	Kein Einfluss auf Körperfett und Hungerhormone
(Riesco et al. 2010)	RCT	6 Monate	Isoflavone (n = 8) vs. Placebo (n = 6)	21 Frauen in der Postmenopause	Körperfett und kardiovaskuläre Risikofaktoren	Unter Isoflavonen Verbesserungen bei Körpergewicht und Blutdruck
(Santo et al. 2010)	RCT	28 Tage	Milchprotein vs. SP(-) vs. SP(+)	30 gesunde Männer	Postprandiale Blutfettparameter	Die Entfernung der Isoflavone aus Sojaprotein hat einen ungünstigen Einfluss auf die Blutfette
(Tabibi et al. 2010b)	RCT	8 Wochen	28 g Sojamehl vs. übliche Diät	40 Dialysepatienten	Blutfette	Signifikanter Rückgang von LP(a)
(Taku et al. 2010a)	Metaanalyse	2-24 Wochen	25-375 mg Isoflavone	Gesunde Erwachsene	Blutdruck	Leichte Senkung von systolischem, aber nicht von diastolischem Blutdruck
(Wong et al. 2010)	RCT, db, XO	3 Monate	30 g Soja mit 61 mg Isoflavonen + Oligofruktopolysaccharide vs. Placebo	23 Patienten mit Hyperlipidämie	Blutfette	Soja + Präbiotika gibt bessere Blutfettsenkung als Präbiotika allein (LDL↓, HDL↑)



<b>Blutzuckerkontrolle</b>						
(Azadbakht und Esmailzadeh 2009)	RCT, XO	7 Wochen/Arm	Diät mit und ohne Sojaprotein	14 Typ-II-Diabetiker mit Nephropathie	Biomarker für Nierenfunktion bei Diabetikern	Soja senkt Harnstoff und Eiweiß, Natrium und Phosphor im Urin
(Gobert et al. 2010)	RCT, db, XO	k.A. im Abstract	SP(+) vs. Milchprotein, keine Mengenangaben im Abstract	29 Patienten mit Typ-II-Diabetes	Blutzuckerkontrolle	Kein signifikanter Einfluss auf Glucosespiegel, HbA <sub>1c</sub> und Insulinresistenz
(Liu et al. 2010a)	RCT, db	6 Monate	15 g SP(+) mit 100 mg Isoflavonen, vs. 100 mg Isoflavone vs. Placebo	180 postmenopausale Frauen mit Prädiabetes	Blutzuckerkontrolle	Keine Veränderung der glykämischen Parameter
(Llaneza et al. 2010b)	RCT		40 mg Isoflavone + mediterrane Diät + Sport vs. Diät + Sport allein	116 Frauen in der Postmenopause mit Insulinresistenz	Insulinresistenz	Signifikante Verbesserung von HOMA-IR und BMI unter Isoflavonen
(Morimoto et al. 2010)	Kohortenstudie	14 Jahre Follow-up	–	8.564 Diabetesfälle in Population von n = 75.344	Diabetesrisiko	Sojaverzehr schützte nicht vor Diabetes
(Nanri et al. 2010)	Prospektiver Survey	5 Jahre	Sojaisoiflavone	33.919 Frauen	Risiko für Diabetes Typ II	Bei übergewichtigen Frauen senkt eine höhere Isoflavonzufuhr das Diabetesrisiko



(Ricci et al. 2010a)	Metaanalyse	–	Isoflavone und/oder Genistein	794 peri- und postmenopausale nichtasiatische Frauen	Nüchtern-glucose	Soja hat keinen Einfluss auf Blutzuckerspiegel, möglicherweise aber isoliertes Genistein
<b>Knochengesundheit</b>						
(Alekel et al. 2010)	RCT	3 Jahre	80 oder 120 mg Sojaisoflavone vs. Placebo	224 Frauen in der Postmenopause	Knochenmineralstoff-verlust Dicke des Endometriums	Keine signifikanten Effekte an Wirbelsäule, Oberschenkelhals und Gesamtkörper. Nach Adjustierung auf Körperfett und Knochenstoffwechsel zeigen sich protektive Effekte mit 120 mg. Kein Einfluss auf Endometrium
(Atteritano et al. 2009)	RCT, db	2 Jahre	54 mg Genistein vs. Placebo	138 Frauen in der Postmenopause	Knochendichte und Ultraschall	Genistein schützt vor Knochenabbau
(Ishimi 2010)	RCT, db	1 Jahr	75 mg Isoflavonglykoside entspr. 45 mg Aglyka vs. Placebo	54 Frauen in der Postmenopause	Knochenmineraldichte, Körperfett	Besserer Effekt auf Knochendichte und Körperfett bei Equolbildnern mit Isoflavonen, kein Unterschied mit Placebo



(Kenny et al. 2009)	RCT, db	1 Jahr	18 g Sojaprotein + 105 mg Isoflavone vs. Sojaprotein + Placebo vs. Kontrollprotein + Isoflavone vs. Kontrollprotein + Placebo	131 Frauen in der Postmenopause	Knochendichte	Kein signifikanter Einfluss
(Liu et al. 2009)	Metaanalyse	1 Jahr	87 mg Isoflavone	896 Frauen	Knochendichte	Kein wesentlicher Einfluss auf Knochenmineraldichte. Für Dosen >80 mg positive Tendenz
(Ricci et al. 2010b)	Metaanalyse	–	Isoflavone	1433 peri- und postmenopausale Frauen	Knochenmineraldichte	Isoflavonmischungen haben keinen Einfluss auf die Knochenmineraldichte, aber isoliertes Genistein könnte positive Effekte haben
(Taku et al. 2010b)	Metaanalyse	10 Wochen bis 12 Monate	56 mg Isoflavonaglyka	Menopausale Frauen	Marker für Knochenstoffwechsel	Im Vergleich mit Placebo moderate, aber signifikante Verbesserung von DPD. Wenig Einfluss auf BAP und Osteocalcin
(Taku et al. 2010c)	Metaanalyse	6-12 Monate	Sojaextrakte mit 47-150 mg	1.240 menopausale	Knochenmineraldichte	Signifikanter Anstieg der Knochenmineral-



			Isoflavonen	Frauen		dichte an Wirbelsäule, aber nicht an Oberschenkelhals und Hüfte
(Vupadhyayula et al. 2009)	RCT, db	2 Jahre	25 g SP(-) vs. 25 SP(+) mit 90 mg Isoflavonen vs. Milchprotein	203 Frauen in der Postmenopause	Knochendichte	Kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen
(Wong et al. 2009)	RCT, db	2 Jahre	80 / 120 mg Isoflavone in Sojaextrakt (Keimling) vs. Placebo	403 menopausale Frauen	Knochenmineraldichte, Biomarker für Knochenabbau	120 mg Isoflavone führen zu verringertem Knochenverlust im Gesamtkörper, aber nicht am Oberschenkelhals
<b>Sonstige Studien</b>						
(Bitto et al. 2010b)	RCT, db	3 Jahre	54 mg Genistein (n = 71) vs. Placebo (n = 67)	Postmenopausale Frauen	Schilddrüsenhormone	Genistein hat keinen Einfluss auf die Schilddrüsenfunktion
(Hirayama et al. 2010)	Fallkontrollstudie	–	Diät mit Soja und PUFA	278 COPD-Patienten und 340 Kontrollen	Lungenfunktion	Geringe Genistein/Daidzein-Zufuhr korreliert mit höherer COPD-Inzidenz und schlechterer Lungenfunktion



<b>Brust- und Uteruskrebs</b>						
(Bitto et al. 2010a)	RCT, db	6 Monate	Genistein vs. Progesteron vs. Placebo	56 prämenopausale Frauen: Genistein n = 19	Endometriumhyperplasie	Verbesserungen der Symptome bei 42% der Frauen unter Genistein, 47% unter Progesteron und 12% unter Placebo (da 19% Verschlechterung und Anstieg der Endometriumsdicke). Genistein hatte keinen Einfluss auf Hormonspiegel
(Cho et al. 2010)	Kohortenstudie	–	Durchschnittlich 76 g Soja mit 15 mg Isoflavonen	358 Brustkrebspatientinnen und 360 Kontrollen	Brustkrebsrisiko	Sojareiche Ernährung senkt dosisabhängig das Brustkrebsrisiko (OR 0,36; 95 % CI 0,20-0,64). Beste protektive Effekte bei postmenopausalen Frauen (OR 0,08; 95 % CI 0,03-0,22). ER/PR-Status hatte keinen negativen Einfluss, aber besserer Schutz bei ER+/PR+
(Dijkstra et al. 2010)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone in der Nahrung	258 Fälle und 1035 Kontrollen	Risiko für Fibroadenome der Brust	Höhere Isoflavonzufuhr korreliert mit





						geringerem Risiko (Daidzein: OR 0,36; 95% CI 0,16-0,79; p < 0,001; Genistein: OR 0,39; 95 % CI 0,19-0,84; p = 0,010)
(Fuhrman et al. 2009)	Ernährungsstudie	–	Isoflavone in der Nahrung	430 asiatisch-amerikanische Frauen (167 postmenopausal)	Estronmetaboliten-verhältnis	Krebsprotektive Effekte durch signifikant höheren Anteil von 2-OH- und geringerer Anteil von 16 $\alpha$ -OH-Estron bei vermehrter Isoflavonzufuhr
(Goodman et al. 2009)	Kohorten- und Fallkontrollstudie	–	Isoflavone in der Nahrung	36.458 postmenopausale Frauen; 251 Brustkrebsfälle und 462 Kontrollen	Isoflavonausscheidung und Brustkrebsrisiko	Höhere Isoflavonexposition (allg. und insbesondere Genistein) ist assoziiert mit geringerem Brustkrebsrisiko
(Guha et al. 2009)	Kohortenstudie	6,3 Jahre	Isoflavone in der Nahrung	1.954 Fälle	Brustkrebsrisiko	Höhere Isoflavonzufuhr ist bei postmenopausalen Frauen und Anwenderinnen von Tamoxifen assoziiert mit geringerer Rückfallrate



						Synergistische Effekte mit Tamoxifen
(Hooper et al. 2010)	Metaanalyse	≥ 6 Monate bis 3 Jahre	Isoflavone über die Nahrung	1287 menopausale Frauen	Brustgewebisdichte	Isoflavone haben keinen Einfluss auf Brustgewebisdichte von postmenopausalen Frauen. Ein leichter Anstieg bei prämenopausalen Frauen muss noch auf klinische Relevanz untersucht werden
(Iwasaki et al. 2009)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone in der Ernährung	846 mit Kontrollen gepaarte Fälle	Polymorphismus von Estrogenrezeptorgenen und der Einfluss auf den Schutz von Isoflavonen vor Brustkrebs	Rezeptorgen-Polymorphismus hat keinen Einfluss auf das Brustkrebsrisiko. Isoflavone haben aber ihren besten Effekt bei postmenopausalen Frauen mit dem Genotyp rs4986938
(Kang et al. 2010a)	Follow-up-Studie	5,1 Jahre	Isoflavone durch Ernährung	524 Brustkrebspatientinnen	Rückfallquote von Brustkrebs	Prämenopausal: Kein Einfluss von Isoflavonen auf Mortalität (HR = 1,05, 95% CI 0,78-1,71 für >42,3 mg/Tag vs. < 15,2 mg/Tag, p = 0,87)



						Postmenopausal: Signifikante Reduktion des Wiederauftretens (HR = 0,67, 95% CI 0,54-0,85, p = 0,02). Ergebnisse unabhängig von ER/PR-Status und von Anastrozol- Behandlung
(Kwack et al. 2009)	Kohortenstudie	–	135 g Soja/Tag, 0,51 mg/kg Isoflavone	Frauen	Hormonelles Risiko	Im Vergleich zu Estrogen haben Isoflavone keine hormonellen Effekte
(Maskarinec et al. 2009)	RCT, db	2 Jahre	80 oder 120 mg Isoflavone vs. Placebo	406 postmenopausale Frauen	Brustgewebisdichte	Keine Beeinflussung der Brustgewebisdichte
(Myung et al. 2009)	Metaanalyse		Sojaernährung		Risiko für Endometriumkrebs und Eierstockkrebs	Höhere Isoflavon- zufuhr senkt das Krebsrisiko (OR 0,61; 95% CI 0,53-0,72) für alle endokrin bedingten Krebsarten; 0,70 für Endometrium- krebs (95% CI 0,57- 0,6) und 0,52 für Eier- stockkrebs (95% CI 0,42-0,66)
(Palacios et al. 2010)	Offen, prospektiv	3 Jahre	Sojaextrakt mit 70 mg Isoflavonen	395 Frauen in der Postmenopause	Endometriumsbiopsie, transvaginaler	Kein Fall von Krebs und nur ein Fall einer



					Ultraschall und Mammographie	einfachen Hyperplasie in 192 auswertbaren Biopsien. Keine signifikante Veränderung der Dicke des Endometriums und von Mammographien
(Rossi et al. 2010)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone in der Nahrung	10.000 Krebsfälle, 16.000 Kontrollen	Einfluss auf das Krebsrisiko	Isoflavone reduzieren das Risiko für Colorektalkrebs (OR = 0,76) und Eierstockkrebs (OR = 0,51)
(Steinberg et al. 2010)	RCT, db	2 Jahre	Soja-Keimlingextrakt mit 80 und 120 mg Isoflavonen + Calcium + Vitamin D vs. Placebo	403 postmenopausale Frauen	Blutuntersuchung, Mammographie, Vaginalzytologie, transvaginaler Ultraschall (Endometriumdicke)	Minimales Risiko durch Supplementa-tion: Kein Effekt auf Schilddrüsenhormone, Endometriumdicke oder Hyperplasien. Ein Fall von Brustkrebs und ein Fall von ER(-) Endometriumkrebs und damit weniger als statistisch erwartet
(Teas et al. 2009)	RCT, db, XO	7 Wochen/Arm	Algen + Soja (2 mg Isoflavone/kg KG)	15 gesunde postmenopausale Frauen	Estronmetaboliten	Anstieg von 2-OH-Estron, Verbesserung von 2:16 $\alpha$ -OH-Estron



(Ward und Kuhnle 2010)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone über die Nahrung	–	Brustkrebsinzidenz	Kein erhöhtes Brustkrebsrisiko
(Zhang et al. 2010)	Kohortenstudie	–	Isoflavone mit der Nahrung	756 chinesische Frauen mit Brustkrebs	ER/PR-Status von Brustkrebs	Prämenopausale Frauen mit Isoflavonexposition haben eher ER(+)/PR(+) Brustkrebs und damit eine bessere Prognose
(Zhang et al. 2009)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone in der Nahrung	756 Fälle und 1009 Kontrollen	Brustkrebsrisiko, Zusammenhang mit Estrogen- und Progesteronrezeptorstatus	Hohe Isoflavonzufuhr korreliert bei prä- und postmenopausalen Frauen dosisabhängig mit geringerem Brustkrebsrisiko, unabhängig von Rezeptorstatus. Bester Schutz bei ER(+)/PR(+) und bei ER(-)/PR(-)
<b>Colorektalkarzinom</b>						
(Akhter et al. 2009)	Fallkontrollstudie	–	Isoflavone durch Ernährung	721 Fälle und 697 Kontrollen	Risiko für Colorektalkarzinom	Verringerung des Karzinomrisikos durch Isoflavone, vor allem bei Frauen
(Budhathoki et al. 2010)	Kohortenstudie	–	Isoflavone durch Ernährung	816 Fälle und 815 Kontrollen	Inzidenzrate von Colorektalkarzinom	Höhere Isoflavonzufuhr geht bei postmenopausalen



						Frauen mit reduziertem Krebsrisiko einher (OR 0,68; 95% CI 0,33-1,40, p = 0,049)
(Yan et al. 2010)	Metaanalyse	–	Isoflavone durch Ernährung	–	Inzidenzrate von Colorektalkarzinom	Isoflavonzufuhr ist bei Frauen mit vermindertem Krebsrisiko assoziiert
(Yang et al. 2009)	Kohortenstudie	6,4 Jahre	Sojanahrung	68.4112 Frauen, 321 Fälle	Risiko für Colorektalkarzinom	Erhöhte Isoflavonzufuhr reduziert das Krebsrisiko, vor allem in postmenopausalen Frauen
<b>Andere Krebsarten</b>						
(El Rayes et al. 2010)	Phase II	Durchschnittlich 5,2 Monate	531 mg Sojaextrakt Isoflavone + Erlotonib + Gemcitabin	20 Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskrebs	6-Monats-Überlebensrate Pankreaskrebs	Isoflavone konnten die 50 %-Überlebensrate nach 6 Monaten nicht verbessern
(Ko et al. 2010)	Fallkontrollstudie	–	Soja- und Isoflavonreiche Ernährung	131 Fälle und 393 Kontrollen	Biomarker für Magenkrebsrisiko	Risikoreduktion korreliert mit Genisteinzufuhr und mit Equolspiegeln
(Kurahashi et al. 2009)	Kohortenstudie	11,8 Jahre	Isoflavone in der Nahrung	19.998 Teilnehmer, davon 12.783	Risiko von Leberkrebs bei Patienten mit Virushepatitis	Kein Einfluss der Isoflavone bei Männern, aber bei



				Frauen; 101 Fälle (32 Frauen)		Frauen korrelierte Genistein mit höherem Krebsrisiko.
(Tacyildiz et al. 2010)	Offen	–	8 mg Genistein	9 Zyklen ohne und 57 mit Genistein	Verringerung von Nebenwirkungen der Chemo- und Strahlentherapie bei Kindern	Mit Genistein weniger Mucositis und Infektionen als Nebenwirkung der Chemotherapie Weniger Schmerzen und Diarrhö als Nebenwirkung der Strahlentherapie
(Tong et al. 2010)	Metaanalyse	–	Sojalebensmittel	–	Magenkrebsrisiko	Signifikante Senkung des Risikos für Magenkrebs mit Lebensmitteln auf Basis von Sojabohnen
<b>Prostatakrebs</b>						
Ahmad et al. 2010)	RCT, db	6 Monate	200 mg Isoflavone vs. Placebo	42 Patienten mit Prostatakrebs	Nebenwirkungen der Strahlentherapie	Verringerte Nebenwirkungen wie Harninkontinenz, erektiler Dysfunktion oder gastrointestinale Nebenwirkungen
(Devere White et al. 2010)	RCT, db	6 Monate db + 6 Monate offen	450 mg Genistein, 300 mg Daidzein	53 Patienten mit Prostatakrebs	PSA-Werte	Keine Korrelation von Isoflavonspiegeln mit PSA-Veränderungen



(Jackson et al. 2010)	Fallkontrollstudie	–	–	175 Patienten mit Prostatakrebs, 194 Kontrollen	Isoflavone im Urin	Kein Unterschied in der Isoflavonausscheidung zwischen den Gruppen (!?). Bei Equolproduzenten war das Risiko für Prostatakrebs verringert
(Kwan et al. 2010)	Phase II	6 Monate	500 ml Sojadrink	34 Prostatakrebspatienten nach Bestrahlung	PSA-Werte	Tendenz zur Verlängerung der Verdoppelungszeit für PSA
(Kumar et al. 2010)	RCT (Phase I)	Von Biopsie bis Op (Durchschnitt 30 Tage)	40, 60 und 80 mg Isoflavone vs. Kontrolle	45 Prostatakrebspatienten vor Operation	PSA, Hormone, Ki-67	Keine Toxizität. Signifikanter Anstieg von E2 und Testosteron mit 60 mg, aber innerhalb der Norm? (Originaldaten liegen nicht vor). Kein Einfluss auf PSA und Ki-67
(Napora et al. 2010)	RCT, db	12 weeks	20 g Sojaprotein mit 160 mg Flavonoiden vs. Placebo	33 Prostatakrebspatienten (17 mit Isoflavonen)	Einfluss auf metabolische und inflammatorische Parameter	Kein Unterschied zwischen den Gruppen – aber auch kein Risiko erkennbar
(Sharma et al. 2009)	RCT, db	12 Wochen	20 g Sojaprotein mit 160 mg Isoflavonen vs.	33 Prostatakrebspatienten unter Androgenentzugs-	Kognitive und vasomotorische	Keine Gruppenunterschiede, allerdings waren zu





			Milchprotein	therapie	Funktionen	Beginn die Beschwerden der Isoflavongruppe signifikant schlechter
(Yan und Spitznagel 2009)	Metaanalyse	–	Soja/Isoflavone in der Nahrung	–	Prostatakrebsrisiko	Isoflavone reduzieren das Krebsrisiko

RCT = Randomisierte kontrollierte Studie

db = doppelblind

SP(-) = Isoflavonabgereichertes Sojaprotein

SP(+) = Sojaprotein mit Isoflavonen

XO = Cross-over

## Referenzen

- (1) Accorsi-Neto A, Haidar M, Simoes R, Simoes M, Soares-Jr J und Baracat E (2009). Effects of isoflavones on the skin of postmenopausal women: a pilot study. *Clinics (Sao Paulo)* 64(6):505-510.
- (2) Akhter M, Iwasaki M, Yamaji T, Sasazuki S und Tsugane S (2009). Dietary isoflavone and the risk of colorectal adenoma: a case-control study in Japan. *Br J Cancer* 100(11):1812-1816.
- (3) Alekel DL, Van Loan MD, Koehler KJ, Hanson LN, Stewart JW, Hanson KB, Kurzer MS und Peterson CT (2010). The soy isoflavones for reducing bone loss (SIRBL) study: a 3-y randomized controlled trial in postmenopausal women. *Am J Clin Nutr* 91(1):218-230.
- (4) Aso T (2010). Equol improves menopausal symptoms in Japanese women. *J Nutr* 140(7):1386S-1389S.
- (5) Atteritano M, Mazzaferro S, Frisina A, Cannata ML, Bitto A, D'Anna R, Squadrito F, Macri I, Frisina N und Buemi M (2009). Genistein effects on quantitative ultrasound parameters and bone mineral density in osteopenic postmenopausal women. *Osteoporos Int* 20(11):1947-1954.
- (6) Azadbakht L und Esmailzadeh A (2009). Soy-protein consumption and kidney-related biomarkers among type 2 diabetics: a crossover, randomized clinical trial. *J Ren Nutr* 19(6):479-486.
- (7) Battaglia C, Cianciosi A, Mancini F, Fabbri R, Busacchi P, Nappi RE und Venturoli S (2009). Genistein supplements might not induce clitoral modifications in postmenopausal women: a prospective, pilot study. *J Sex Med* 6(11):3132-3138.
- (8) Beavers DP, Beavers KM, Miller M, Stamey J und Messina MJ (2010a). Exposure to isoflavone-containing soy products and endothelial function: A Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*.
- (9) Beavers KM, Serra MC, Beavers DP, Cooke MB und Willoughby DS (2010b). Soy and the exercise-induced inflammatory response in postmenopausal women. *Appl Physiol Nutr Metab* 35(3):261-269.
- (10) Beavers KM, Serra MC, Beavers DP, Hudson GM und Willoughby DS (2010c). The lipid-lowering effects of 4 weeks of daily soymilk or dairy milk ingestion in a postmenopausal female population. *J Med Food* 13(3):650-656.
- (11) Bitto A, Granese R, Triolo O, Villari D, Maisano D, Giordano D, Altavilla D, Marini H, Adamo EB, Nicotina PA, D'Anna R und Squadrito F (2010a). Genistein aglycone: a new therapeutic approach to reduce endometrial hyperplasia. *Phytomedicine* 17(11):844-850.
- (12) Bitto A, Polito F, Atteritano M, Altavilla D, Mazzaferro S, Marini H, Adamo EB, D'Anna R, Granese R, Corrado F, Russo S, Minutoli L und Squadrito F (2010b).



- Genistein Aglycone Does Not Affect Thyroid Function: Results from a Three-Year, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.*
- (13) Borodin EA, Menshikova IG, Dorovskikh VA, Feoktistova NA, Shtarberg MA, Yamamoto T, Takamatsu K, Mori H und Yamamoto S (2009). Effects of two-month consumption of 30 g a day of soy protein isolate or skimmed curd protein on blood lipid concentration in Russian adults with hyperlipidemia. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* 55(6):492-497.
- (14) Brandao LC, Hachul H, Bittencourt LR, Baracat EC, Tufik S und D'Almeida V (2009). Effects of isoflavone on oxidative stress parameters and homocysteine in postmenopausal women complaining of insomnia. *Biol Res* 42(3):281-287.
- (15) Budhathoki S, Joshi AM, Ohnaka K, Yin G, Toyomura K, Kono S, Mibu R, Tanaka M, Kakeji Y, Maehara Y, Okamura T, Ikejiri K, Futami K, Maekawa T, Yasunami Y, Takenaka K, Ichimiya H und Terasaka R (2010). Soy food and isoflavone intake and colorectal cancer risk: the Fukuoka Colorectal Cancer Study. *Scand J Gastroenterol.*
- (16) Burke GL, Legault C, Anthony M, Bland DR, Morgan TM, Naughton MJ, Leggett K, Washburn SA und Vitolins MZ (2003). Soy protein and isoflavone effects on vasomotor symptoms in peri- and postmenopausal women: the Soy Estrogen Alternative Study. *Menopause* 10(2):147-153.
- (17) Campbell SC, Khalil DA, Payton ME und Arjmandi BH (2010). One-year soy protein supplementation does not improve lipid profile in postmenopausal women. *Menopause* 17(3):587-593.
- (18) Cancelo Hidalgo MJ und Castelo BC (2010). Optimizing soy isoflavones effect in postmenopausal women: the impact of timing on climacteric symptoms. *Gynecol Endocrinol.*
- (19) Carmignani LO, Pedro AO, Costa-Paiva LH und Pinto-Neto AM (2010). The effect of dietary soy supplementation compared to estrogen and placebo on menopausal symptoms: a randomized controlled trial. *Maturitas* 67(3):262-269.
- (20) Chedraui P, San Miguel G und Schwager G (2010). The effect of soy-derived isoflavones over hot flushes, menopausal symptoms and mood in climacteric women with increased body mass index. *Gynecol Endocrinol.*
- (21) Cho YA, Kim J, Park KS, Lim SY, Shin A, Sung MK und Ro J (2010). Effect of dietary soy intake on breast cancer risk according to menopause and hormone receptor status. *Eur J Clin Nutr* 64(9):924-932.
- (22) Devere White RW, Tsodikov A, Stapp EC, Soares SE, Fujii H und Hackman RM (2010). Effects of a high dose, aglycone-rich soy extract on prostate-specific antigen and serum isoflavone concentrations in men with localized prostate cancer. *Nutr Cancer* 62(8):1036-1043.
- (23) Dijkstra SC, Lampe JW, Ray RM, Brown R, Wu C, Li W, Chen C, King IB, Gao D, Hu Y, Shannon J, Wahala K und Thomas DB (2010). Biomarkers of dietary exposure



- are associated with lower risk of breast fibroadenomas in Chinese women. *J Nutr* 140(7):1302-1310.
- (24) Dorjgochoo T, Gu K, Zheng Y, Kallianpur A, Chen Z, Zheng W, Lu W und Shu XO (2010). Soy intake in association with menopausal symptoms during the first 6 and 36 months after breast cancer diagnosis. *Breast Cancer Res Treat*.
- (25) El Rayes BF, Philip PA, Sarkar FH, Shields AF, Ferris AM, Hess K, Kaseb AO, Javle MM, Varadhachary GR, Wolff RA und Abbruzzese JL (2010). A phase II study of isoflavones, erlotinib, and gemcitabine in advanced pancreatic cancer. *Invest New Drugs*.
- (26) Evans M, Elliott JG, Sharma P, Berman R und Guthrie N (2010). The effect of synthetic genistein on menopause symptom management in healthy postmenopausal women: A multi-center, randomized, placebo-controlled study. *Maturitas*.
- (27) Ferrari A (2009). Soy extract phytoestrogens with high dose of isoflavones for menopausal symptoms. *J Obstet Gynaecol Res* 35(6):1083-1090.
- (28) Fuhrman BJ, Pfeiffer R, Xu X, Wu AH, Korde L, Gail MH, Keefer LK, Veenstra TD, Hoover RN und Ziegler RG (2009). Soy intake is associated with increased 2-hydroxylation and decreased 16 $\alpha$ -hydroxylation of estrogens in Asian-American women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18(10):2751-2760.
- (29) Gleason CE, Carlsson CM, Barnet JH, Meade SA, Setchell KD, Atwood CS, Johnson SC, Ries ML und Asthana S (2009). A preliminary study of the safety, feasibility and cognitive efficacy of soy isoflavone supplements in older men and women. *Age Ageing* 38(1):86-93.
- (30) Gobert CP, Pipe EA, Capes SE, Darlington GA, Lampe JW und Duncan AM (2010). Soya protein does not affect glycaemic control in adults with type 2 diabetes. *Br J Nutr* 103(3):412-421.
- (31) Goodman MT, Shvetsov YB, Wilkens LR, Franke AA, Le Marchand L, Kakazu KK, Nomura AM, Henderson BE und Kolonel LN (2009). Urinary phytoestrogen excretion and postmenopausal breast cancer risk: the multiethnic cohort study. *Cancer Prev Res (Phila)* 2(10):887-894.
- (32) Guha N, Kwan ML, Quesenberry CP, Jr., Weltzien EK, Castillo AL und Caan BJ (2009). Soy isoflavones and risk of cancer recurrence in a cohort of breast cancer survivors: the Life After Cancer Epidemiology study. *Breast Cancer Res Treat* 118(2):395-405.
- (33) Hachul H, Brandao LC, D'Almeida V, Bittencourt LR, Baracat EC und Tufik S (2010). Isoflavones decrease insomnia in postmenopause. *Menopause*.
- (34) Hirayama F, Lee AH, Binns CW, Hiramatsu N, Mori M und Nishimura K (2010). Dietary intake of isoflavones and polyunsaturated fatty acids associated with lung function, breathlessness and the prevalence of chronic obstructive pulmonary disease: Possible protective effect of traditional Japanese diet. *Mol Nutr Food Res*.



- (35) Hooper L, Madhavan G, Tice JA, Leinster SJ und Cassidy A (2010). Effects of isoflavones on breast density in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Hum Reprod Update* 16(6):745-760.
- (36) Imani H, Tabibi H, Atabak S, Rahmani L, Ahmadinejad M und Hedayati M (2009). Effects of soy consumption on oxidative stress, blood homocysteine, coagulation factors, and phosphorus in peritoneal dialysis patients. *J Ren Nutr* 19(5):389-395.
- (37) Ishimi Y (2010). Dietary equol and bone metabolism in postmenopausal Japanese women and osteoporotic mice. *J Nutr* 140(7):1373S-1376S.
- (38) Ishiwata N, Melby MK, Mizuno S und Watanabe S (2009). New equol supplement for relieving menopausal symptoms: randomized, placebo-controlled trial of Japanese women. *Menopause* 16(1):141-148.
- (39) Iwasaki M, Hamada GS, Nishimoto IN, Netto MM, Motola J, Jr., Laginha FM, Kasuga Y, Yokoyama S, Onuma H, Nishimura H, Kusama R, Kobayashi M, Ishihara J, Yamamoto S, Hanaoka T und Tsugane S (2009). Isoflavone, polymorphisms in estrogen receptor genes and breast cancer risk in case-control studies in Japanese, Japanese Brazilians and non-Japanese Brazilians. *Cancer Sci* 100(5):927-933.
- (40) Jackson MD, McFarlane-Anderson ND, Simon GA, Bennett FI und Walker SP (2010). Urinary phytoestrogens and risk of prostate cancer in Jamaican men. *Cancer Causes Control*.
- (41) Jenkins DJ, Mirrahimi A, Srichaikul K, Berryman CE, Wang L, Carleton A, Abdulnour S, Sievenpiper JL, Kendall CW und Kris-Etherton PM (2010). Soy Protein Reduces Serum Cholesterol by Both Intrinsic and Food Displacement Mechanisms. *J Nutr*.
- (42) Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X und Jin S (2010b). Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* DOI:10.1503/cmaj.091298.
- (43) Kang X, Zhang Q, Wang S, Huang X und Jin S (2010a). Effect of soy isoflavones on breast cancer recurrence and death for patients receiving adjuvant endocrine therapy. *CMAJ* DOI:10.1503/cmaj.091298.
- (44) Kaygusuz I, Turhan NO, Duvan CI, Koca C und Aydin M (2010). Effect of genistein therapy on plasma levels of asymmetric dimethylarginine in healthy postmenopausal women: a randomized, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 94(2):764-766.
- (45) Kenny AM, Mangano KM, Abourizk RH, Bruno RS, Anamani DE, Kleppinger A, Walsh SJ, Prestwood KM und Kerstetter JE (2009). Soy proteins and isoflavones affect bone mineral density in older women: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 90(1):234-242.
- (46) Ko KP, Park SK, Park B, Yang JJ, Cho LY, Kang C, Kim CS, Gwack J, Shin A, Kim Y, Kim J, Yang HK, Kang D, Chang SH, Shin HR und Yoo KY (2010). Isoflavones from phytoestrogens and gastric cancer risk: a nested case-control study within the



- Korean Multicenter Cancer Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(5):1292-1300.
- (47) Kumar NB, Kang L, Pow-Sang J, Xu P, Allen K, Riccardi D, Besterman-Dahan K und Krischer JP (2010). Results of a randomized phase I dose-finding trial of several doses of isoflavones in men with localized prostate cancer: administration prior to radical prostatectomy. *J Soc Integr Oncol* 8(1):3-13.
- (48) Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M und Tsugane S (2009). Isoflavone consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma in a population-based prospective cohort of Japanese men and women. *Int J Cancer* 124(7):1644-1649.
- (49) Kwack SJ, Kim KB, Kim HS, Yoon KS und Lee BM (2009). Risk assessment of soybean-based phytoestrogens. *J Toxicol Environ Health A* 72(21-22):1254-1261.
- (50) Kwan W, Duncan G, Van Patten C, Liu M und Lim J (2010). A phase II trial of a soy beverage for subjects without clinical disease with rising prostate-specific antigen after radical radiation for prostate cancer. *Nutr Cancer* 62(2):198-207.
- (51) Le Donne M, Caruso C, Mancuso A, Costa G, Iemmo R, Pizzimenti G und Cavallari V (2010). The effect of vaginally administered genistein in comparison with hyaluronic acid on atrophic epithelium in postmenopause. *Arch Gynecol Obstet*.
- (52) Li SH, Liu XX, Bai YY, Wang XJ, Sun K, Chen JZ und Hui RT (2010a). Effect of oral isoflavone supplementation on vascular endothelial function in postmenopausal women: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Am J Clin Nutr* 91(2):480-486.
- (53) Li Y, Liu K, Lei W und Zhang K (2010b). [Effect of soy isoflavones on peri-menopausal symptom and estrogen]. *Wei Sheng Yan Jiu* 39(1):56-59.
- (54) Liang W, Lee AH, Binns CW, Huang R, Hu D und Shao H (2009a). Soy consumption reduces risk of ischemic stroke: a case-control study in Southern China. *Neuroepidemiology* 33(2):111-116.
- (55) Liang W, Lee AH, Binns CW, Huang R, Hu D und Shao H (2009b). Soy consumption reduces risk of ischemic stroke: a case-control study in southern china. *Neuroepidemiology* 33(2):111-116.
- (56) Liu J, Ho SC, Su YX, Chen WQ, Zhang CX und Chen YM (2009). Effect of long-term intervention of soy isoflavones on bone mineral density in women: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone* 44(5):948-953.
- (57) Liu ZM, Chen YM, Ho SC, Ho YP und Woo J (2010a). Effects of soy protein and isoflavones on glycemic control and insulin sensitivity: a 6-mo double-blind, randomized, placebo-controlled trial in postmenopausal Chinese women with prediabetes or untreated early diabetes. *Am J Clin Nutr* 91(5):1394-1401.
- (58) Liu ZM, Ho SC, Chen YM und Ho YP (2010b). A mild favorable effect of soy protein with isoflavones on body composition--a 6-month double-blind randomized placebo-



- controlled trial among Chinese postmenopausal women. *Int J Obes (Lond)* 34(2):309-318.
- (59) Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz F, Arnott I und Ferrer-Barriendos J (2010a). Soy isoflavones, diet and physical exercise modify serum cytokines in healthy obese postmenopausal women. *Phytomedicine*.
- (60) Llaneza P, Gonzalez C, Fernandez-Inarrea J, Alonso A, Diaz-Fernandez MJ, Arnott I und Ferrer-Barriendos J (2010b). Soy isoflavones, Mediterranean diet, and physical exercise in postmenopausal women with insulin resistance. *Menopause* 17(2):372-378.
- (61) Marini H, Bitto A, Altavilla D, Burnett BP, Polito F, Di S, V, Minutoli L, Atteritano M, Levy RM, Frisina N, Mazzaferro S, Frisina A, D'Anna R, Cancellieri F, Cannata ML, Corrado F, Lubrano C, Marini R, Adamo EB und Squadrito F (2010). Efficacy of genistein aglycone on some cardiovascular risk factors and homocysteine levels: A follow-up study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20(5):332-340.
- (62) Maskarinec G, Verheus M, Steinberg FM, Amato P, Cramer MK, Lewis RD, Murray MJ, Young RL und Wong WW (2009). Various doses of soy isoflavones do not modify mammographic density in postmenopausal women. *J Nutr* 139:981-986.
- (63) Matvienko OA, Alekel DL, Genschel U, Ritland L, Van Loan MD und Koehler KJ (2010). Appetitive hormones, but not isoflavone tablets, influence overall and central adiposity in healthy postmenopausal women. *Menopause* 17(3):594-601.
- (64) Morimoto Y, Steinbrecher A, Kolonel LN und Maskarinec G (2010). Soy consumption is not protective against diabetes in Hawaii: the Multiethnic Cohort. *Eur J Clin Nutr*.
- (65) Myung SK, Ju W, Choi HJ und Kim SC (2009). Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 116(13):1697-1705.
- (66) Nanri A, Mizoue T, Takahashi Y, Kirii K, Inoue M, Noda M und Tsugane S (2010). Soy product and isoflavone intakes are associated with a lower risk of type 2 diabetes in overweight Japanese women. *J Nutr* 140(3):580-586.
- (67) Napora JK, Short RG, Muller DC, Carlson OD, Odetunde JO, Xu X, Carducci M, Trivison TG, Maggio M, Egan JM und Basaria S (2010). High Dose Isoflavones Do Not Improve Metabolic and Inflammatory Parameters in Androgen Deprived Men with Prostate Cancer. *J Androl*.
- (68) Palacios S, Pornel B, Vazquez F, Aubert L, Chantre P und Mares P (2010). Long-term endometrial and breast safety of a specific, standardized soy extract. *Climacteric*.
- (69) Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M und Parazzini F (2010a). Effects of soy isoflavones and genistein on glucose metabolism in perimenopausal and postmenopausal non-Asian women: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Menopause* 17(5):1080-1086.
- (70) Ricci E, Cipriani S, Chiaffarino F, Malvezzi M und Parazzini F (2010b). Soy isoflavones and bone mineral density in perimenopausal and postmenopausal Western



- women: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Womens Health (Larchmt)* 19(9):1609-1617.
- (71) Riesco E, Aubertin-Leheudre M, Maltais ML, Audet M und Dionne IJ (2010). Synergic effect of phytoestrogens and exercise training on cardiovascular risk profile in exercise-responder postmenopausal women: a pilot study. *Menopause* 17(5):1035-1039.
- (72) Rossi M, Bosetti C, Negri E, Lagioui P und La Vecchia C (2010). Flavonoids, proanthocyanidins, and cancer risk: a network of case-control studies from Italy. *Nutr Cancer* 62(7):871-877.
- (73) Santo AS, Santo AM, Browne RW, Burton H, Leddy JJ, Horvath SM und Horvath PJ (2010). Postprandial Lipemia Detects the Effect of Soy Protein on Cardiovascular Disease Risk Compared with the Fasting Lipid Profile. *Lipids*.
- (74) Santos-Galduroz RF, Galduroz JC, Facco RL, Hachul H und Tufik S (2010). Effects of isoflavone on the learning and memory of women in menopause: a double-blind placebo-controlled study. *Braz J Med Biol Res*.
- (75) Sharma P, Wisniewski A, Braga-Basaria M, Xu X, Yep M, Denmeade S, Dobs AS, DeWeese T, Carducci M und Basaria S (2009). Lack of an effect of high dose isoflavones in men with prostate cancer undergoing androgen deprivation therapy. *J Urol* 182(5):2265-2272.
- (76) Sousa-Munoz RL und Filizola RG (2009). Efficacy of soy isoflavones for depressive symptoms of the climacteric syndrome. *Maturitas* 63(1):89-93.
- (77) Steinberg FM, Murray MJ, Lewis RD, Cramer MA, Amato P, Young RL, Barnes S, Konzelmann KL, Fischer JG, Ellis KJ, Shypailo RJ, Fraley JK, Smith EO und Wong WW (2010). Clinical outcomes of a 2-y soy isoflavone supplementation in menopausal women. *Am J Clin Nutr*.
- (78) Tabibi H, Immani H, Hedayati M, Atabak S und Rahmani L (2010a). Effects of soy consumption on serum lipids and apoproteins in peritoneal dialysis patients: a randomized controlled trial. *Perit Dial Int*.
- (79) Tabibi H, Immani H, Hedayati M, Atabak S und Rahmani L (2010b). EFFECTS OF SOY CONSUMPTION ON SERUM LIPIDS AND APOPROTEINS IN PERITONEAL DIALYSIS PATIENTS: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL. *Perit Dial Int*.
- (80) Tacyildiz N, Ozyoruk D, Yavuz G, Unal E, Dincaslan H, Dogu F, Sahin K und Kucuk O (2010). Soy isoflavones ameliorate the adverse effects of chemotherapy in children. *Nutr Cancer* 62(7):1001-1005.
- (81) Taku K, Lin N, Cai D, Hu J, Zhao X, Zhang Y, Wang P, Melby MK, Hooper L, Kurzer MS, Mizuno S, Ishimi Y und Watanabe S (2010a). Effects of soy isoflavone extract supplements on blood pressure in adult humans: systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *J Hypertens* 28(10):1971-1982.





- (82) Taku K, Melby MK, Kurzer MS, Mizuno S, Watanabe S und Ishimi Y (2010b). Effects of soy isoflavone supplements on bone turnover markers in menopausal women: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Bone*.
- (83) Taku K, Melby MK, Takebayashi J, Mizuno S, Ishimi Y, Omori T und Watanabe S (2010c). Effect of soy isoflavone extract supplements on bone mineral density in menopausal women: meta-analysis of randomized controlled trials. *Asia Pac J Clin Nutr* 19(1):33-42.
- (84) Teas J, Hurley TG, Hebert JR, Franke AA, Sepkovic DW und Kurzer MS (2009). Dietary seaweed modifies estrogen and phytoestrogen metabolism in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 139(5):939-944.
- (85) Tong X, Li W und Qin LQ (2010). [Meta-analysis of the relationship between soybean product consumption and gastric cancer]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 44(3):215-220.
- (86) Unfer V, Casini ML, Costabile L, Mignosa M, Gerli S und Di Renzo GC (2004). Endometrial effects of long-term treatment with phytoestrogens: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Fertil Steril* 82(1):145-148.
- (87) Vitolins MZ, Case LD, Morgan TM, Miller MA und Burke GL (2010). Soy use and vasomotor symptoms: Soy Estrogen Alternative follow-up study. *Int J Womens Health* 2:381-386.
- (88) Vupadhyayula PM, Gallagher JC, Templin T, Logsdon SM und Smith LM (2009). Effects of soy protein isolate on bone mineral density and physical performance indices in postmenopausal women-a 2-year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Menopause*.
- (89) Ward HA und Kuhnle GG (2010). Phytoestrogen consumption and association with breast, prostate and colorectal cancer in EPIC Norfolk. *Arch Biochem Biophys* 501(1):170-175.
- (90) Wong JM, Kendall CW, de Souza R, Emam A, Marchie A, Vidgen E, Holmes C und Jenkins DJ (2010). The effect on the blood lipid profile of soy foods combined with a prebiotic: a randomized controlled trial. *Metabolism* 59(9):1331-1340.
- (91) Wong WW, Lewis RD, Steinberg FM, Murray MJ, Cramer MA, Amato P, Young RL, Barnes S, Ellis KJ, Shypailo RJ, Fraley JK, Konzelmann KL, Fischer JG und Smith EO (2009). Soy isoflavone supplementation and bone mineral density in menopausal women: a 2-y multicenter clinical trial. *Am J Clin Nutr* 90(5):1433-1439.
- (92) Yan L und Spitznagel EL (2009). Soy consumption and prostate cancer risk in men: a revisit of a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 89(4):1155-1163.
- (93) Yan L, Spitznagel EL und Bosland MC (2010). Soy consumption and colorectal cancer risk in humans: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 19(1):148-158.

- (94) Yang G, Shu XO, Li H, Chow WH, Cai H, Zhang X, Gao YT und Zheng W (2009). Prospective cohort study of soy food intake and colorectal cancer risk in women. *Am J Clin Nutr* 89(2):577-583.
- (95) Zhang M, Liu X und Holman CD (2010). Effect of dietary intake of isoflavones on the estrogen and progesterone receptor status of breast cancer. *Nutr Cancer* 62(6):765-773.
- (96) Zhang M, Yang H und Holman CD (2009). Dietary intake of isoflavones and breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status. *Breast Cancer Res Treat* 118(3):553-563.